

Natur und Nachweis der Hepatitis-Viren

W. Gerlich

Nach heutiger Kenntnis gibt es zumindest zwei, wahrscheinlich aber drei oder mehr verschiedene Virusarten, die das klinische Bild einer Virushepatitis hervorrufen können. Eine routinemäßige Diagnostik der Hepatitis A ist zur Zeit noch nicht möglich. Die transienten inapparenten Hepatitis-B-Infektionen können meist nur retrospektiv durch den Nachweis von Antikörpern gegen HBsAg (anti HBs) bei 6,5% der Normalbevölkerung festgestellt werden. Bei der akuten Hepatitis B ist dagegen HBsAg ein zuverlässiger Parameter, wenn dieses Antigen mit der bestmöglichen Nachweisempfindlichkeit bestimmt wird. Besonders geeignet ist dafür der Festphasenimmuntest mit radioaktiven oder enzym-markierten Antikörpern. Bei positivem Ausfall sollte sich eine quantitative Bestimmung in der Laurellelektrophorese anschließen, die nach vier Wochen mit einer zweiten Blutprobe wiederholt werden sollte. Neben den serologisch definierten Typen A und B gibt es Hepatitisformen vermutlich infektiöser Natur, die aber auf kein bekanntes Virus zurückzuführen sind. Ob in dieser Gruppe ein einheitliches Agens vorliegt, kann erst die Entdeckung weiterer spezifischer Marker klären.

Nach heutiger Kenntnis gibt es mindestens drei verschiedene Erreger, die beim Menschen das Bild einer akuten Virushepatitis hervorrufen können: Hepatitis A-Virus, Hepatitis B-Virus und Hepatitis-erreger noch unbekannter Art.

Hepatitis A: 1. Natur des Hepatitis A-Virus

Die Hepatitis A zeichnet sich durch eine etwa vierwöchige Inkubationszeit und häufig durch einen fäkal-oralen Infektionsweg aus. Schon vor zehn Jahren ist es gelungen [6], bei Marmosettaffen das Bild einer milden Hepatitis mit erhöhten Serumtransaminasen hervorzurufen. 1973 konnte gezeigt werden [33], daß die Vermehrung des Hepatitis A-Virusstammes CR 326 in Marmosets mit Serum von Hepatitis A-Rekonvaleszenten neutralisiert werden konnte, nicht aber durch Seren der gleichen Personen, die vor der Erkrankung entnommen worden waren. Damit war der Zusammenhang zwischen diesem in Marmosets wirksamen Erreger und der menschlichen Hepatitis A sichergestellt. Die Charakterisierung des für Marmosets infektiösen Agens in der Ultrazentrifuge ergab eine Dichte von $1,34 \text{ g/cm}^3$. Aus der Leber von infizierten Marmosets wurden virusähnliche Teilchen mit einem Durchmesser von 27 nm isoliert, die durch Hepatitis A-Rekonvaleszentenserum agglutiniert werden konnten [34]. Ähnliche Partikel wurden direkt aus dem Stuhl künstlich infizierter Hepatitis-Patienten isoliert [8]; sie konnten ebenfalls durch Rekonvaleszentenserum agglutiniert werden. Ein gewisser Widerspruch lag noch in der Dichte der Partikel, da zunächst eine Dichte von $1,4 \text{ g/cm}^3$ festgestellt wurde [9]. Inzwischen hat sich gezeigt, daß die Hauptform der Teilchen aus Stuhl die Dichte 1,34 aufweist, aber auch leichtere Formen mit 1,29 und schwerere mit 1,40 gefunden werden [31]. Immunologisch reagieren die He-

patitis A-Antigenteilchen (HAAg) aus menschlichem Stuhl oder Marmosetleber gleich [39]. Die Natur der Nukleinsäure in den HAV-Partikeln ist noch nicht charakterisiert. Wenn es sich um eine RNS handelt, würde das HAV wohl zu den Enteroviren zu rechnen sein [18], wenn es sich um eine DNS handelt, zu den Parvoviren [9].

2. Diagnostik der Hepatitis A

Mit den HAAg-Teilchen aus Stuhl oder aus Marmosetleber steht ein Antigen zur Verfügung, mit dem Antikörper gegen die Hepatitis A (anti HA) nachgewiesen werden können. Historisch gesehen hat als besonders spezifische Nachweismethode für HAAg und anti HA die Immunelektronenmikroskopie eine besondere Bedeutung erlangt. Zum Nachweis von Antikörpern mit gereinigtem HAAg wird heute eher die Immunadhärenzagglutination [30, 31] oder der Festphasenradioimmuntest (FPRIT) mit Jod-125-markiertem anti HA verwendet [35].

Während der Inkubationszeit und zu Beginn der akuten Phase lassen sich vorübergehend im Stuhl einige Tage lang HAAg-Teilchen durch Immunelektronenmikroskopie nachweisen [7]. Der Stuhl bleibt auch während der akuten Erkrankungsphase noch längere Zeit infektiös (Deinhardt et al., pers. Mitt.). Ob das Virus im Darmepithel produziert wird, ist nicht bekannt, vermutlich gelangt es aus der Leber über die Galle in den Darm [39].

In der ersten Erkrankungswoche wird anti HA im Serum mit dem FPRIT nachweisbar und erreicht innerhalb weniger Tage hohe Titer. Danach steigt der Titer langsamer weiter, bis das Maximum nach einigen Monaten während der Rekonvaleszenz erreicht wird. Der Titerabfall erfolgt sehr langsam. Erst nach einem Jahr-

Tab. 1. Vergleich des Enzymimmuntests „Hepanosticon“ (Organon Scientific Development Group) mit einer Mikromodifikation des Radioimmuntests Ausria II (Abbott Lab.)

| Markierung des zweiten anti HBs mit | Peroxidase (Hepanosticon) | Jod 125 (Ausria II) |
|---|---------------------------|---------------------|
| Nachweisempfindlichkeit ng HBsAg/ml Serum | | |
| adw | 1,9 | 1,4 |
| ayw | 1,9 | 2,4 |
| Prozente: falsch positiver Resultate | 1,3 | 0,5 |
| unspezifisch positiver Resultate | 0,1 | 0,0 |
| Mindestdauer Std. | 5 | 3,5 |

zehnt wurde ein Abfall des anti HA-Titers um den Faktor 4 beobachtet [11].

Ein annähernd konstant mittelhoher anti HA-Titer während einer akuten Hepatitis kann daher nur dann als positiver Beweis einer akuten Hepatitis A-Infektion gewertet werden, wenn anti HA vom IgM-Typ nachgewiesen wird.

Die Häufigkeit des anti HA in der gesunden Bevölkerung der BRD nimmt mit dem Alter stark zu. Bei den über 50jährigen Personen werden bis zu 90% anti HA-Träger gefunden; dieser Anteil beträgt nur 13% bei den unter 20jährigen [11]. Die Bevölkerung im Alter über 30 Jahren ist in der Mehrzahl durch anti HA geschützt, die Bevölkerung unter 30 Jahren ist dagegen in der Mehrzahl suszeptibel für die Infektion. Einer Einführung der Hepatitis A-Diagnostik in das virologische Routinelabor steht z. Z. noch der Mangel an HA-Ag im Wege. Ein gewisser Ersatzparameter für den Nachweis spezifischer Antikörper gegen das HAV mag der Serum-IgM-Spiegel sein, der im Gegensatz zu anderen Hepatitis-Typen bei der Hepatitis A stark erhöht ist.

Hepatitis B: 1. Natur des Hepatitis B-Virus

Der mutmaßliche Erreger der Hepatitis B weist nach heutiger Kenntnis eine Reihe typischer Strukturkomponenten auf. Als Nukleinsäure liegt eine ringförmige doppelsträngige DNS mit dem relativ niedrigen Molekulargewicht von $1,72 \times 10^6$ Dalton vor [36]. Diese Nukleinsäure ist umschlossen von einem 27 nm großen Proteinkapsid, das nach der gültigen Nomenklatur Hepatitis B Core Antigen (HBcAg) genannt wird [1]. Das Core ist von einer komplex aufgebauten lipid- und kohlenhydrathaltigen Proteinhülle umgeben, die Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg, genannt wird. Daneben weist eine etwas dichtere Subfraktion der Hepatitis B-Viruspartikel ein in der Virologie einmaliges Enzym, eine endogene DNS-Polymerase, auf [25]. Es wird vermutet, daß die leichtere Form der HBV-

Partikel eine nukleinsäurefreie Defektform ist [26]. Nach anderen Befunden weisen die aus leichten und schweren HBV-Partikeln isolierten HBcAg-Partikel die gleiche Dichte auf, so daß diese Interpretation noch nicht endgültig gesichert ist [7]. Mit gereinigten HBV-Partikeln konnten Schimpansen künstlich infiziert werden [41], so daß heute das Hepatitis B-Virus als identifiziert gelten kann, obwohl es bislang nicht in vitro vermehrt wurde.

Klinisch apparente und chronische Infektionen mit dem HBV führen im allgemeinen zu einer starken Produktion überschüssiger Strukturkomponenten. Besonders HBsAg wird als etwa 22 nm großes überschüssiges Produkt oft in hoher Konzentration im Serum gefunden. Es wurde in dieser Form als Australia-Antigen von *Blumberg* (1963) entdeckt. Auch die DNS der HBV-Partikel wird in freier Form im Serum gefunden [22]. Das HBcAg wird in freier Form oft in den Leberzellkernen von chronisch infizierten Personen gefunden [21], nie aber im Serum.

Eines der Hepatitis-spezifischen Antigene, das HBeAg [29], konnte noch nicht in funktionellen und morphologischen Zusammenhang mit dem HBV-Partikel gebracht werden. Neben bereits in der Literatur genannten Hypothesen, daß es sich dabei um die DNS-Polymerase handeln könnte oder um ein zusätzliches Oberflächenantigen des HBV-Partikel [32], ist zu erwägen, daß es sich hierbei um ein nicht strukturgebundenes, aber viruscodiertes Produkt handeln könnte. Die Diagnostik von HBV-Infektionen kann über den Nachweis von HBV-Antigenen oder -Antikörpern erfolgen. Die Bezeichnungen der entsprechenden Antikörper lauten: anti HBs, anti HBc und anti HBe.

2. Nachweis von HBsAg

Unter den vielen beschriebenen Methoden zum Nachweis von HBsAg hat sich in den letzten Jahren der FPRIT [12, 28] als die empfindlichste und spezifischste erwiesen. Dieses Testprinzip kann anstatt mit Jod-125-markiertem anti HBs auch mit Peroxidase-markierten Antikörpern durchgeführt werden [42].

Nach eigenen Erfahrungen weist das Enzym-markierte Reagenz die beiden in Mitteleuropa häufigsten HBsAg-Subtypen adw und ayw mit gleicher Empfindlichkeit nach. 2 ng HBsAg-Protein/ml können mit dem Enzymimmuntest gerade noch erfaßt werden (Tab. 1). Der FPRIT in der Mikrotiterversion kann den Subtyp adw im allgemeinen etwas empfindlicher, den Subtyp ayw etwas weniger empfindlich nachweisen [13]. Die Ausbeute an positiven Ergebnissen war bei etwa 5000 diagnostischen Proben und Blutspendern praktisch gleich. Die enzymimmunologische Methode war in der Zuverlässigkeit (mit 1–2% nicht reproduzierbar positiven Resultaten) dem Radioimmuntest (mit 0,5% falsch positiven) noch nicht ganz gleichwertig. Die Zahl der reproduzierbar unspezifisch positiven Resultate

tate war aber im Enzym-Immuno-Assay (EIA) mit 1–3% ebenfalls sehr niedrig. Beide Methoden, EIA und FPRIT, ergeben bei Blutspendern etwa 10–20% mehr HBsAg-positive Spender als die nächst empfindliche Methode, die reverse passive Hämagglutination (RPHA). Bei akuten Hepatitiden ist der Ausbeutezuwachs durch die Empfindlichkeitssteigerung des FPRIT gegenüber der RPHA relativ gering, wenn das Blut zu Beginn der akuten Phase untersucht wurde [12]. Die falsch positive Reaktion der Schaferythrozyten bei der differentialdiagnostisch wichtigen Mononukleose ist jedoch ein gewisser Nachteil der RPHA, wenn sie für die klinische Diagnose der akuten Hepatitis B eingesetzt werden soll.

3. Subtypen des HBsAg

Zur Zeit sind zehn eindeutig definierte HBsAg-Subtypen bekannt mit zumindest fünf unterscheidbaren Determinanten. Die gruppenspezifische Determinante wird mit dem Buchstaben a bezeichnet, die Determinanten d oder y sowie w oder r sind jeweils alternativ vorhanden. Für Mitteleuropa ist die Differenzierung der Subtyperdeterminanten d bzw. y [27] am wichtigsten. Vermutete Unterschiede in der klinischen Bedeutung dieser Subtypen [37] haben sich nicht bestätigt. Nach einer akuten Hepatitis B werden bei den Subtyperdeterminanten y und d gleich häufig chronische Verläufe beobachtet [24]. Man findet in der Bundesrepublik Deutschland bei chronischen HBsAg-Trägern in allen Altersgruppen ein klares Übergewicht des Subtyps d (Abb. 1). Bei der akuten Hepatitis B wird insgesamt die Determinante d und y in den letzten Jahren in etwa gleich häufig gefunden, mit einem vorübergehend leichten Überwiegen des Subtyps y im Jahr 1974. Die Altersverteilung zeigt (Abb. 1), daß ältere Menschen mehr mit dem Subtyp d, jüngere Menschen mit dem Subtyp y infiziert werden.

Bei den gesunden anti HBs-Trägern aus dem Raum Göttingen ohne Hepatitis-Anamnese (Blutspender) finden sich immer Antikörper gegen die gruppenspezifische Determinante a, in den meisten Fällen auch eine geringe Menge subtypspezifischer Antikörper. In diesen Fällen überwiegt wiederum der Subtyp d. In den seltenen Fällen, bei denen HBsAg und anti HBs gleichzeitig gefunden wird, haben Antigen und Antikörper immer den heterogenen Subtyp. HBsAg/ad kommt zum Beispiel immer mit anti y und nicht mit anti a oder anti d vor [5].

4. Diagnostische Bedeutung des anti HBs

Nach einer HBsAg-positiven akuten Hepatitis wird bei 90% aller Fälle im Verlauf von zwei Jahren irgendwann anti HBs mit dem FPRIT nachweisbar, oft nur vorübergehend. Dies bedeutet, daß eine anti HBs-Serokonversion bei engmaschiger Verfolgung ein recht zuverlässiger Parameter einer zurückliegenden akuten HBV-Infektion ist. Bei 10% der HBsAg-negativen akuten Hepatitiden wird ebenfalls eine anti HBs-Sero-

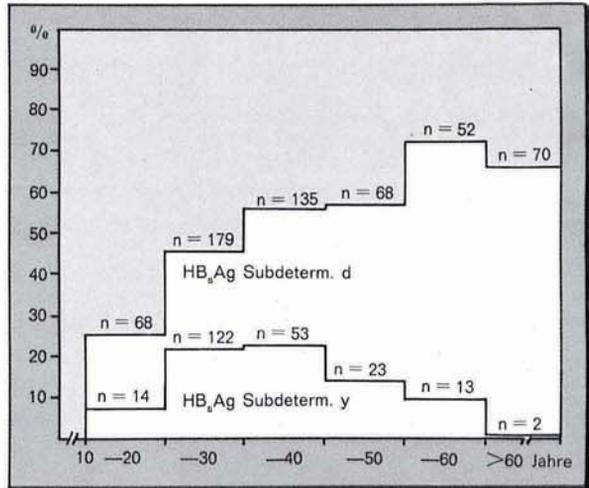


Abb. 1. Unterschiedliche relative Häufigkeit und Altersverteilung der HBsAg-Subtyperdeterminanten d und y bei Patienten mit akuter Hepatitis B (—) und bei anscheinend gesunden HBsAg-Trägern (----). Der Subtyp wurde mit monospezifischen Antisera in der Überwanderungselektrophorese bestimmt.

konversion beobachtet, obwohl in der Frühphase mit dem FPRIT kein HBsAg nachweisbar war (Tab. 2). Daraus folgt, daß nicht alle akuten Hepatitis B-Fälle durch den HBsAg-Nachweis erfaßt werden. Bei etwa 25% der HBsAg-negativen Hepatitisfälle wird von Anfang an anti HBs beobachtet. Im allgemeinen bleibt der Titer des anti HBs bei diesen Fällen gleich oder er nimmt ab [14].

Anti HBs eignet sich zum Nachweis von inapparenten Infektionen mit dem HBV und somit als epidemiologischer Marker für die Exposition verschiedener Bevölkerungsgruppen. Zum Beispiel weisen 30% des medizinischen Personals anti HBs auf gegenüber nur 3,9% der Blutspender.

5. Diagnostische Bedeutung des anti HBe

Antikörper gegen Core-Antigen werden im Verlauf einer chronischen oder akuten HBV-Infektion regelmäßig gebildet [19]. Eigene Untersuchungen zeigen, daß alle chronischen HBsAg-Träger anti HBe in konstant hoher Konzentration aufweisen. Ebenso wird bei allen Hepatitis B-Patienten bereits während der aku-

Tab. 2. Häufigkeit eines anti HBs-Nachweises bei Patienten mit einer akuten Hepatitis ohne HBsAg. Alle Nachweise erfolgten zu Beginn, nach 6 Wochen, nach 3, 6 und 12 Monaten mit einem FPRIT [38]. Die Seren stammten von einer kooperativen klinischen Studie des DFG-Schwerpunktes „Virushepatitis“

| N = 480 | 1 Jahr verfolgt | % |
|----------|-----------------|------|
| anti HBs | immer negativ | 67 |
| | serokonversion | 9,7 |
| | präexistent | 23,3 |

Tab. 3. Häufigkeit HBV-spezifischer Parameter bei Gruppen mit verschiedenem Expositionsrisiko. Die Blutspender stammen aus dem Raum Göttingen. Das medizinische Personal stammt aus verschiedenen Kliniken der BRD. Die Seren von Patienten mit chronischer Hepatitis kamen vom Stadtkrankenhaus Kassel (Dr. Ortman). Die Seren von Patienten mit akuter Hepatitis stammen aus der DFG-Studie „Virushepatitis“. Alle Untersuchungen wurden mit dem FPRIT mit laboreigenen Reagenzien des Hygiene-Instituts Göttingen durchgeführt (Werte in %).

| Serologischer Status | Blutspender N = 2300 | medizin. Personal 92 | chron. Hepat. 116 | akute Hepat. 1400 |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| nur aHbc | 0,8 | 33 | 23 | 8,6 |
| aHbc, aHBs | 2,8 | 24 | 17 | 9,4 |
| aHbc, HBsAg | 0,4 | 3 | 46 | 55 |
| nur aHBs | 1,2 | 3 | 1 | 1,5 |
| HB negativ | 94,8 | 37 | 13 | 25,5 |

ten Phase anti Hbc mit hohem Titer (im FPRIT über 1:100 bis zu 1:32000) beobachtet. Während der Rekonvaleszenz nimmt der anti Hbc-Titer in charakteristischer Weise ab. Mit Hilfe einer quantitativen Bestimmung des anti Hbc können so neben den bereits typisierbaren 55% HBsAg-positiven akuten Hepatitiden weitere 8,6% als Typ B erkannt werden [15]. Dagegen sind 9,5% der Fälle, die von vornherein anti HBs aufweisen, meistens wegen eines konstant niedrigen anti Hbc-Spiegels nicht als Typ B-Fälle zu werten.

Als epidemiologischer Marker für inapparente oder ungeklärte HBV-Infektionen erbringt anti Hbc gegenüber anti HBs deutlich mehr Information. Fast alle Personen (Tab. 3), die anti HBs oder HBsAg aufweisen, zeigen auch anti Hbc, wenn eine empfindliche Methode wie der FPRIT verwendet wird. Bei 28% des medizinischen Personals und bei 23% der Patienten mit chronischer Hepatitis kann ein früherer Kontakt mit dem HBV aber *nur* durch den Nachweis von anti Hbc erkannt werden. Obwohl sich der Nachweis von anti Hbc epidemiologisch und diagnostisch als wichtig erwiesen hat, steht z.Zt. noch kein käufliches Nachweissystem für diesen Antikörper zur Verfügung, da das benötigte HbcAg nur sehr schwierig und in geringen Mengen zu beschaffen ist.

Tab. 4. Bedeutung des quantitativen HBsAg-Nachweises bei der akuten Hepatitis. Die Patientenserien stammten aus der DFG-Studie „Virushepatitis“.

| Zahl der Patienten mit | Veränderung des HBsAg-Serumspiegels in den ersten 4 bis 6 Wochen der akuten Hepatitis B | | |
|------------------------|---|-----------------------|----------------------|
| | Zunahme | geringe Abnahme (< 2) | starke Abnahme (> 2) |
| HBsAg-Persistenz | 16 | 11 | 3 |
| HBsAg-Elimination | 0 | 2 | 338 |

6. Prognose der akuten Hepatitis B

Die Ergebnisse einer prospektiven klinischen Studie unter Mitarbeit von elf deutschen Kliniken zeigen, daß bei HBsAg-negativen und bei HBsAg-positiven akuten Hepatitiden gleich häufig chronische Verläufe auftreten [24]. Unter 15 HBsAg-positiven chronischen Verläufen wiesen 13 eine HBsAg-Persistenz auf. Dagegen wurde unter 185 anfänglich HBsAg-positiven Fällen, die nach dem Kriterium der Leberhistologie ausgeheilt waren, keine einzige HBsAg-Persistenz über ein Jahr beobachtet. Die Entwicklung einer HBsAg-Persistenz nach einer akuten Hepatitis B ist also ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Das Entstehen einer mehr als einjährigen HBsAg-Persistenz ist bereits nach vier bis sechs Wochen mit großer Zuverlässigkeit absehbar. Patienten, die das HBsAg innerhalb eines Jahres eliminieren, zeigen fast immer bereits in den ersten vier Wochen eine Abnahme der HBsAg-Werte um mehr als den Faktor 2. Patienten, bei denen HBsAg länger als ein Jahr persistiert, zeigen dagegen eine Zunahme oder nur ge-

Tab. 5. Prognostische Bedeutung des HBeAg bei akuter Hepatitis B mit und ohne HBsAg-Persistenz. Die Bestimmung des HBeAg erfolgte in der Immunodiffusion (R. Biswas, pers. Mitt.).

| HBsAg | Anteil HBeAg-positiver Patienten mit akuter Hepatitis B | | |
|-------------|---|-----------------|-------------|
| | zu Beginn | nach 4—6 Wochen | nach 1 Jahr |
| Elimination | 29/94 | 0/60 | 0/79 |
| Persistenz | 7/20 | 5/21 | 1/15 |

ringe Abnahme der HBsAg-Konzentration (Tab. 4) [14]. Voraussetzung für eine prognostische Aussage mit Hilfe der HBsAg-Konzentration ist eine genaue quantitative Nachweismethode wie zum Beispiel die standardisierte quantitative Immunelektrophorese [16].

Es wurde vermutet, daß auch HBeAg ein prognostisch und diagnostisch ungünstiger Serum-Parameter sei [29]. Im Fall der akuten Hepatitis B trifft dies nicht zu. Bei Fällen ohne HBsAg-Persistenz ist HBeAg zu Beginn genauso häufig mit der Immundiffusion nachweisbar wie bei Fällen mit Persistenz (Tab. 5) [14].

Bei den normal verlaufenden Fällen verschwindet HBeAg innerhalb von vier Wochen, bei den Fällen mit HBsAg-Persistenz bleibt das HBeAg vereinzelt auch später positiv. Die Schwere der sich entwickelnden chronischen Hepatitis zeigt dabei jedoch keine Korrelation zu dem Vorliegen von HBeAg oder anti HBe.

7. Infektiosität von HBsAg-positivem Blut

Es ist schon früh beobachtet worden, daß die Inokulation von HBsAg-positivem Blut — im Rahmen einer Bluttransfusion oder akzidentell — auch bei anti HBs-negativen Personen nicht immer zu einer Hepatitis B führt [4].

Jüngste Erkenntnisse zeigen eindeutig, daß Kontakt mit HBeAg-positivem Blut bei suszeptiblen Personen weitaus häufiger zu einer apparenten Infektion führt als Kontakt mit Blut, das kein HBeAg, sondern nur HBsAg enthält [3]. Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, daß HBeAg-positives Blut häufig nachweisbare HBV-Partikel enthält. Elektronenmikroskopisch zeigt sich aber, daß akut und chronisch erkrankte Patienten insgesamt häufig HBV-Partikel aufweisen, gesunde Träger jedoch nicht [17]. Bei weitem nicht alle HBV-Träger sind jedoch auch HBeAg-positiv. Dieses wird erhärtet durch einen Nachweis der partikelgebundenen endogenen DNS-Polymerase als hochempfindlicher Indikator für HBV-Partikel. Eine hohe DNS-Polymeraseaktivität zeigen hier gleichermaßen HBeAg-positive und -negative Patienten mit einer chronischen oder akuten Hepatitis. Auch unter gesunden HBeAg-negativen HBsAg-Trägern wurde vereinzelt ein hoher DNS-Polymerasewert gefunden (Gerlich, unveröffentlichte Resultate). Man muß aus diesen Befunden schließen, daß das Vorliegen von HBe-Antigen mit einer hohen Infektiosität verbunden ist, das Fehlen des HBeAg oder das Vorliegen von anti HBe jedoch bei Patienten Infektiosität nicht ausschließt. Diese Auffassung wird auch durch Tierversuche [40] bestätigt.

Ein besonders schwieriges Problem ist die Erkennung HBV-infizierter Personen in der Anfangsphase der Virusvermehrung. Zu diesem Zeitpunkt ist das Vorliegen infektiöser Partikel im Blut, wenn überhaupt, dann nur durch die DNS-Polymerase erkennbar [41]. Die Verabreichung solchen HBsAg-negativen Bluts, dessen Spender später an Hepatitis B erkrankte, führt zu einer Infektion des Empfängers (Fiedler, pers. Mitt.).

Hepatitis unbekannter Ätiologie

Bereits 1972 [23] wurde bei Drogenabhängigen auf drei zeitlich aufeinanderfolgende Formen der Virushepatitis aufmerksam gemacht. Danach gäbe es neben einem HBsAg-positiven Verlauf auch einen HBsAg-negativen Verlauf mit Erhöhung des IgM-Spiegels und einen ohne Erhöhung. Es konnte gezeigt werden [20], daß HBsAg-negative Hepatitis bei Kindern und Jugendlichen eine klare jahreszeitliche Häufung und eine IgM-Erhöhung aufweisen, bei Erwachsenen aber nicht. Vermehrt HBsAg-negative Hepatitis wurden ein bis vier Monate nach einer Bluttransfusion beobachtet [43]. Bei einigen Fällen von posttransfusioneller Hepatitis konnten alle bekannten potentiell leberpathogenen Viren als ätiologisches Agens ausge-

schlossen werden [2]. Neuerdings wurde auch im norddeutschen Raum eine relative Zunahme HBsAg-negativer Hepatitis nach Bluttransfusionen beobachtet [16]. Es sollte also neben dem HAV und dem HBV zumindest ein oder mehrere nicht charakterisierte Agentien geben, die das klinische Bild einer akuten Virushepatitis hervorrufen können. Diese Gruppe von Agentien ähnelt in ihrer Epidemiologie eher dem HBV als dem HAV. Eine virologische Abgrenzung dieser Hepatitisform gegen den Typ A und den Typ B ist zur Zeit nur dann zuverlässig möglich, wenn man neben dem HBsAg auch anti HBe und anti HA bestimmen kann.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. W. Gerlich

Nationales Referenzzentrum

für Virushepatitis

am Hygiene-Institut der Universität

Kreuzberg 57

3400 Göttingen

Literatur in den Sonderdrucken

Abstract

Nature and demonstration of hepatitis viruses

According to our present knowledge there are at least two, probably, however, three or more different kinds of viruses which may cause the clinical picture of a virus hepatitis. At the moment, hepatitis A cannot be diagnosed on a routine basis. Mostly, the transient, inapparent hepatitis B infections can only be determined retrospectively by identifying anti-bodies against HB_sAg (anti Hb_s) in 6,5% of the normal population. In acute hepatitis B, however, HB_sAg constitutes a reliable parameter if this antigen is being determined with the highest possible sensitivity. The fixed-phases-immune test with radioactive or enzyme-labeled anti-bodies is especially suitable for this purpose. In case of positive evidence it should be followed by quantitative determination in the Laurell electrophoresis which has to be repeated four weeks later with a second blood specimen. Besides the serologically defined types A and B there are other kinds of hepatitis of presumably infectious nature, which, however, cannot be traced back to a known virus. Whether there is an agent common in this group can only be clarified after having found additional specific markers.