

## Die „Marburg-Virus“-Hepatitis

### Untersuchungen bei Menschen und Meerschweinchen

H. BECHTELSHEIMER, G. KORB und P. GEDIGK

Pathologisches Institut der Universitäten Bonn (Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk)  
und Marburg (damaliger Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. G. Korb)

Eingegangen am 6. August 1970

#### „Marburg-Virus“ Hepatitis

##### Studies in Humans and Guinea Pigs

*Summary.* The development and course of the hepatitis caused by the “Marburg Virus” was studied by comparing the changes in livers of experimentally infected guinea pigs with those in livers from patients who died or recovered from the disease.

The “Marburg Virus” hepatitis generally lasts from fourteen to eighteen days. The changes that take place may be divided into three stages. The first stage is characterized by the disseminated occurrence of acidophilic necroses of single cells and by hyperactivity of the von Kupffer cells. The stage of necrosis develops by an eccentric and radial extension of the individual necroses, forming larger disseminated coalesced necroses. In addition, occasional cytoplasmic inclusion bodies and numerous basophilic bodies may be found; these represent extensive nucleoclasia. The remaining hepatic parenchyma shows fatty metamorphosis. In the periportal regions infiltrates of monocytic and lymphocytic cells appear. At the end of this stage the necrotic regions undergo dissolution. In the recovery stage the necroses are absorbed and replaced by regenerating liver cells.

The consequences in large part depend on the intensity of the damage produced. If injury is mild the rise in transaminase does not exceed 500 mU/ml, and one finds later only a slight polymorphy and ballooning of individual hepatic cells and a minimal focal fatty metamorphosis. Small accumulations of von Kupffer cells and infiltrates of round cells in the periportal regions are rare and scanty. When severe damage occurs and the transaminase exceeds 500 mU/ml, then the liver cells show fatty metamorphosis for a long time. Furthermore, individual cellular necroses, nodular accumulations of von Kupffer cells, and dense infiltrations of histiocytic and plasmacytic cells can be demonstrated in the periportal regions.

We have not observed fibrosis or cirrhotic alterations, even after severe hepatic injury. In none of the stages has cholestasis been evident.

The “Marburg Virus” hepatitis may be differentiated from the classical viral hepatitis of the human, from yellow fever, and from other viral hepatitis by the form and localization of the necroses it produces, as well as by the accompanying regressive and inflammatory changes.

*Zusammenfassung.* Durch vergleichende Untersuchungen an den Lebern infizierter Meerschweinchen, von gestorbenen Patienten und Rekonvaleszenten wurden die Entstehung und der Ablauf der durch das „Marburg-Virus“ verursachten Hepatitis untersucht.

Die „Marburg-Virus“-Hepatitis läuft in der Regel in etwa 14—18 Tagen ab. Dabei lassen sich die Leberveränderungen in drei Stadien einteilen. Das Initialstadium ist durch das Auftreten disseminierter, acidophiler Einzelzellnekrosen und einer Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen gekennzeichnet. Im Stadium der Nekrosen entstehen aus den Einzelzellnekrosen durch exzentrische und radiäre Ausbreitung mehr oder weniger große, disseminierte Gruppennekrosen. Weiterhin zeigen sich gelegentlich cytoplasmatische Einschlusskörperchen und zahlreiche basophile Körperchen als Ausdruck einer ausgeprägten Nucleoclasie. Das erhaltene Leberparenchym ist verfettet. In den portalen Feldern treten Infiltrate monocytoider und

lymphocytoider Zellen auf. Am Ende dieses Stadiums kommt es zum Zerfall der Nekrosen. Im Stadium der Rückbildung werden die Nekrosen resorbiert und schließlich durch regenerierende Leberzellen ersetzt.

Die Folgezustände hängen weitgehend von der Schwere des vorausgegangenen Leberschadens ab. In leichten Fällen, bei denen der maximale Transaminasenanstieg den Wert von 500 mU/ml nicht überschritten hatte, findet man später nur eine leichte Polymorphie und Ballonierung einzelner Leberzellen und eine geringe herdförmige Verfettung. Sternzellknötchen und rundzellige Infiltrate in den portalen Feldern sind selten und spärlich. — Ist ein schwerer Parenchymschaden vorausgegangen, bei dem die Transaminasenwerte 500 mU/ml überschritten hatten, so besteht noch längere Zeit eine stärkere Verfettung der Leberzellen. Weiterhin lassen sich Einzelzellnekrosen, Sternzellknötchen und eine dichte histiocytäre und plasmocelluläre Infiltration der portalen Felder nachweisen.

Fibrosierungen oder cirrhotische Umbauvorgänge haben wir auch nach schweren Leberschäden nicht beobachtet. Zeichen einer Cholestase sind in keinem Stadium vorhanden.

Von der klassischen Virushepatitis des Menschen, vom Gelbfieber und von anderen viralen Hepatiden läßt sich die „Marburg-Virus“-Hepatitis durch Unterschiede in der Lokalisation und Form der Nekrosen sowie durch die begleitenden regressiven und entzündlichen Veränderungen abgrenzen.

Im Spätsommer 1967 traten in Marburg, Frankfurt und Belgrad schwere Erkrankungen von Menschen auf, welche in tierexperimentell arbeitenden Instituten einen Kontakt mit Affen (*Cercopithecus aethiops*) hatten. Insgesamt wurden 27 Menschen betroffen. Davon erkrankten in Marburg allein 23 Personen. Bei den meisten Patienten klang die Erkrankung nach ungefähr 15 Tagen langsam ab. Fünf Patienten starben zwischen dem 8. und 16. Erkrankungstag (Gedigk, Bechtelsheimer und Korb, 1968a, b, 1969; Bechtelsheimer, Jacob und Solcher, 1968, 1969; Korb, Bechtelsheimer und Gedigk, 1968; Bechtelsheimer, 1968; Martini, Knauff, Schmiedt, Mayer und Baltzer, 1968). Siegert u. Mitarb. (1967, 1968) sowie Smith u. Mitarb. (1968) konnten die Infektion durch Überimpfen von Menschenblut auf Meerschweinchen übertragen und das Virus isolieren. Die elektronenmikroskopische Darstellung des Erregers gelang Peters und Müller (1968), Kissling u. Mitarb. (1968) sowie May u. Mitarb. (1968).

Da trotz der offensichtlichen Pantropie des Erregers die Veränderungen in der Leber sowohl beim Menschen als auch beim Versuchstier ganz im Vordergrund standen, erschien es notwendig, das histologische Bild der Begleithepatitis bei der „Marburg-Virus“-Krankheit besonders in den Blick zu nehmen. Durch einen Vergleich der bei Meerschweinchen erhobenen Befunde, der Ergebnisse im Obduktionsmaterial und der bioptischen Untersuchungen an Rekonvaleszenten sollten die formale Genese, der Ablauf und die Rückbildung der Leberschädigung erfaßt werden. Von besonderem Interesse waren die Frühveränderungen der Infektion, da in fortgeschrittenen Fällen offenbar zusätzliche und unspezifische Schäden hinzutreten. Weiterhin sollte geprüft werden, durch welche Besonderheiten die „Marburg-Virus“-Hepatitis gekennzeichnet ist und sich von anderen Hepatitisformen unterscheidet.

## Material und Methoden

### *I. Obduktionsfälle*

Das Obduktionsmaterial stammte von 5 Patienten, von denen einer am 8., zwei am 14., einer am 15. und einer am 16. Tag der Erkrankung starben (Gedigk, Bechtelsheimer und Korb, 1968a, b).

## II. Leberbiopsien

Insgesamt standen uns von 14 überlebenden Patienten Leberpunktate zur Verfügung, die zwischen dem 13. und 39. Tag nach Beginn der Erkrankung entnommen wurden. Bei diesen Patienten war im Verlauf der Erkrankung ein Transaminaseanstieg zu beobachten (Martini, Knauff, Schmiedt, Mayer und Baltzer, 1968), der in der Regel zwischen dem 6. und 8. Tag, gelegentlich jedoch auch am 4. bzw. 5., 9. und 12. Tag nach dem Beginn der Erkrankung aufgetreten war. Der geringste Transaminaseanstieg betrug 30 SGOT mU/ml; der höchste Wert lag bei 1600 SGOT mU/ml. Die Punktionen erfolgten (mit einer Ausnahme) zwischen dem 12. und 33. Tag nach dem maximalen SGOT-Anstieg. Bei einer Patientin wurde nach 5 Tagen eine Leberpunktion vorgenommen; bei einer zweiten Patientin, bei der zweimal ein Anstieg der Transaminasen auf 250 bzw. 200 SGOT mU/ml aufgetreten war, erfolgten die Biopsien am 5. bzw. 7. Tag nach dem Höhepunkt der Transaminasewerte.

## III. Material von der Leber infizierter Meerschweinchen<sup>1</sup>

In einer ersten Untersuchungsreihe konnten zunächst nur Tiere untersucht werden, die mit heterogenen und unterschiedlichen Verdünnungen von infektiösem Material und vornehmlich mit Blut von Patienten inoculiert worden waren (Bechtelsheimer, 1968). In einer weiteren Untersuchungsreihe (Korb, Slenczka, Bechtelsheimer und Gedigk, 1970) verwendeten wir Meerschweinchen, bei denen ein standardisierter Infektionsmodus über zahlreiche Passagen eingehalten werden konnte. Bei der vorliegenden Arbeit zogen wir zum Vergleich jedoch nur diejenigen Meerschweinchen der letzten Untersuchungsreihe heran, welche direkt mit dem Blut erkrankter Menschen inoculiert worden waren, da bei ihnen im wesentlichen identische Leberveränderungen wie beim Menschen nachweisbar waren, während bei höheren Tierpassagen nicht nur eine Steigerung der Infektiosität, sondern auch eine entsprechende Variation des histologischen Erscheinungsbildes eintraten.

## IV. Histologische Untersuchungen

Das Gewebsmaterial wurde sofort nach der Entnahme in Formalin fixiert. In der üblichen Weise fertigten wir Paraffinschnitte an und führten Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Goldner und Perjodsäure-Leukofuscin durch. Auch eine Gitterfaserfärbung nach Gomori nahmen wir in der Regel vor (Methodik s. Gedigk und Totović, 1964).

## Untersuchungsergebnisse

Die Frühveränderungen ließen sich an Meerschweinchen erfassen, die zwischen dem 1. und 11. Tag nach der Inoculation getötet worden waren. Das Maximum des Leberschadens zeigte sich bei 2 Patienten, die am Gipfel des SGOT-Anstieges starben, sowie bei Meerschweinchen, die am Höhepunkt der Erkrankung spontan ad exitum kamen oder getötet wurden. Hinweise für die abklingende Erkrankung fanden sich bei 3 Patienten, deren Tod nach dem SGOT-Gipfel eingetreten war. Einblicke in die Spätveränderungen gewannen wir durch Leberbiopsien von 14 Patienten, die zwischen dem 13. und 39. Tag entnommen worden waren.

Die Untersuchungen der Meerschweinchen zeigten, daß die *frühesten pathologischen Veränderungen* etwa 3 Tage nach der Inoculation zu beobachten waren. Neben einer Aktivierung der Sternzellen traten im Parenchym lediglich vereinzelte disseminierte acidophile Einzelzellnekrosen (EN) auf (Abb. 1a und b). Sie zeigten eine Coagulation des Cytoplasmas sowie teils pyknotische und teils zerfallende Kerne. Manchmal stellten sich die Kerne als eben noch erkennbare, schwach eosinophile Scheiben dar. Gelegentlich traf man Leberzellen, in denen

<sup>1</sup> Auch an dieser Stelle danken wir den Herren Prof. Siegert, Dr. Shu und Dr. Slenczka (Marburg) für die Überlassung des tierexperimentellen Materials.

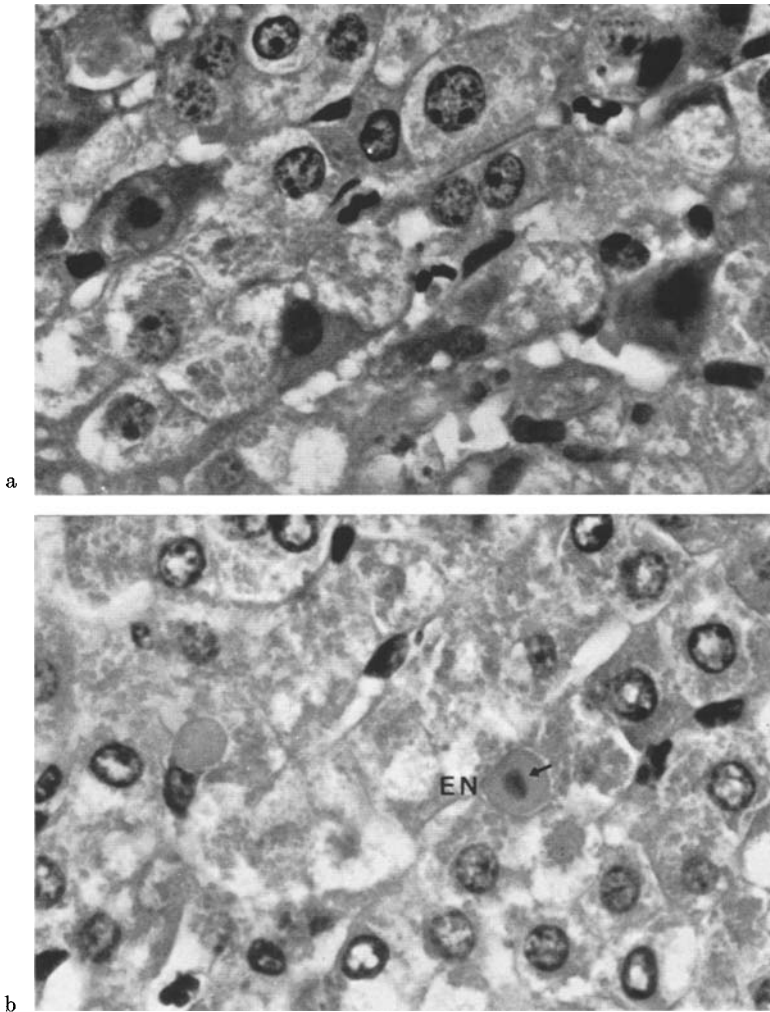


Abb. 1a. Leber (Meerschweinchen). Vereinzelte acidophile Einzelzellnekrosen mit pyknotischen Kernen. Aktivierung der Sternzellen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 512fach. b Leber (Meerschweinchen). Frische Einzelzellnekrosen (EN). Kern nur noch schattenhaft zu erkennen (Pfeil). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 512fach

— ähnlich wie beim Gelbfieber — zunächst nur ein Teil des Cytoplasmas coaguliert war (Abb. 2). Die nekrotischen Zellen lagen zunächst noch im Verband der Leberzellplatten und wurden später unter dem Bild sog. Councilman-Körperchen in die Sinus ausgestoßen. Mitunter enthielten sie im Cytoplasma einzelne Fetttropfen. Die erhaltenen Leberzellen wiesen eine Minderung des Glykogengehaltes sowie eine geringe Verfettung auf. Im Blut der Sinus traf man einzelne lymphoide sowie monocytoide Zellelemente sowie gelegentlich wenige 1—2  $\mu$  große, basophile Körperchen. — Die Veränderungen der Portalfelder standen zunächst im Hintergrund; sie enthielten nur wenige lymphoide und monocytoide Zellen.

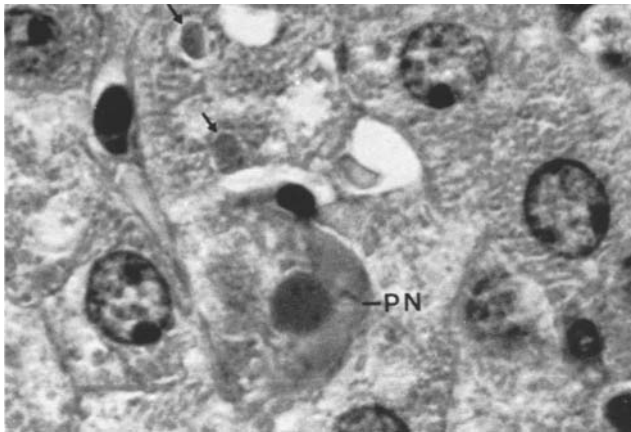


Abb. 2. Leber (Meerschweinchen). Partielle Nekrose (PN) des Cytoplasma einer Leberzelle. Mehrere eosinophile Einschlusskörperchen (Pfeile) im Cytoplasma einer Leberzelle. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1000fach

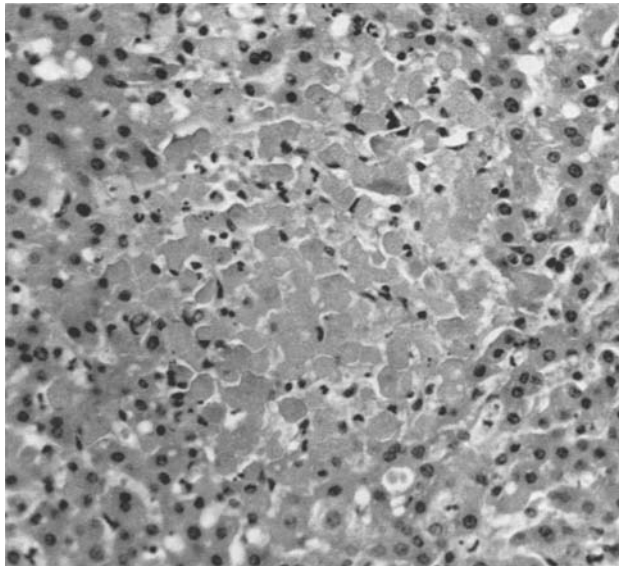


Abb. 3. Leber (Meerschweinchen). Größere Gruppennekrose mit weitgehendem Schwund der Kerne in den zentralen Abschnitten. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 120fach

*Im weiteren Verlauf der Leberschädigung* traten beim Meerschweinchen vermehrt EN und vor allem unregelmäßig verteilte, unterschiedlich große Gruppennekrosen (GN) auf. Diese GN entstanden durch exzentrische, radiäre Ausbreitung aus EN, zumal die Zellen im Zentrum der GN die am weitesten fortgeschrittenen nekrotischen Veränderungen aufwiesen (Abb. 3). Innerhalb der GN waren mitunter auch nekrotische Sternzellen vorhanden. Beim Fortschreiten der Krankheit

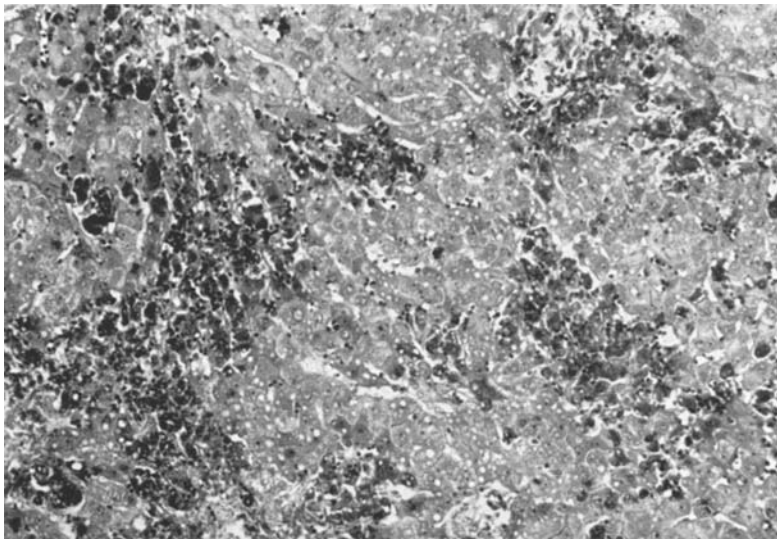


Abb. 4. Leber (Mensch. Autopsie). Unregelmäßig angeordnete Einzelzell- und Gruppennekrosen (im Bild dunkel). Goldner. Vergr. 100fach

können sich offensichtlich GN noch weiter vergrößern und im übrigen Parenchym neue EN entstehen (Abb. 4).

Bemerkenswert war, daß im Cytoplasma einzelner Leberzellen rundliche, meist eosinophile und seltener auch basophile, PAS-positive sowie bei der Feulgen-Reaktion negative Einschußkörperchen vorkamen (Abb. 2, 5a und b). Sie traten teils einzeln und teils in der Mehrzahl auf, lagen meist in der Peripherie des Cytoplasmas und waren durch einen schmalen, hellen Saum vom übrigen Cytoplasma getrennt.

Schon in diesen Stadien des Leberschadens konnten zahlreiche Mitosen in den erhaltenen Leberzellen beobachtet werden, die — ebenso wie die Nekrosen — teils ohne erkennbare Ordnung im Läppchen verteilt waren, z.T. aber auch in der unmittelbaren Nachbarschaft nekrotischer Zellen vorkamen (Abb. 5c). Dabei fiel ein größerer Prozentsatz von superkontrahierten Mitosen auf. In einem Teil der Fälle zeigten sich in den GN lymphoide Zellen (Abb. 6), die auch vermehrt in den Sinus und in den Portalfeldern (Abb. 7) vorkamen.

Außerdem sah man innerhalb der nekrotischen Bezirke und in den Portalfeldern (Abb. 7) wechselnd dichte Ansammlungen meist extracellulär liegender, kleiner, 1—2  $\mu$  großer, basophiler Gebilde von meist rundlicher Gestalt.

Der *Höhepunkt des Leberschadens* konnte bei schwer erkrankten Meerschweinchen und bei 2 gestorbenen Patienten mit extrem hohen Transaminasewerten erfaßt werden. Hier fanden sich zahlreiche disseminierte EN und GN (Abb. 4), die bereits Zerfallerscheinungen aufwiesen. In ihrer Umgebung waren aber noch frische EN und intracelluläre hyaline Verdichtungsbezirke nachweisbar. Im übrigen Parenchym hatte die Verfettung zugenommen. Auch Mitosen und zweikernige Leberzellen traten vermehrt auf.

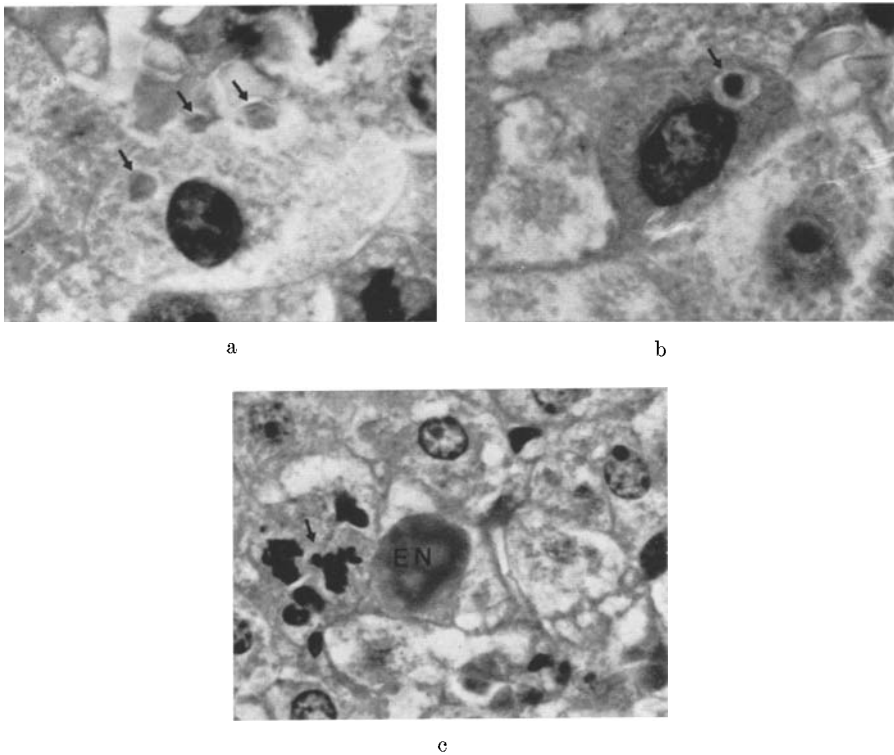


Abb. 5. a Leber (Meerschweinchen). Mehrere rundliche eosinophile Einschlüßkörperchen (Pfeile) im Cytoplasma einer Leberzelle. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1000fach. b Leber (Meerschweinchen). Basophiles, von einer ringförmigen Aufhellung umgebenes Einschlüßkörperchen (Pfeil) im Cytoplasma einer Leberzelle. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1000fach. c Leber (Meerschweinchen). Leberzellmitose (Pfeil) in der unmittelbaren Nachbarschaft einer Einzelnekrose (EN). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 400fach

Gallenzyylinder waren nicht zu beobachten. Allerdings fanden wir gelegentlich PAS-positive Ausgüsse der Canaliculi, die sich auch mit Eiweißfarbstoffen färbten, ein Phänomen, das bereits Kühn (1947) in den Frühstadien der Hepatitis beschrieben hat.

Die Sternzellen enthielten phagocytierte und z.T. ebenfalls PAS-positive Produkte des Parenchymzerfalls. Zudem hatte die Zahl der lymphoiden und monocytoiden Zellen und der basophilen Körperchen sowohl in den Sinus als auch in den leicht ödematösen Portalfeldern zugenommen. Einzelne Portalvenen-äste enthielten in den Wandschichten entzündliche Infiltrate.

Im Gegensatz zu dem von Menschen stammenden Gewebsmaterial fand man im tierexperimentellen Material in den Hepatocyten und gelegentlich in den Sternzellen ein basophiles, amorphes, an Kalkniederschläge erinnerndes, PAS-positives und bei der Feulgen-Reaktion negatives Material, das sich mit Toluidinblau orthochromatisch anfärbte. Des weiteren traten bei diesen Tieren außergewöhnliche regeneratorische Prozesse in Form tubulärer Formationen der Leberzellen auf, die an sog. biliäre Hepatocyten erinnerten (s. auch Korb, Slenczka, Bechtelsheimer und Gedigk, 1970).

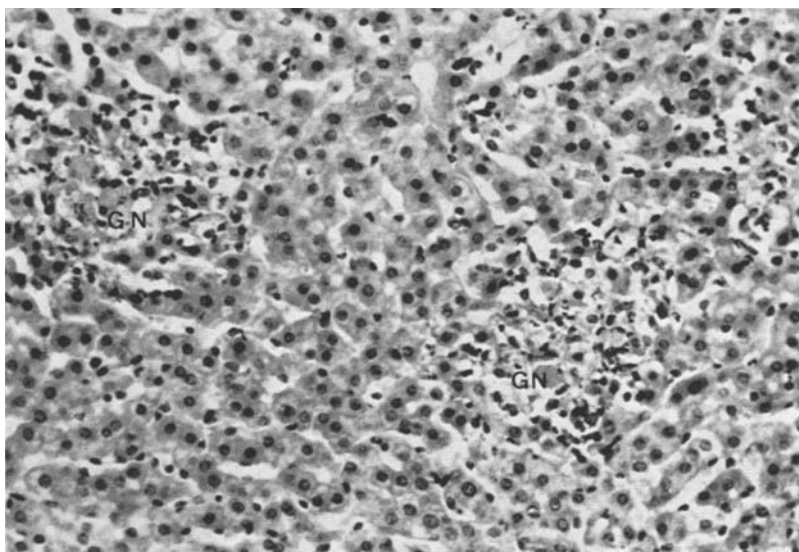


Abb. 6. Leber (Meerschweinchen). Bereits zerfallene Gruppennekrosen (*GN*), mit lymphoiden Zellen durchsetzt. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 160fach

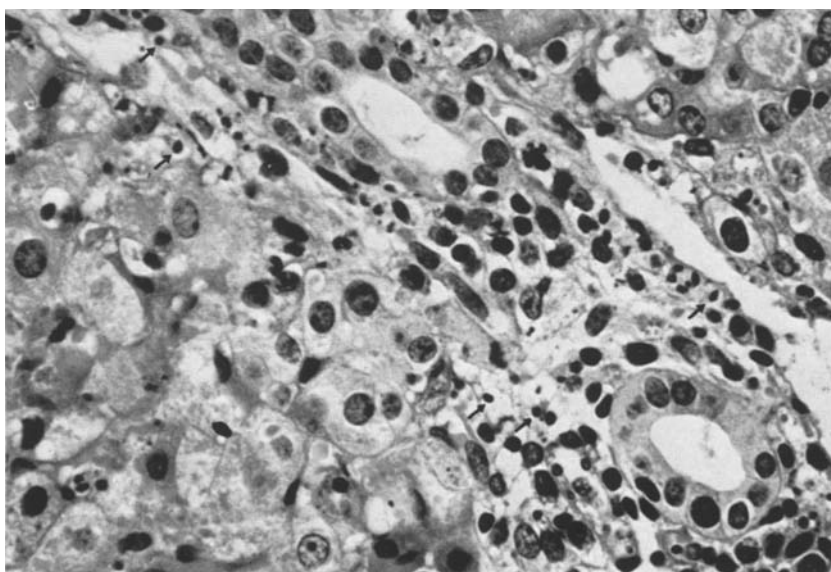


Abb. 7. Leber (Meerschweinchen). Portalfeld mit lymphoidzelliger Infiltration, regressiven Veränderungen der Gallengangsepithelien sowie Einzelzellnekrosen in der Umgebung. Basophile Körperchen (Pfeile). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 700fach



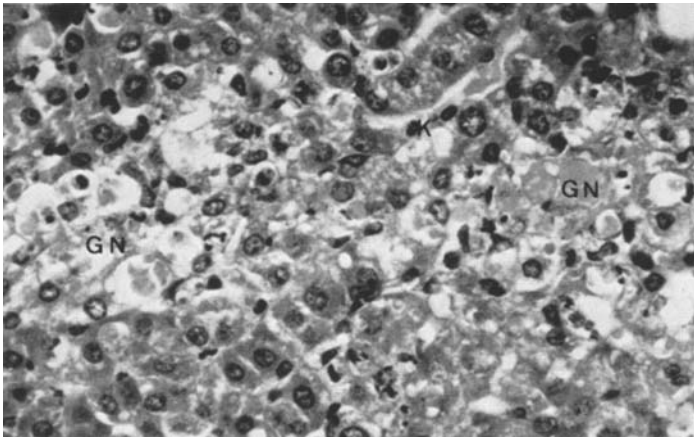


Abb. 8. Leber (Meerschweinchen). Zerfallende Gruppennekrosen (GN). Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 250fach

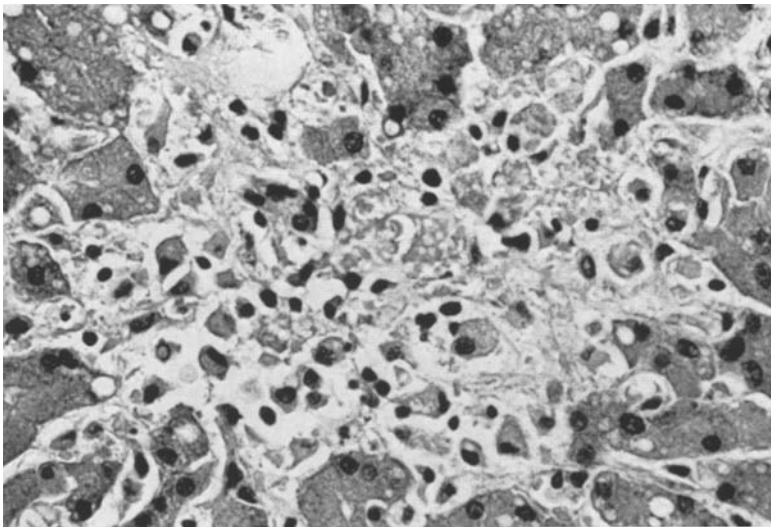


Abb. 9. Leber (Mensch. Autopsie). Gewucherte cytoplasmareiche Sternzellen im Bereich einer weitgehend resorbierten Gruppennekrose. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 320fach

Bei den 3 Patienten, die am 14. und 15. bzw. 16. Tag starben, d.h. 4—7 Tage nach dem Gipfel der Transaminasen, ließ sich das *weitere Schicksal der Nekrosen* verfolgen. Während die Zahl der EN abnahm, zeigten die GN fortschreitende Zerfallerscheinungen (Abb. 8). Dabei traten nach der Resorption des nekrotischen Materials eine temporäre Entlastungshyperämie und ein Gerüstkollaps auf. Die Gitterfasern blieben intakt. In den entparenchymisierten Bezirken kam es dann zu einer auffallenden Proliferation cytoplasmareicher Sternzellen (Abb. 9), welche Zelltrümmer, Lipopigmentgranula und Erythrocyten einschlossen. Danach füllten

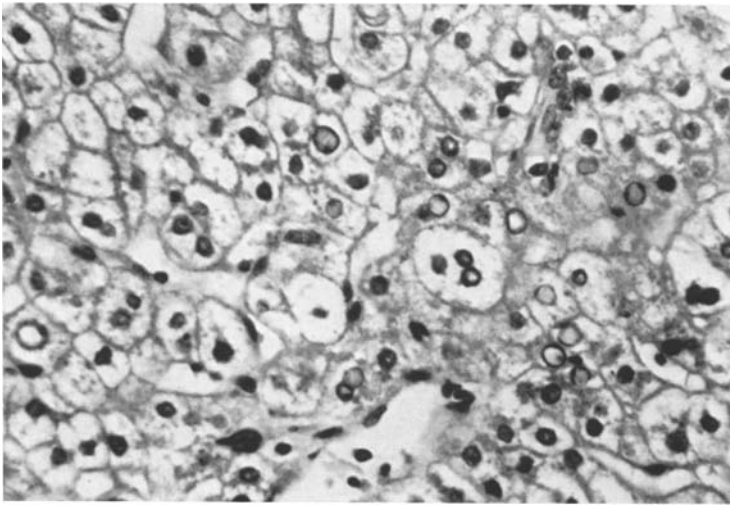


Abb. 10. Leber (Mensch. Biopsie). Polymorphie und Ballonierung der Hepatocyten. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 250fach

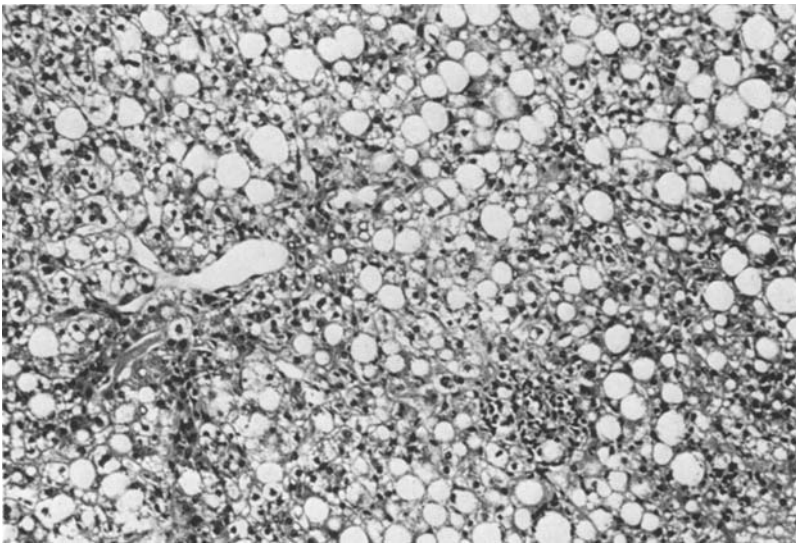


Abb. 11. Leber (Mensch. Biopsie). Erhebliche mittel- bis grobtropfige Verfettung des Leberparenchym. Sternzellknötchen. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100fach

regenerierende Hepatocyten die Parenchymlücken wieder aus, und zwar in der Regel innerhalb von 7 Tagen nach dem SGOT-Gipfel. Die lymphoidzellige Infiltration der Portalfelder bildete sich langsam zurück. Das restliche Parenchym zeigte eine anhaltende, fein- bis mitteltropfige Verfettung, eine geringe Siderose sowie vermehrt zweikernige Leberzellen.

Die *Rückbildung der Veränderungen* konnte anhand der Leberbiopsien von Rekonvaleszenten erfaßt werden. Dabei ergaben sich beim Vergleich der histologischen Veränderungen mit den während der Erkrankung aufgetretenen maximalen Transaminasewerten bemerkenswerte Beziehungen.

*In der Leber blieben nur geringe und uncharakteristische Veränderungen zurück, wenn der vorausgegangene maximale Transaminaseanstieg den Wert von 500 mU/ml nicht überschritten hatte.* Als Restzustände der vorherigen Leberparenchymschädigung bestanden dann neben einer leichten bis mäßiggradigen Polymorphie und einer Ballonierung der Hepatocyten (Abb. 10) nur eine geringe herdförmige Verfettung des Parenchyms. Nekrosen waren nicht mehr vorhanden.

Als Zeichen der Regeneration fanden sich Mitosen und zweikernige Hepatocyten. Die Reste der entzündlichen Reaktion des Mesenchyms traten in ganz vereinzelt Sternzellknötchen sowie wenigen Rundzellen im Portalfeld zutage. Die Sternzellen enthielten selten etwas Siderin oder Ceroid.

*Lagen dagegen die Transaminasewerte während des Krankheitsgeschehens über 500 mU/ml, so wurden im wesentlichen 4 Veränderungen festgestellt:*

Eine vermehrte und dichte Infiltration der Portalfelder mit histiocytären und plasmacellulären Elementen, eine stärkergradige, mittel- bis grobtropfige Verfettung der Leberzellen (Abb. 11), vereinzelt Einzelzellnekrosen unter dem Bild sog. Councilman-Körper und Sternzellknötchen.

## Diskussion

### *I. Ablauf der „Marburg-Virus“-Hepatitis*

Die „Marburg-Virus“-Hepatitis läuft in der Regel in 14—18 Tagen ab, sofern keine Komplikationen eintreten oder Rezidive erfolgen. In dem Ablauf der Leberschädigung lassen sich morphologisch 3 bzw. 4 Stadien unterscheiden: Das Initialstadium, das Stadium der Nekrosen, das Stadium der Rückbildung sowie Folgezustände. Über die Dauer dieser einzelnen Phasen vermögen wir keine sicheren Aussagen zu machen, da die Zahl der untersuchten Fälle insgesamt relativ gering ist.

#### 1. Das Initialstadium

ist durch eine Aktivierung der Sternzellen und durch das Auftreten acidophiler Einzelzellnekrosen gekennzeichnet (Abb. 1a und b). Diese entstehen offenbar aus fokalen Cytoplasmadegenerationen, die später auf die ganze Zelle übergreifen (Abb. 2). Die nekrotischen Zellen bleiben zunächst im Zellverband liegen und werden später als sog. Councilman-Körper in die Sinusoide abgestoßen. Das erhaltene Parenchym zeigt eine geringe Verfettung und weist einen verminderten Glykogengehalt auf. Mitosen treten vermehrt zutage. Rundzellige Infiltrate in den Portalfeldern stehen noch im Hintergrund.

#### 2. Stadium der Nekrosen

In leichten Fällen beschränkt sich der Zelluntergang — ebenso wie bei vielen anderen virus-bedingten Leberschäden — auf Einzelzellnekrosen.

In schweren Fällen entstehen zunächst durch exzentrische und radiäre Ausbreitung der Einzelzellnekrosen mehr oder weniger große Gruppennekrosen, welche mitunter erhebliche Teile der Acini umfassen und auch nekrotische

Sternzellen einschließen (Abb. 3, 4). Dabei sind gelegentlich cytoplasmatische Einschußkörperchen (Abb. 2, 5a und b) sowie vermehrt basophile Körperchen (Abb. 7) zu finden. Das übrige Parenchym weist nunmehr eine deutliche Verfettung der Hepatocyten auf. In den portalen Feldern und im Bereich der Venen treten vermehrt monocytoide und lymphocytoide Zellen zutage (Abb. 7).

Am Ende dieses *Stadiums* zeigen die Einzelzell- und Gruppennekrosen ausgedehnte Zerfallserscheinungen (Abb. 8). Dabei können in der Umgebung der Zerfallsherde noch frische Einzelzellnekrosen auftreten. Neben cytoplasmatischen Einschußkörperchen sind reichlich basophile Körperchen nachweisbar (Abb. 7). Die Verfettung des erhaltenen Parenchyms nimmt weiter zu. Gallenzylinder sind nach wie vor nicht vorhanden. In den portalen Feldern sind weiterhin monocytoide und lymphocytoide Zellen erkennbar.

### 3. Das Stadium der Rückbildung

ist durch eine Resorption der Nekrosen gekennzeichnet, die mit einer Entlastungshyperämie und einem Gerüstkollaps einhergeht, während die Gitterfasern intakt bleiben. In den entparenchymisierten Bezirken erfolgt eine ungewöhnlich starke Proliferation cytoplasmareicher Sternzellen, welche Zelltrümmer, Lipopigmentgranula und Erythrocyten einschließen (Abb. 9).

Nach der Abräumung der nekrotischen Gewebsanteile erfolgt ein Ersatz der Parenchymdefekte durch regenerierende Hepatocyten, so daß die entstandenen Lücken in der Regel 7 Tage nach dem Höhepunkt des SGOT-Anstieges geschlossen sind. Gleichzeitig bildet sich die lymphoidzellige Infiltration in den portalen Feldern langsam zurück.

### 4. Die Folgezustände

hängen weitgehend von der Schwere der vorausgegangenen Leberschädigung ab, als deren Maßstab morphologisch das Ausmaß der vorausgegangenen Nekrose und klinisch das Maximum des Transaminasenanstieges gewertet werden können.

In *leichten Fällen* finden sich später nur eine mäßiggradige Polymorphie und Ballonierung einzelner Hepatocyten (Abb. 10) sowie eine geringe herdförmige Verfettung des Parenchyms. Mitosen und zweikernige Hepatocyten sind nicht selten nachweisbar. Als Reste der entzündlichen Reaktion des Mesenchyms treten ganz vereinzelt Sternzellknötchen sowie geringe Rundzellansammlungen in den Portalfeldern zutage. Siderin- und Ceroidablagerungen sind selten.

Ist ein *schwerer Parenchymschaden* vorausgegangen, so findet man noch längere Zeit eine stärkergradige, mittel- bis grobtropfige Verfettung der Leberzellen (Abb. 11), vereinzelt Einzelzellnekrosen unter dem Bild von Councilman-Körpern, Sternzellknötchen und eine vermehrte und dichte Infiltration der Portalfelder mit Histiocyten und Plasmacellen.

Fibrosierungen oder cirrhotische Umbauvorgänge treten auch nach schweren Leberschäden in den Spätstadien nicht auf.

## II. Abgrenzung der „Marburg-Virus“-Hepatitis von anderen viralen Hepatiden

Überblickt man diese Befunde, so zeigt sich, daß die „Marburg-Virus“-Hepatitis im Vergleich zu anderen Hepatitisformen durch *Unterschiede in der Lokalisation und Form der Nekrosen sowie in den begleitenden regressiven und entzündlichen Veränderungen gekennzeichnet ist.*

Die Art, die Verteilung und die Ausbreitung der zunächst auftretenden *Einzelzellnekrosen* entspricht zwar dem initialen Verteilungsmuster zahlreicher viraler Nekroseformen in der Leber, so wie man dies z.B. auch beim Gelbfieber (Klotz und Belt, 1930; Bearcroft, 1960; Smetana, 1962), bei bestimmten Formen des hämorrhagischen Fiebers, so z.B. bei Kyasanur forest disease (Work, 1958; Iyer u. Mitarb., 1959, 1966), beim Koreanischen Fieber (Hullinghorst und Steer, 1953; Lukes, 1954), beim Dengue-Fieber (Piyaratn, 1961; Bhamapravati u. Mitarb., 1966; Johnson, 1967), beim Bolivianischen Fieber (Child, McKenzie, Valverde und Johnson, 1967), bei schweren Fällen von Mononucleose (Wadsworth und Keil, 1952; Werner, 1954; Knorre, 1962, 1963; Popper und Schaffner, 1961), bei tierischen Hepatitiden (Levine und Fabricant, 1950; Dick, 1953; Gledhill, Dick und Niven, 1955; Dick, Niven und Gledhill, 1956; Randall und Braken, 1957; Jones und Cohen, 1962) und auch bei der menschlichen Hepatitis (Axenfeld und Brass, 1943; Kühn, 1947; Büchner, 1953; Smetana, 1957; Di Bianchi, 1968) sehen kann.

Die in schweren Fällen durch exzentrisches und radiales Fortschreiten entstehenden *Gruppennekrosen* können zwar ebenfalls bei anderen schwer verlaufenden viralen Hepatitiden, wie z.B. auch beim Gelbfieber (Bearcroft, 1960) auftreten. Hier sind sie allerdings vorwiegend intermediär gelegen, während bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis der disseminierte Befall im Vordergrund steht. Bei der Ausdehnung und Lage der Gruppennekrosen ist übrigens ohnehin stets zu berücksichtigen, daß — abhängig von der Schwere einer allgemeinen Virusinfektion — kreislauf- bzw. schockbedingte Schäden das primäre Bild überlagern und modifizieren können, was offenbar auch bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis der Fall ist.

Auch bei der menschlichen Virushepatitis liegen die Verhältnisse anders. Hier kommt es in schweren Fällen neben acidophilen Einzelzellnekrosen zwar ebenfalls zum Auftreten von herdförmigen Gruppennekrosen. Sie sind aber im allgemeinen am stärksten in den centrolobulären Abschnitten ausgeprägt und gehen in der Regel nicht mit einer Coagulation des Cytoplasma, sondern vielmehr mit einer Lyse der Zellstrukturen einher. Ohnehin stehen bei der klassischen Virushepatitis die Ballonierung und die lytische Nekrose der Hepatocyten im Vordergrund (Axenfeld und Brass, 1944; Büchner, 1944; Popper und Schaffner, 1957; Bianchi, 1967), so daß sich durch diese Kombination der Parenchymveränderungen das typische bunte Bild der menschlichen Virushepatitis ergibt.

Bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis stehen dagegen die scharf umschriebenen Einzelzell- und Gruppencoagulationsnekrosen in deutlichem Kontrast zu dem mehr oder minder verfetteten, sonst eher reaktionsarmen Parenchym, in dem eine zentralbetonte Ballonierung der Leberzellen, gallig imbibierte Nekrosen und eine Cholestase fehlen. Nur im Stadium der Rückbildung oder als Restzustand der „Marburg-Virus“-Hepatitis wird eine deutliche Ballonierung der Hepatocyten beobachtet. Ein weiterer Unterschied liegt darin, daß man bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis das für die klassische Virushepatitis charakteristische, diffuse Zelleisen vermißt und nur gelegentlich eine leichte Siderose der Hepatocyten beobachtet. Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, daß trotz ausgedehnter Leberzellnekrosen später nur extrem selten — und beim Meerschweinchen keine — Ceroidablagerungen in den Sternzellen nachweisbar sind. Dies scheint deshalb

bemerkenswert, da von einzelnen Autoren die Meinung vertreten wird, Ceroid sei ein reines „Leberzerfallspigment“, das mit größter Wahrscheinlichkeit auf vorangegangene Nekrosen hinweise.

Besonders auffällig ist bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis die gleichzeitige, während des Verlaufes zunehmende *Verfettung* des Parenchyms, welche den nekrotisierenden Parenchymschaden in der Regel überdauert. Ob diese Verfettung der Leberzellen bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis lediglich eine zusätzliche sekundäre, toxische oder nutritive Parenchymschädigung darstellt, oder ob eine Störung des Zellmetabolismus im direkten Zusammenhang mit der Virusinfektion vorliegt, können wir nicht entscheiden. Immerhin finden wir das gleichzeitige Vorkommen von Nekrosen und Verfettung des Parenchyms auch beim Gelbfieber (Klotz und Belt, 1930; Nauck, 1952; Bearcroft, 1960; Smetana, 1962), bei der ätiologisch nicht gesicherten Labreahepatitis (Paola, Strano und Hopps, 1968), beim hämorrhagischen Dengue-Fieber (Johnson, Halstead und Cohen, 1967) und beim Koreanischen Fieber (Hullingshorst und Steer, 1953). Dagegen tritt eine nennenswerte Verfettung der Hepatocyten selbst bei schweren und foudroyant verlaufenden Formen der menschlichen Virushepatitis nicht auf (Kühn, 1947; Smetana, 1954; Thaler, 1956; Popper, 1957).

Als eine Besonderheit der hepatocellulären Veränderungen sind bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis die rundlichen, meist eosinophilen, gelegentlich basophilen, von einem Hof umgebenen *cytoplasmatischen Einschußkörperchen* hervorzuheben, die beim Menschen und Meerschweinchen vorkommen, und zwar vornehmlich am Höhepunkt der Erkrankung. Wir können nicht entscheiden, ob sie mit den von Slenczka, Shu, Piepenburg und Siegert (1968) fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesenen Antigenorten übereinstimmen. Auch ob sie als Charakteristikum der „Marburg-Virus“-Hepatitis anzusehen sind, vermögen wir wegen der allgemeinen geringen Erfahrungen mit außereuropäischen Viruserkrankungen der Leber nicht zu entscheiden. In den uns zugänglichen morphologischen Beschreibungen der Leberveränderungen im Rahmen der sog. hämorrhagischen Fieber sowie beim Gelbfieber sind derartige Einschußkörperchen nicht erwähnt. Bei der menschlichen Virushepatitis werden sie ebenfalls nicht gefunden.

Die nur beim Meerschweinchen vorkommenden basophilen, scholligen und granulären Strukturen im Cytoplasma der Hepatocyten (s. auch S. 279) hatten wir beim Menschen nicht beobachtet.

Ein recht bemerkenswertes Phänomen der „Marburg-Virus“-Hepatitis ist das Vorkommen von zahlreichen *basophilen Körperchen*. Diese Gebilde resultieren ganz offensichtlich aus einer Nucleoklasie, wobei in der Leber Kernfragmente nekrotischer Hepatocyten und Sternzellen zugrunde liegen, während in den Portalfeldern — ebenso wie in anderen Organen — auch lymphoide und ortsständige Zellelemente betroffen sind (Abb. 7).

Es ist zwar bekannt, daß auch andere virale Infektionen — auf die hier nicht näher eingegangen werden soll — gleichartige Nucleoklasien bewirken. Trotzdem haben wir dieses Phänomen in diesem Umfang bisher nur bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis beobachtet und möchten das Ausmaß dieser Nucleoklasie als eine Eigentümlichkeit der Erkrankung ansehen.

Außerdem finden sich *Chromosomenversprengungen* im Rahmen superkontra-hierter Mitosen, ähnlich wie sie Altmann (1966, 1968) nach Colchizin-Gaben in Leberzellen beschrieben und als Teilstörung im Sinne von „exploded prophase“ gedeutet hat. Überhaupt fällt der hohe Prozentsatz gestörter Mitoseabläufe auf, so daß die Annahme naheliegt, daß die hohe Zahl der Mitosen nicht nur im Rahmen der Regeneration auftritt, sondern vielleicht auch durch die Erreger stimuliert sein könnte.

Wenden wir uns nun der *mesenchymalen Reaktion* im Rahmen der „Marburg-Virus“-Hepatitis zu, so läßt sich feststellen, daß die beschriebene initiale Sternzellaktivierung ganz ähnlich auch bei den genannten viralen Hepatitiden vorkommt. Sie nimmt aber nicht das Ausmaß an, wie wir es bei den Frühstadien der menschlichen Virushepatitis kennen. Die gelegentlich im Bereich von Gruppennekrosen vorkommenden Sternzellnekrosen könnten zwar als Folge und Begleitreaktion des Parenchymschadens, vielleicht aber auch als primäre virale Nekrosen zu deuten sein. So weisen Beschreibungen mehrerer Autoren (Miyai, Slussner und Ruebner, 1963; Bang und Warwick, 1960; Jones und Cohen, 1962; Smetana, 1962) bei der Mäusehepatitis darauf hin, daß Sternzellnekrosen dem Leberparenchymschaden vorausgehen können. In den von uns untersuchten Präparaten haben wir allerdings keine Unterstützung für diese Annahme im Rahmen der „Marburg-Virus“-Hepatitis finden können.

Sehr auffallend ist die postnekrotische Proliferation der Sternzellen, die sich im Bereich der resorbierten Gruppennekrosen entwickeln. In diesem Ausmaß ist uns eine derartige Sternzellproliferation weder bei der menschlichen Hepatitis noch bei sonstigen Begleithepatitiden bekannt. Dabei handelt es sich offenbar ebenfalls um eine Besonderheit der „Marburg-Virus“-Hepatitis. Dabei muß jedoch vorerst die Frage offen bleiben, ob der ungewöhnlich ausgeprägten, postnekrotischen Sternzellproliferation lediglich eine sekundäre spodogene Reaktion oder nicht doch vielleicht eine virusbedingte Stimulation zugrunde liegt.

Hinsichtlich der *Art und cellulären Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrates* in den Portalfeldern ist festzustellen, daß es im Rahmen anderer viraler und rickettsialer Krankheiten in gleicher Weise auftritt (Heinlein, 1955; Scheidegger, 1965). Auch die perivenösen Infiltrate aus Lymphocyten und monocytoiden Elementen sind bei zahlreichen viralen Erkrankungen bekannt. Auffällig ist allerdings die Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Nekrosen und der relativ geringen Infiltration der Portalfelder.

Eine weitere Eigentümlichkeit der „Marburg-Virus“-Hepatitis besteht darin, daß trotz der schweren Parenchymalteration und der erheblichen Transaminaseanstiege *kein Icterus*, keine galligen Nekrosen oder Zeichen einer Cholestase auftraten. Einzige Hinweise für eine sehr geringe Störung der Gallensekretion könnten die gelegentlich nachweisbaren, PAS-positiven Ausgüsse der Canaliculi sein, die uns auch u. a. aus den Frühstadien der menschlichen Virushepatitis geläufig sind. So erstaunlich der fehlende Ikterus bei einer derartig schweren Parenchymalteration auch sein mag, so ist doch darauf hinzuweisen, daß für die Genese eines Ikterus die Nekrose der Hepatocyten weit weniger wichtig ist, als die diffuse Schädigung der erhaltenen Hepatocyten, von der im wesentlichen die klinischen Erscheinungen geprägt werden (Popper und Schaffner, 1969; Popper und Medline, 1969). Diese diffuse Alteration der Leberzellen scheint — worauf auch die fehlende

Ballonierung des Cytoplasma hinweist — bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis weit weniger ausgeprägt zu sein, als z.B. beim Gelbfieber und der menschlichen Virushepatitis.

Abschließend kann also festgestellt werden, daß die im Rahmen der „Marburg-Virus“-Hepatitis auftretenden Veränderungen, einzeln betrachtet, nicht kennzeichnend sind und auch bei anderen viralen Erkrankungen der Leber vorkommen können. In seiner Gesamtheit stellt das morphologische Substrat, d.h. die Kombination, das Ausmaß und die Verteilung der Veränderungen, bei der „Marburg-Virus“-Hepatitis jedoch eine Besonderheit dar. Das morphologische Bild der „Marburg-Virus“-Hepatitis unterscheidet sich eindeutig von der klassischen menschlichen Hepatitis, vom Gelbfieber und auch von den Leberveränderungen bei der Gruppe der sog. hämorrhagischen Fieber.

### Literatur

- Altmann, H.W., Haubrich, J.: Über hepatozelluläre Mitosestörungen und Kerneinschlüsse nach wiederholten Colchizingaben. *Beitr. path. Anat.* **81**, 355—394 (1966).
- Axenfeld, H., Brass, K.: Klinische und biotische Untersuchungen über den sog. Ikterus catarrhalis. *Frankfurt. Z. Path.* **57**, 147—236 (1943).
- Bang, F.B., Warwick: Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **46**, 1065—1075 (1960).
- Bearcroft, W.G.C.: Cytological and cytochemical studies on the liver cells of yellow fever infected Rhesus monkeys. *J. Path. Bact.* **80**, 19—31 (1960).
- Peachey, R.D.G.: Cytological and cytochemical Studies on the liver in infectious hepatitis. *J. Path. Bact.* **83**, 373—388 (1962).
- Bechtelsheimer, H.: Die pathologische Anatomie der „Marburg-Virus“-Krankheit. *Habil. Schr.*, Marburg 1968.
- Jacob, H., Solcher, H.: Zur Neuropathologie der durch grüne Meerkatzen (*Cercopithecus aethiops*) übertragenen Infektionskrankheit in Marburg. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 602—604 (1968).
- — — The neuropathology of an infectious disease transmitted by african green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Germ. med. Mth.* **14**, 10—12 (1969).
- Bhamarapravati, N., Boonyapaknavik, V., Nimsonburana, P.: Pathology of thai hemorrhagic fever: An autopsy study. *Bull. Wld Hlth Org.* **35**, 47—48 (1966).
- Bianchi, L.: Punktatmorphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis. *Bern-Stuttgart: Huber* 1968.
- Büchner, F.: Die Pathologie der unkomplizierten reversiblen Virushepatitis. *Schweiz. Z. allg. Path.* **16**, 322—334 (1953).
- Child, P., McKenzie, R., Valverde, L., Johnson, K.: Bolivian hemorrhagic fever. *Arch. Path.* **83**, 434—445 (1967).
- Dick, G.W.A.: Virus hepatitis of mice. *Schweiz. Z. path.* **16**, 293—297 (1953).
- Niven, J.S.F., Gledhill, A.W.: A virus related to that causing hepatitis in mice (MHV). *Brit. J. exp. Path.* **37**, 90—114 (1956).
- Gedigk, P., Bechtelsheimer, H., Korb, G.: Die pathologische Anatomie der „Marburg-Virus“-Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 590—601 (1968).
- — — The morbid anatomy of “Marburg virus” disease. *Germ. med. Mth.* **14**, 66—77 (1969).
- Korb, G., Bechtelsheimer, H.: Die Pathologische Anatomie der Marburg-Virus-Krankheit. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, 317—320 (1968).
- Totović, V.: Histochemische Methoden. In: *Biochemisches Taschenbuch*, 2. Aufl., Teil 2, S. 437—494. Hrsg. H.M. Rauen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1964.
- Gledhill, A.W., Dick, G.W.A., Niven, J.S.F.: Mouse hepatitis virus and its pathogenic action. *J. Path. Bact.* **69**, 299—320 (1955).



- Heinlein, H.: Die allgemeine Pathologie der Viruskrankheiten beim Menschen. Verh. dtsch. Ges. Path. **38**, 56—75 (1955).
- Hullinghorst, R. L., Steer, A.: Pathology of epidemic hemorrhagic fever. Ann. intern. Med. **38**, 77—101 (1953).
- Iyer, C. G. S.: The pathology of Kyasanur forest disease. Int. Path. **7**, 12—15 (1966).
- Laxmana-Rao, R., Work, T. H., Narasimha-Murthy, D. P.: Kyasanur forest disease. Ind. J. med. Sci. **13**, 1012—1022 (1959).
- Johnson, K. M., Halstead, S. B., Cohen, S. N.: Hemorrhagic fevers of southeast asia and south america. A comparative appraisal. Progr. med. Virol. **9**, 105—158 (1967).
- Jones, W. A., Cohen, R. B.: The effect of a murine hepatitis virus on the liver. Amer. J. Path. **41**, 329—347 (1962).
- Kass, E. H., Robbins, S. L.: Severe hepatitis in infectious mononucleosis. Arch. Path. **50**, 644—653 (1950).
- Kissling, R. E., Robinson, R. Q., Murphy, F. A., Witefield, S. G.: Agent of disease contracted from green monkeys. Science **160**, 888—890 (1968).
- Klotz, O., Belt, T.: The pathology of the liver in yellow fever. Amer. J. Path. **6**, 663—687 (1930).
- Knorre, D.: Zur pathologischen Anatomie der Mononucleosis infectiosa. Zbl. allg. Path. path. Anat. **104**, 273—277 (1962/63).
- Korb, G., Bechtelsheimer, H., Gedigk, P.: Die wichtigsten histologischen Befunde bei der „Marburg-Virus“-Krankheit. Dtsch. Ärztebl. **65**, 1089—1096 (1968).
- Slecza, W., Bechtelsheimer, H., Gedigk, P.: Die „Marburg-Virus“-Hepatitis im Tierexperiment. (In Vorbereitung.)
- Kühn, H. A.: Die formale Genese der Hepatitis epidemica nach Untersuchungen an Leberpunktan. Beitr. path. Anat. **109**, 589—649 (1947).
- Levine, P. P., Fabricant, H.: A hitherto undescribed Virus disease of ducks in North America. Cornell Vet. **40**, 71—77 (1950).
- Lukes, R.: The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever. Amer. J. Med. **16**, 639—649 (1954).
- May, G., Knothe, H., Hülser, D., Herzberg, K.: Elektronenmikroskopische Befunde bei einer Affenseuche (*Cercopithecus aethiops*). Zbl. Bakt. **207**, 145—151 (1968).
- McGavran, M., Easterday, B.: Rift valley fever virus hepatitis. Amer. J. Path. **42**, 587—607 (1963).
- Miyai, K., Slussner, R., Ruebner, B.: Viral hepatitis in mice: An electromicroscopic study. Exp. molec. Path. **2**, 464—480 (1963).
- Nauck, E. G.: Tropische Viruskkrankheiten. In: Handbuch der inneren Medizin (Hrsg. Bergmann, G. v., W. Frey und H. Schwegk), 4. Aufl., Bd. I/1, S. 604—637. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
- Peters, D., Müller, G.: Die elektronenmikroskopische Erkennung und Charakterisierung des Marburg-Erregers. Dtsch. Ärztebl. **65**, 1831—1834 (1968).
- Piyaratn, P.: Pathology of Thailand epidemic hemorrhagic fever. Amer. J. trop. Med. **10**, 767—772 (1961).
- Popper, H., Medline, A.: Die „Organellen-Pathologie“. Münch. med. Wschr. **111**, 1569—1574 (1969).
- Schaffner, F.: Die Leber. Struktur und Funktion. Stuttgart: Thieme 1961.
- — Hepatitis: Durch Viren, Alkohol und Medikamente. Med. Welt **20**, 835—839 (1969).
- Randall, C. C., Braken, E. C.: Studies on hepatitis in hamsters infected with equine abortion virus. Amer. J. Path. **33**, 709—727 (1957).
- Ruebner, B., Miyai, K.: The Kupffer cell reaction in murine and human viral hepatitis with particulate reference on the origin of acidophilic bodies. Amer. J. Path. **40**, 425—435 (1962).
- Sanders, F. K.: Cell and tissue reactions to viruses. In: General pathology (ed. Florey, H.), 3. ed., p. 756—777. London: Lloyd-Luke 1962.
- Scheidegger, S.: Allgemeine Pathologie der Virusinfektionen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie (Hrsg. F. Büchner, E. Letterer und F. Roulet), Bd. XI/2, S. 506—679. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.

- Siegert, R.: Zur Isolierung, Identifizierung und Diagnostik des „Marburg-Virus“. *Med. Welt* **19**, 1542 (1968).
- Shu, H., Slenczka, W., Peters, D., Müller, G.: Zur Ätiologie einer unbekannten, von Affen ausgegangenen menschlichen Infektionskrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 2341—2343 (1967).
- Slenczka, W., Shu, H.L., Piepenburg, G., Siegert, R.: Antigen-Nachweis des „Marburg-Virus“ in den Organen infizierter Meerschweinchen durch Immunfluoreszenz. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 612—616 (1968).
- Smetana, H.F.: Pathologic anatomy of early stages of viral hepatitis. In: *Hepatitis frontiers* (eds. Hartmann, F.W., et al.). Boston: Little, Brown & Co. 1957.
- The histopathology of experimental yellow fever. *Virchows Arch. path. Anat.* **335**, 411—427 (1962).
- Stille, W., Böhle, E., Helm, E., Rey, W. van Siede, W.: Über eine durch *Cercopithecus aethiops* übertragene Infektionskrankheit („Grüne Meerkatzen-Krankheit“, „Green monkey disease“). *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 572—582 (1968).
- Thaler, H.: Über die Histologie und den pathomorphologischen Ablauf der Virushepatitis. *Acta hepat. (Hamburg)* **4**, 1—15 (1956).
- Wadsworth, R., Keil, P.: Biopsy of liver in infectious mononucleosis. *Amer. J. Path.* **28**, 1003—1025 (1952).
- Werner, W.: Zur Pathologie der Mononucleosis infectiosa. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 155—171 (1954).
- Work, T.: Russian spring-summer-virus in India. *Progr. med. Virol.* **1**, 248—279 (1958).

Prof. Dr. G. Korb  
Pathologisches Institut der Universität  
D-3550 Marburg a. d. Lahn  
Robert Koch-Str. 5

Prof. Dr. P. Gedigk  
Doz. Dr. H. Bechtelsheimer  
Pathologisches Institut der Universität  
D-5300 Bonn 1  
Postfach