

Feingewebliche Befunde an der Leber klinisch gesunder Australia-Antigen-(HB-Ag-)Träger

O. Klinge, U. Kaboth und K. Winckler

Pathologisches Institut der Universität Würzburg
und Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Göttingen,
Abteilung für Gastroenterologie und Stoffwechselkrankheiten

Eingegangen am 19. Juli 1973

Histological Findings in Livers of Clinically Healthy AuAg (SH) Carriers

Summary. Liver biopsies were performed in 58 clinically healthy AuAg carriers, in 18 of them twice or even three times. All AuAg carriers followed up remained AuAg-positive. Biopsy preparations were subjected to comparative histological assessment. In about one third of all cases examination revealed normal liver parenchyma; various toxic liver lesions were found in almost half the biopsy specimens, hypertrophy of the smooth endoplasmatic reticulum occurring particularly often. The remaining livers showed scattered cell necrosis, usually associated with varying degrees of mesenchymal and portal reactions. Only 5 of these cases—about 8.6% of all biopsies examined—were determined as forms of minimal chronic hepatitis.

According to these results, etiological classification of histological hepatic findings in AuAg carriers must be based on morphological criteria. Known persistence of Australia antigen does not justify diagnoses such as “subclinical hepatitis”. Clinically healthy permanent carriers of AuAg should be followed up for a long time in order to evaluate the relevance of positive AuAg findings in these persons.

Zusammenfassung. 58 klinisch gesunde AuAg-Träger mit persistierender Australia-Antigenämie wurden, teilweise mehrfach, leberpunktiert, die Punktate vergleichend histologisch untersucht. In ca. einem Drittel der Fälle handelte es sich um normales Lebergewebe, bei annähernd der Hälfte der Punktate bestanden unterschiedliche hepatotoxische Veränderungen, wobei fast 50% durch vermehrtes glattes endoplasmatisches Reticulum gekennzeichnet waren. In den restlichen Lebern fanden sich verstreutzellige Nekrosen, gewöhnlich mit wechselnd ausgeprägter mesenchymaler und portaler Reaktion. Nur 5 dieser Fälle — etwa 8,6% aller Untersuchungen — konnte als leichte Formen chronischer Hepatitiden bestimmt werden.

Aus der Untersuchung ergibt sich, daß die ätiologische Einordnung histologischer Leberbefunde auch bei bekannter Australia-Antigenämie nach morphologischen Kriterien zu erfolgen hat. Die Ergebnisse verbieten die Diagnose einer subklinischen Hepatitis allein auf Grund einer chronischen Australia-Antigenämie.

Seit der Entdeckung des Australia Antigens (Blumberg *et al.*, 1965) sind eine Fülle von Befunden mitgeteilt worden, die es heute erlauben, das Antigen als spezifisch für die Hepatitis-B anzusehen (Prince, 1968; Giles *et al.*, 1969). In einem gewissen, regional schwankenden Prozentsatz kann AuAg auch in der gesunden Bevölkerung nachgewiesen werden, d.h. bei Personen, die klinisch Leber-gesund erscheinen und bei denen die Leber-spezifischen Laboruntersuchun-

gen unauffällig sind (z.B. Kaboth *et al.*, 1970; Sanwald und Sauerbruch, 1970). Dabei bleibt zunächst offen, ob Immuntoleranz (z.B. Dudley *et al.*, 1971), genetische Faktoren (z.B. Sutnick and London, 1972) oder beides (Cossart, 1971) zusammen mit zusätzlichen, etwa regionalen Besonderheiten (vgl. Cazal *et al.*, 1972) für die Antigen-Persistenz die entscheidende Rolle spielen. Auch die Natur des immunhistochemisch im Cytoplasma (Edgington and Ritt, 1971, Hadziyannis *et al.*, 1972) und Kern (Nowoslawski *et al.*, 1970) von Leberepithelien, elektronenmikroskopisch in beiden Zellbestandteilen (Ahmed *et al.*, 1971; Huang, 1971) oder nur im Cytoplasma auch Leber-gesunder AuAg-Träger (Stein *et al.*, 1972) ermittelten Antigens ist einstweilen noch ungeklärt. Schließlich liegen für eben diese klinisch Leber-gesunden AuAg-Träger bislang kaum Erhebungen über strukturelle Veränderungen des Lebergewebes vor, und die wenigen diesbezüglichen Ermittlungen (Volk und Wechsler, 1971; Reinicke and Dybkjaer, 1971; Reinicke *et al.*, 1972; Lebacqz, 1971; Singleton *et al.*, 1971; Wagner *et al.*, 1971; Krassnitzky *et al.*, 1971; Simon und Patel, 1972; Sanchez-Cubenca *et al.*, 1972) ergeben kein einheitliches Bild. Deshalb schien es geraten, früher begonnene Untersuchungen (Klinge *et al.*, 1970) fortzusetzen und jetzt über die feingeweblichen Befunde bei einer größeren Zahl klinisch gesunder AuAg-Träger zu berichten, die im Abstand von 1—2 Jahren teilweise mehrfach leberpunktiert worden sind.

Untersuchungsgut

Die Untersuchungen stützen sich auf 79 Leberpunktate von insgesamt 58 AuAg-positiven klinisch Leber-gesunden Personen mit normalen Serumtransaminasen und ohne Hepatitis-anamnese. Das Australia Antigen wurde vor der Punktion im Immunodiffusionstest nach Ouchterlony, in der Überwanderungs-Elektrophorese und mit dem KBR im Serum nachgewiesen. Es handelt sich um 55 Männer und 3 Frauen, meist Blutspender des Göttinger Blut-Spende-Dienstes¹, zum großen Teil Angehörige der Bundeswehr im Alter von 20 bis 30 Jahren. 6 Biopsien stammen von 2 Soldaten, die dreimal jeweils im Abstand eines Jahres punktiert werden konnten; 32 Cylinder wurden von 16 jeweils im Abstand von 1—2 Jahren zweimal Leberpunktierten — gewonnen. Von 41 weiteren Personen steht bisher nur ein Biopsie-Präparat zur Verfügung. Bei sämtlichen nachuntersuchten AuAg-Trägern war das AuAg während der gesamten Beobachtungszeit im Serum nachweisbar. Die Lebercylinder wurden in 4%igem Formalin übersandt, in üblicher Weise zu 4 μ dicken Paraffin-Schnitten aufgearbeitet und jeweils mit HE und nach v. Gieson gefärbt, außerdem wurde die Turnbull-Reaktion angestellt. Die einzelnen Präparate wurden zunächst routinemäßig beurteilt, später im Blindversuch insgesamt nachdiagnostiziert.

Die hier ausgewerteten Lebercylinder stammen also von AuAg-positiven Personen, bei denen Anamnese, Klinik, Verlauf und Labordaten gegen eine nennenswerte Lebererkrankung sprachen. Zwei Soldaten, bei denen das nicht gilt, wurden von vorneherein in das hier erörterte Kollektiv lebergesund erscheinender AuAg-Träger nicht einbezogen: Bei einem AuAg-positiven Blutspender bestand auf Grund deutlich erhöhter Serumtransaminasen von vorneherein der Verdacht auf eine Lebererkrankung. Histologisch fand sich eine chronisch-aggressive Hepatitis. Ein weiterer AuAg-positiver Bundeswehrsoldat wies normale laborchemische Parameter auf (SGPT, SGOT, Bilirubin, Gesamteiweiß, Elektrophorese, quantitative Immunglobulinbestimmung und Bromthaleintest). Klinisch erschien die Milz etwas vergrößert. Laparoskopie und Leberbiopsie ergaben eine komplette stationäre Cirrhose. — Im übrigen werden Bestimmungen der Serumtransaminasen bei den Göttinger Blutspendern seit 1967 regelmäßig durchgeführt und Personen mit pathologischen Werten aus dem Spenderkollektiv sogleich ausgeschlossen.

¹ Abteilung Blutbank (Ärztlicher Leiter: Dr. Gallasch) des Hygiene-Institutes der Universität Göttingen.

Tabelle 1. Histologische Leberdiagnosen an 79 Punktaten von 58 AuAg-Trägern

Gruppe	Histologische Diagnose	Punktzahl	
		differen- ziert	gesamt
1	Normales Lebergewebe	11	
	im wesentl. normales Lebergewebe	10	
	leichte portale Fibrose	2	23
2	Cytotoxisch: glattes ER		
	vermehrt, unkompliziert	9	
	vermehrt, mit Nekrosen	9	18
3	Cytotoxisch: Verfettungen		
	gering bis mäßig	14	
	mäßig, mit Nekrosen	1	
	schwer, mit Nekrosen	3	
	Fett-Cirrhose	1	19
4	Cytotoxisch: Cholestasen	4	4
5	Nekrosen		
	isoliert	1	
	mit Reaktionen	8	9
6	Chron. persistierende Hepatitis	6 ^a	6
			79

^a 1mal Verdacht aufgrund einmaligen Punktates.

Ergebnisse und Erörterungen

Ein einheitliches Feinbild der Leber war schon auf Grund unserer ersten orientierenden Untersuchung (Klinge *et al.*, 1970) nicht zu erwarten, dennoch erstaunt die Vielgestaltigkeit der Befunde. Eine Aufschlüsselung nach der jeweils vorherrschenden hepatocellulären Abweichung haben wir in Tabelle 1 herzustellen versucht, in der jedes einzelne Punktat erfaßt wird. Tabelle 2 stellt die im Verlauf von Mehrfachpunktionen gewonnenen Befunde gesondert dar. Aus der zusammenfassenden Tabelle 1 ergibt sich, daß knapp ein Drittel aller Punktate (23:79) ein normales oder im wesentlichen normales histologisches Bild boten, wobei unter „im wesentlichen normal“ Fälle von geringer verstreutzelliger Verfettung, von leichter Faservermehrung oder von schütterer portaler Zellansammlung verstanden werden sollen.

Cytotoxische Alterationen weisen gut die Hälfte aller Biopsien auf (41:79). Eine entscheidende Rolle für die hohe Fallzahl in dieser Gruppe könnte der Leberpunktierte Personenkreis, vornehmlich aus jungen Soldaten bestehend, spielen. Wir fanden achtzehnmal primär adaptive Veränderungen (Tabelle 1, Gruppe 2), also eine kräftige Vermehrung des glatten endoplasmatischen Reticulums (vgl. Hadziyannis *et al.*, 1973) innerhalb der Hepatoocyten (Abb. 1), die in 50% mit einer erhöhten Nekrose-Neigung verbunden war. Wenn sich schon aus der massiven Vermehrung agranulärer Membranen bis zur lichtoptischen Sichtbarkeit die Frage nach der biologischen Wertigkeit der Struktur ergibt, so scheint die häufige Kombination mit Zelluntergängen am ehesten für eine übersteigerte Bildung minderwertiger Membransysteme (Schaffner und Popper, 1969) zu sprechen

Tabelle 2. Histologische Verlaufskontrollen an 18 AuAg-Trägern aufgrund von 38 Mehrfachpunktionen

Gruppe	Histologische Diagnose	Fallzahl	
		differenziert	gesamt
1	Anfangs und bei Kontrolle: normal, im wesentl. normal	5	6
	gleichbleibend leichte Fibrose	1	
2	Vermehrt glattes ER, im Verlauf abnehmend	2	5
	gleichbleibend	2	
	zunehmend	1	
3	Verfettungen abnehmend	1	2
	zunehmend	1	
5	Nekrosen mit Reaktionen abnehmend	1	4
	zunehmend = persist. Hepatitis	3	
6	Chron. persist. Hepatitis	1	1
		18	

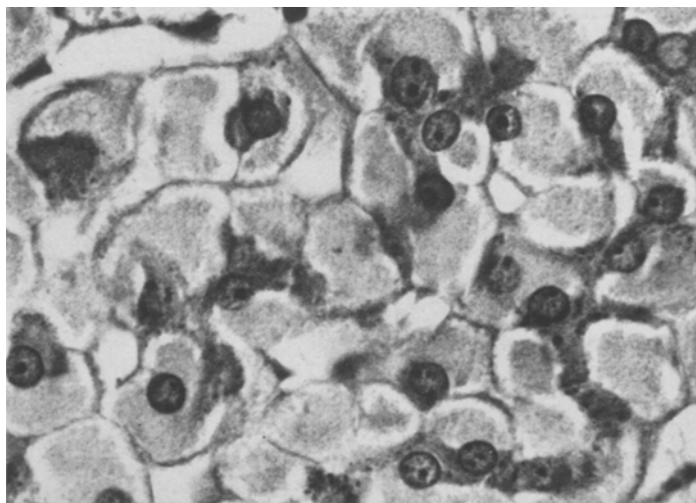


Abb. 1. 20 Jahre alter gesunder Blutspender mit starkem Alkoholkonsum. Kräftige Vermehrung des agranulären endoplasmatischen Reticulums: feinkörnig-milchglasartige Homogenisierung des hepatocellulären Cytoplasmas. Verlagerung der basophilen Ergastoplasmaschollen auf die perinucleären oder peribiliären Zellzonen. Kresyl, 770 \times

(vgl. Klinge und Altmann, 1971). Elektronenmikroskopisch sind Antigen-Partikel gelegentlich in erweiterten Cisternen des agranulären, aber auch des granulären endoplasmatischen Reticulum beobachtet worden (Stein *et al.*, 1972). Ob jedoch

innere Beziehungen zwischen den cellulären Membransystemen und dem Antigen bestehen, muß einstweilen offen bleiben; insbesondere erscheint nicht erwiesen, daß glattes endoplasmatisches Reticulum als elektive Stapelorganelle für antigenes Hüllmaterial (vgl. Hadziyannis *et al.*, 1973) angesehen werden darf. Vielmehr ist die Ursache der Membranvermehrung unklar; allenfalls könnte man an eine gelegentlich erörterte (Lieber, 1971) Induktion des entgifteten Zellsystems durch Äthanol denken, weil in einzelnen unserer diesbezüglichen Fälle ein Alkoholabusus anamnestisch gut gesichert werden konnte. In die gleiche Richtung deutet auch der Umstand, daß ein etwa gleich hoher Anteil der untersuchten Punktate (23:79) auf primär alterative toxische Leberläsionen entfällt (Tabelle 1, Gruppe 3 und 4). Quantitativ im Vordergrund (19:79) stehen Leberverfettungen, die gelegentlich ausgesprochen kräftig im Sinne einer Fettleber ausgeprägt, mit Nekrosen verbunden und einmal bereits — bei einem Würzburger Blutspender — zur toxischen Cirrhose (Abb. 2) mit feinmaschiger intrainsulärer Sklerose fortgeschritten waren. Schließlich müssen vier Fälle von leichter intrahepatischer Cholestase, wiederum mit spärlichen Einzelzellnekrosen vergesellschaftet, im gleichen Sinne als Ausdruck einer toxischen Alteration gedeutet werden.

Weit weniger sicher dagegen erscheint die pathogenetische Beurteilung in ca. einem Neuntel unserer Punktate (9:79), in dem gering ausgeprägte Einzel- und kleinste Gruppennekrosen den wesentlichen Befund darstellen (Tabelle 1, Gruppe 5). Diese Gruppe stellt im Hinblick auf den positiven AuAg-Befund im Serum den am schwierigsten zu deutenden Anteil des Untersuchungsgutes dar. Denn gewöhnlich ist mit den Nekrosen eine lokale knötchenförmige, gelegentlich auch eine leichte diffuse Schwellung und Vermehrung der Sternzellen vergesellschaftet. Manchmal lassen sich überdies lockere Rundzellinfiltrate innerhalb der Portalfelder, und vereinzelt diskret über sie hinausgreifend, ermitteln. Man hat es hier, mit anderen Worten, mit Veränderungen zu tun, die früher, nicht sehr glücklich, verschiedentlich mit dem Begriff einer unspezifischen reaktiven Hepatitis belegt worden sind; unglücklich deshalb, weil weder feststellbar ist, ob die Veränderung tatsächlich unspezifisch-reaktiv, oder ob sie Ausdruck einer echten, wenn auch nur leichten Virus-Hepatitis und als solche keineswegs unspezifisch ist (vgl. Klinge, 1969). Das positive Ergebnis der AuAg-Untersuchung könnte in solchen Fällen eher auf einen Zusammenhang mit der Serum-Hepatitis hindeuten. Glücklicherweise ergab sich bei vier Personen mit derartigen Befunden die Möglichkeit, gemeinsam mit der serologischen Kontrolle auch die weitere Entwicklung des histologischen Bildes an insgesamt acht Punktaten ein Jahr nach der Erstuntersuchung zu verfolgen (vgl. Tabelle 2, Gruppe 5). Dabei fanden sich einmal ein annähernd normalisierter Befund, in den übrigen Punktaten hatte sich das Feinbild der Leber soweit akzentuiert, daß jetzt mit gutem Grund eine persistierende Hepatitis als gesichert gelten darf (Abb. 3).

Überblickt man die Vielfalt der bei AuAg-positiven „Normalpersonen“ auftretenden Feinbefunde an der Leber im Hinblick auf die täglichen Fragen der histologischen Diagnostik, auf gutachterliche Stellungnahmen und schließlich auf erkenntnistheoretische Probleme, wie etwa die weithin offene Ätiologie menschlicher Cirrhosen, so ergibt sich aus der vorliegenden Studie, daß der Nachweis des Antigens für die Interpretation eines histologischen Befundes nicht allzu viel zu leisten und nicht in jedem Falle Endgültiges auszusagen vermag. Denn so

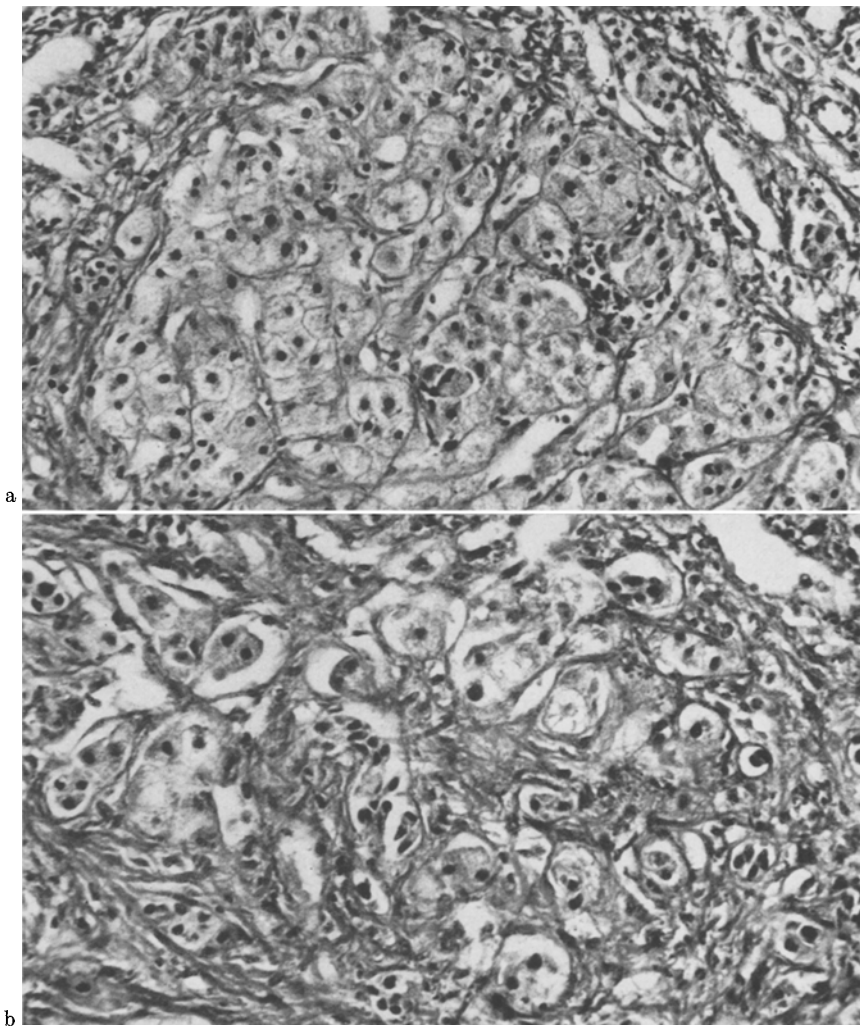


Abb. 2a u. b. Voll ausgebildete feinfaserige Lebercirrhose, ohne wesentliche Parenchymverfettung: (a), ausgeprägte intrainsuläre Fibrose; (b). 40jähriger Alkoholiker. Van Gieson, a) $240\times$, b) $310\times$.

sehr das Vorkommen von AuAg im Spender-Serum eine Verwendung des Blutes zur Transfusion verbietet, so wenig sicher gibt der Befund Auskunft über die Pathogenese der jeweils zum Zeitpunkt der Biopsie vorhandenen pathischen Leber-Alteration. Vielmehr stellt sich jeweils neu die Frage, ob bei solchen Leberläsionen nur ein zufälliges Zusammentreffen mit einem positiven AuAg-Befund besteht oder ob man es mit einer kausalen Verknüpfung im Sinne der jedenfalls bestehenden Persistenz des Hepatitis-B-Virus zu tun habe. Auf diese Problematik weist eindeutig der Umstand hin, daß bei mehr als 50% der hier histologisch Untersuchten ausschließlich hepatotoxische Leberschäden bestanden und in einem Fall (Tabelle 1, Gruppe 3) eine eindeutige Alkohol-induzierte Cirrhose

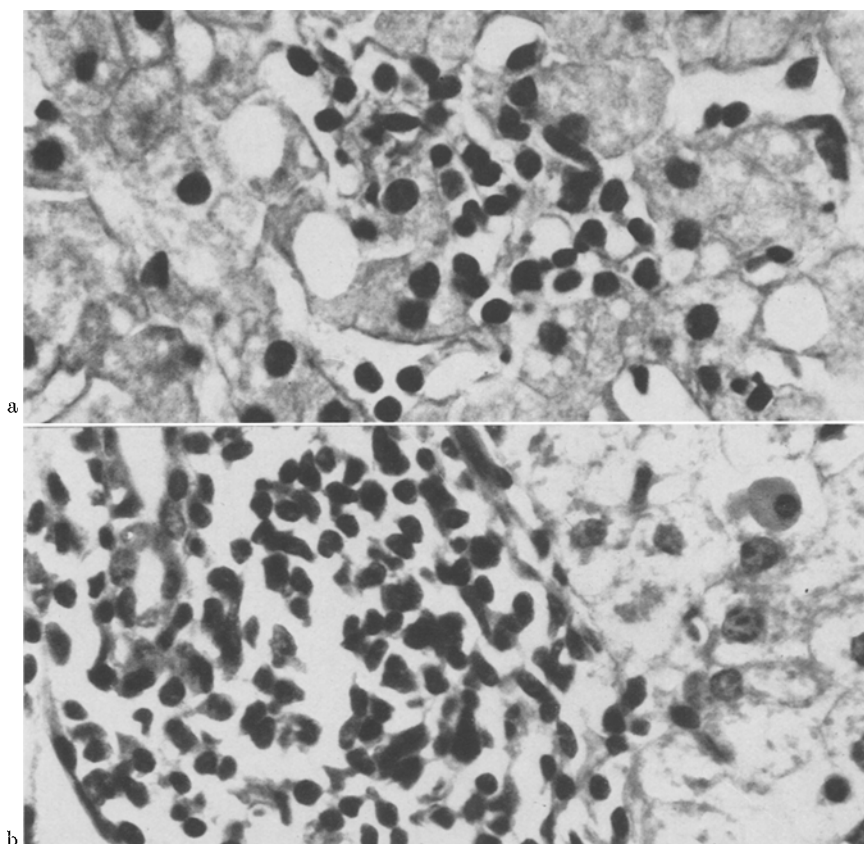


Abb. 3a u. b. Chronisch-persistierende Hepatitis. 24 Jahre alter Blutspender. Deutliche portale Zellulation und verstreutzellige, insgesamt spärliche hyaline Nekrosen: (b), leichte Sternzellreaktion mit kleinem unscharf umschriebenen Sternzellknötchen: (a). a) und b): HE, 770 \times

hose entwickelt war. Daher bleibt trotz der chronischen Australia-Antigenämie durchaus offen, ob selbst bei jenen fünf Blutspendern (Tabelle 1, Gruppe 5), die nach Abzug der an einer persistierenden Hepatitis Leidenden (Tabelle 2, Gruppe 5) verbleiben, das immerhin aus Einzelzellnekrosen, lokaler Sternzellaktivität und geringer Portalfeldinfiltration bestehende anatomische Substrat an der Leber für eine voraufgegangene Hepatitis sprechen muß. Reinicke u. Mitarb. (1972) weisen auf diese Problematik besonders hin; auch sie entscheiden sich, daß dergleichen feingewebliche Befunde lediglich als nicht unvereinbar mit der Annahme einer chronisch persistierenden Hepatitis gelten können. Höhere Fallzahlen an chronischen Hepatitiden bei Blutspendern, wie sie von anderen Autoren mitgeteilt werden (Krassnitzky *et al.*, 1971: 12 von 57 Biopsien; Wagner *et al.*, 1971: 6 unter 25 Punktaten) gehen möglicherweise zum Teil auf eine großzügigere Deutung solcher diskreter Feinbefunde zurück, oder aber es könnten weniger strenge laborchemische Kriterien für die Definition klinisch gesunder Australia-Antigen-Träger dafür verantwortlich sein. Jedenfalls steht fest, daß den in Frage stehen-

den geringen histologischen Abweichungen vom Normbild bei der von uns untersuchten Personengruppe zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung kein wesentlicher Krankheitswert zukommt, zumal unsere Kontrollbiopsien erwiesen haben, daß der Befund einmal rückläufig war (Tabelle 2, Gruppe 4). Es verbleiben also, nimmt man alle Fälle der Gruppe 5 und 6 in Tabelle 1 und Tabelle 2 zusammen, fünf chronisch persistierende Hepatitiden, wobei der Befund jeweils auf eine nur leichte Verlaufsform schließen läßt. Das entspricht bei 58 punktierten Blutspendern 8,6%. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich um ein Blutspender-Kollektiv handelt, aus dem Personen mit erhöhten Serumtransaminasen jeweils von vornherein eliminiert werden. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen also, in Übereinstimmung mit den in Dänemark (Reinicke u. Mitarb., 1971, 1972), England (Lebacqz, 1971) und in Deutschland (Volk und Wechsler, 1971) ermittelten Verhältnisse gegen die Auffassung, daß die Mehrheit der AuAg-Träger in Blutspenderkollektiven an einer mit dem Antigen zusammenhängenden Lebererkrankung (Singleton *et al.*, 1971; Simon und Patel, 1973) leidet. Diese Überlegung wird noch durch die Tatsache unterstrichen, daß etwa ein Drittel der histologisch Untersuchten weder klinische und labormäßige, noch feingewebliche Zeichen einer Leberläsion aufwiesen.

Der Anteil klinisch gesunder Personen mit chronischer Australia-Antigenämie beläuft sich in Europa, mit starken regionalen Unterschieden, auf etwa 0,18 bis 1,0% (vgl. Banke *et al.*, 1971; Krassnitzky *et al.*, 1971; Cazal *et al.*, 1972), in unserem Untersuchungsgut auf 0,46% (Kaboth *et al.*, 1970; vgl. auch Wagner *et al.*, 1971). Eine darüber noch hinausgehende Häufung weist im europäischen Raum nur Griechenland auf (2,9%: Hadziyannis *et al.*, 1972). Bei allen Medizinalpersonen und mehrfach Krankenhaus-behandelten Patienten werden diese für die Durchschnittsbevölkerung geltenden Werte noch übertroffen (vgl. Cazal *et al.*, 1972). Das bedeutet, übertragen auf ätiologische Fragestellungen der pathologischen Anatomie, daß das zufällige Zusammentreffen von pathologischen Leberfeinbild und positivem AuAg-Befund gelegentlich die Gefahr einer Fehlinterpretation mit sich bringen kann.

Dies gilt insbesondere für den Großteil der voll ausgebildeten und daher makroskopisch und histologisch auf ihre Pathogenese hin nicht mehr befragbaren Cirrhosen. Diese Situation wird schlaglichtartig erhellt durch den Fall einer in Folge günstiger Umstände gut gesicherten Alkohol-Cirrhose mit positivem AuAg-Test (Abb. 2, Tabelle 1, Gruppe 3), der dringlich dazu mahnt, bei den sog. kryptogenen Cirrhosen nicht unbedenklich aus einem gelungenen Nachweis des AuAg auf eine hepatitische Ätiologie zu schließen. Damit soll freilich nicht bestritten werden, daß ein innerer Zusammenhang im Einzelfall auch bei fehlender Hepatitis-Anamnese gegeben sein kann (vgl. Kaboth *et al.*, 1970; Cossart, 1971), denn einerseits finden sich Australia-Antigen-positive Personen hierzulande selten (s. o.), andererseits verläuft ein hoher Prozentsatz der Hepatitis-B-Infektionen inapparent (Schober *et al.*, 1970); gerade diese Fälle aber tendieren zum chronischen Verlauf und bleiben nach den bisherigen Erfahrungen oft AuAg-positiv (Nielsen *et al.*, 1971; Müller *et al.*, 1971; Kaboth *et al.*, 1971; Naccarato *et al.*, 1972). Es wird aber ersichtlich, daß die bisher erarbeiteten histologischen und zytologischen Grundmuster der verschiedenen Lebererkrankungen nicht an Gewicht verlieren, wenn es gilt, angesichts positiver AuAg-Befunde ätiologische Schlußfolgerungen zu ziehen. Und ganz ungerechtfertigt bleibt es, bei an sich

unspezifischen Veränderungen der Laborwerte lediglich auf Grund einer chronischen Australia-Antigenämie und ohne histologische Leberuntersuchung eine subklinische Hepatitis (z.B. Kliman *et al.*, 1971; Singleton *et al.*, 1971; Frey-Wettstein, 1972) anzunehmen (vgl. Reinicke und Dybkjaer, 1971; Lebacqz, 1971). Vielmehr sind weitere ausgedehnte und vielseitige, insbesondere prospektive Studien unter strenger histologischer Kontrolle angebracht, um zu ergründen, für welche feingeweblichen Leberveränderungen sich eine womöglich sichere Korrelation zum serologischen Befund herstellen läßt.

Literatur

- Ahmed, M. N., Huang, Sh., Spence, L.: Australia antigen and hepatitis. An electron microscopic study. *Arch. Path.* **92**, 66—72 (1971)
- Banke, O., Dybkjaer, E., Nordenfelt, E., Reinicke, V.: Australia antigen and antibody in 10000 Danish blood donors. *Lancet* **1971I**, 860
- Blumberg, B. S., Alter, H. J., Visnich, S.: A new antigen in leukemia sera. *J. Amer. med. Ass.* **191**, 541—546 (1965)
- Cazal, P., Robinet-Levy, M.: Investigation of apparently healthy carriers of Australia antigen. *Amer. J. Dis. Child.* **123**, 383—386 (1972)
- Cazal, P., Robinet-Levy, M., Blanc, R., Lemaire, J. M.: Geographie et demographie de la virose australia chez les sujets apparements sains. *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 1972, im Druck
- Cossart, Y. E.: Australia antigen and hepatitis: a review. *J. clin. Path.* **24**, 384—403 (1971)
- Dudley, F. J., Fox, R. A., Sherlock, S.: Relationship of hepatitis-associated antigen (H.A.A.) to acute and chronic liver injury. *Lancet* **1971II**, 1—3
- Edington, Th. S., Ritt, D. J.: Intrahepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigens. *J. exp. Med.* **134**, 871—885 (1971)
- Frey-Wettstein, M.: Australia-Antigen und Australia-Antikörper-Träger in der gesunden Bevölkerung. *Schweiz. med. Wschr.* **102**, 534—540 (1972)
- Giles, J. P., McCollum, R. W., Berndtson, L. W., Jr., Krugman, S.: Viral hepatitis: relationship of Australia/SH-antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *New Engl. J. Med.* **281**, 119 (1969)
- Hadziyannis, St., Gerber, M. A., Vissoulis, C., Popper, H.: Association of cytoplasmic HB Ag with characteristic hepatocytes ("induction cells") of HB Ag carriers. *Gastroenterology* **64**, 174 (1973)
- Hadziyannis, St., Merikas, G., Panetsos, S., Kourepi, M.: Hepatitis associated antigen carriers among blood donors in Greece. *Amer. J. Dis. Child.* **123**, 381—382 (1972)
- Hadziyannis, St., Vissoulis, Ch., Moussouros, A., Afroudakis, A.: Cytoplasmic localisation of Australian antigen in the liver. *Lancet* **1972I**, 976
- Hirschman, R. J., Shulman, N. R., Barker, L. F., Smith, K. O.: Virus-like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. *J. Amer. med. Ass.* **208**, 1667—1670 (1969)
- Huang, Shao-nan: Hepatitis-associated antigen hepatitis. An electron microscopic study of virus-like particles in liver cells. *Amer. J. Path.* **64**, 483—500 (1971)
- Kaboth, U., Schober, A., Arndt, H. J., Vido, I., Selmaier, H., Gallasch, E., Verma, P., Thomssen, R., Creutzfeldt, W.: Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2157—2165 (1970)
- Kaboth, U., Schober, A., Klinge, O., Lowitz, H.-D., Quellhorst, E., Scheler, F., Creutzfeldt, W.: Endemie Australia (SH)-Antigen-positiver Hepatitiden in einem Dialysezentrum. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 1235—1242 (1971)
- Kliman, A., Reid, N. R., Lilly, C., Morrison, J.: Hepatitis-associated antigen (Australia Antigen) in Massachusetts blood donors. *New Engl. J. Med.* **285**, 783—785 (1971)
- Klinge, O.: Diskussionsbemerkung. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **53**, 316 (1969)
- Klinge, O., Altmann, H.-W.: Morphologie toxischer Hepatosen. *Münch. med. Wschr.* **113**, 1529—1539 (1971)
- Klinge, O., Kaboth, U., Arnold, R.: Histologische Leberuntersuchungen bei gesunden Australia (SH)-Antigen- und -Antikörper-Trägern. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2583—2584 (1970)

- Krassnitzky, O., Kail, F., Pesendorfer, F., Wewalka, F.: Untersuchungen bei Au/SH-Antigen-positiven Blutspendern. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **77**, 1188—1190 (1971)
- Lebacqz, E.: Liver disease in carriers of Au-antigen. *Lancet* **1971II**, 977—978
- Lieber, C. S.: Effects of ethanol administration: adaptive changes in hepatic metabolism of ethanol and drugs. In: *Alkohol und Leber*, Hrsg. W. Gerok, K. Sickinger u. H. H. Hennekeuser, S. 117—134. Stuttgart-New York: Schattauer 1971
- Müller, R., Kreth, H. W., Deicher, H.: Die Bedeutung der Antigenämie für den Verlauf der Australia-Antigen-positiven Hepatitis. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 1268—1271 (1971)
- Naccarato, R., Farini, R., Chiavamonte, M., Pagliaro, L., Filippazzo, G., Dardanoni, L., Spano, C.: A comparison of pair-matched cases of HAA positive and HAA negative hepatitis: observations on acute phase and follow-up. *Digestion* **6**, 247—248 (1972)
- Nielsen, J. O., Dietrichson, O., Elling, P., Christoffersen, P.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. *New. Engl. J. Med.* **285**, 1157—1160 (1971)
- Nowoslawski, A., Brzosko, J., Madalinski, K., Krawczynski, K.: Cellular localisation of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet* **1970I**, 494—498
- Prince, A. M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **60**, 814—821 (1968)
- Reinicke, V., Dybkjaer, E.: Liver disease in carriers of Au-Antigen. *Lancet* **1971II**, 1032
- Reinicke, V., Dybkjaer, E., Poulsen, H., Banke, O., Lylloff, K., Nordenfelt, E.: A study of Australia-Antigen-positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology. *New Engl. J. Med.* **286**, 867—870 (1972)
- Sanchez-Cuena, J. M., Rodrigo Moreno, M., Gonzalez Molina, A., Serra Estelles, M., Rayon Martin, M., Matry Garcia, M. L., Lapuerta Berenguer, J., Baguena Candela, J.: Liver disease in HAA-positive blood donors: clinical, pathological and immunological study of 21 cases. *Digestion* **6**, 248 (1972)
- Sanwald, R., Sauerbruch, T.: Australia (SH)-Antigen bei Blutspendern und Empfängern. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2153—2156 (1970)
- Schaffner, F., Popper, H.: Cholestasis is the result of hypoactive hypertrophic smooth endoplasmic reticulum in the hepatocyte. *Lancet* **1969II**, 335—359
- Schober, A., Thomssen, R., Kaboth, U., Worch, R.: Nachweis inapparenter Infektionen im Rahmen eines Ausbruchs von übertragbarer Gelbsucht mit positivem Australia (SH)-Antigen-Befund. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2582—2583 (1970)
- Selmair, H., Vido, I., Kaboth, U., Schober, A.: Australia (SH)-Antigen-Befunde bei floriden und ausgeheilten chronisch-persistierenden Hepatiden. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 1908—1911 (1971)
- Simon, J. B., Patel, S.: Hepatic status in asymptomatic carrier of Australia antigen (HB Ag). *Amer. Ass. for the study of liver diseases*, **23**, 1972
- Singleton, J. W., Fitch, R. A., Deborah, A. M., Kohler, P. F., Rettberg, W. A. H.: Liver disease in Australia-antigen-positive blood-donors. *Lancet* **1971II**, 785—787
- Stein, O., Fainaru, M., Stein, Y.: Visualization of virus-like particles in endoplasmic reticulum of hepatocytes of Australia antigen carriers. *Lab. Invest.* **26**, 262—269 (1972)
- Sutnick, A. J., London, W. T.: Australia Antigen, posttransfusion hepatitis, and the chronic carriers state. *Amer. J. Dis. Child.* **123**, 392—400 (1972)
- Volk, P., Wechsler, H.-J.: Australia (SH)-Antigen: Häufigkeit, Nachweisbarkeitsdauer in vitro, pränatales Auftreten und rechtliche Probleme. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 405—412 (1971)
- Wagner, K., Theurer, D., Hecht, A., Surber, H., Blauärmel, O., Schimmelpfennig, W., Schneider, G.: Leberdiagnostische Befunde bei Australia-Antigen (AuAg)-positiven Blutspendern. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **26**, 2010—2012 (1971)

Prof. Dr. O. Klinge
 Pathologisches Institut der Universität
 D-8700 Würzburg
 Josef Schneider-Straße 2
 Luitpoldkrankenhaus, Bau 21
 Bundesrepublik Deutschland