

L'epatite: un compagno di lungo corso della storia umana

Hepatitis: a longstanding companion in human history

Lucia Craxì

Docente di Storia della Medicina e Bioetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo, Italy

Come quasi ogni altra malattia, l'epatite ha accompagnato la storia dell'umanità fin dalle sue origini. A differenza però di molte condizioni morbose, essa ha da sempre goduto di una sua identificabilità immediata, per la presenza di una condizione fisica squisitamente individuabile, cioè l'ittero, sebbene ovviamente non ne fossero identificate le cause come entità eziologiche a se stanti. Il percorso che ha portato al riconoscimento di queste ultime è stato lungo e travagliato [1] e dunque la storia dell'epatite, malattia in larghissima misura ad eziologia virale, è stata fino alla metà del secolo scorso inestricabilmente associata con quella dell'ittero e di tutte le sue possibili manifestazioni. Scopo di questa nota è di ricostruire il percorso storico dell'epatite nelle epoche che precedono l'identificazione degli agenti patogeni, anche alla luce del ruolo centrale che il fegato e il suo prodotto principale, la bile, assumono nella teoria ippocratica degli umori.

Le prime testimonianze scritte relative a manifestazioni di ittero sono rintracciabili già nella Cina del VI millennio a.C. [2], nonché nel mondo mesopotamico del III millennio a.C.; qualche secolo più in là descrizioni di malattie del fegato e in particolare di ittero sono presenti nel *Talmud* babilonese (V secolo a.C.). Il mondo occidentale produce le prime testimonianze scritte relative all'ittero nel *Corpus Hippocraticum*, ove è descritto l'"ittero epidemico" come "quarto tipo di ittero"; l'interpretazione da dare al termine "epidemico" tuttavia è dubbia, dal momento che la bile gialla era considerata dalla scuola ippocratica uno dei quattro umori e l'agente responsabile della maggior parte delle febbri. Secondo la teoria ippocratica l'itterizia aveva comunque un'origine prevalentemente infettiva e

il problema poteva risiedere nel fegato. Tale interpretazione viene ripresa e perfezionata tra II e III secolo d.C. da un altro grande medico dell'antichità, Galeno di Pergamo, il quale classifica con precisione i vari tipi di ittero e compie sperimentazioni sul fegato animale. Sembra che la natura contagiosa, o quanto meno diffusiva, dell'ittero sia per la prima volta menzionata nell'VIII secolo d.C. in una lettera indirizzata da papa Zaccaria a San Bonifacio, arcivescovo di Magonza, in occasione dell'insorgere di un'epidemia all'interno della città (752) [3]. Il papa esorta il prelado a isolare i pazienti affetti da ittero ponendoli in quarantena, affinché i cittadini sani non siano contagiati.

Solo nel XVIII secolo viene introdotto per la prima volta il termine "epatite" da Giovanni Battista Bianchi (1681-1761) [4] nella sua *Historia epatica* (1725), ove egli descrive l'epidemiologia delle affezioni acute del fegato e descrive le epatiti catarrali (forse da virus A e comunque ad andamento epidemico), che imperversarono ad Augusta nel 1701, Ferrara nel 1717 e Belgrado nel 1734, individuandone tra le cause l'infiammazione, i tumori, le cisti e l'ostruzione, così come aveva fatto qualche decennio addietro Théophile Bonet (1620-1689).

Qualche anno più tardi William Cullen (1710-1790) classifica l'ittero in cinque categorie:

- Ittero legato alla litiasi
- Ittero spastico dovuto alle emozioni
- Ittero del bambino
- Ittero della gravidanza senza dolore
- Ittero associato a disordini vari

In un quadro già piuttosto confuso, laddove non si riusciva a individuare la malattia ma solo una sua manifestazione sintomatica quale l'ittero, va aggiunta l'inevitabile confusione ge-

nerata dal sovrapporsi di quadri clinici diversi per le differenti forme di epatite, identificate nel corso del tempo come “ittero epidemico” (epatiti da HAV o da HEV?) e “ittero da siero” (epatiti da HBV o da HCV?).

Il cosiddetto ittero epidemico ricorre frequentemente durante il Medioevo, soprattutto in periodi di guerra, ed è una delle più importanti cause di pandemie in Europa. Tra XVIII e XX secolo le numerose guerre continuano a porre di fronte all'evidenza dell'ittero epidemico, forma epidemica a contagio oro-fecale, riconosciuta come un'importante malattia diffusa soprattutto negli accampamenti militari. Epidemie sono registrate in Germania nel 1629 e all'interno dell'esercito inglese nelle Fiandre nel 1743 [5]. Epidemie si diffondono tra militari e civili al tempo dell'assedio di Parigi durante la Guerra Franco-Prussiana (1870). Altre scoppiano durante la campagna di Napoleone in Egitto (1798), la Guerra di Secessione Americana (1861-1865), e poi ancora all'interno dell'esercito giapponese durante la guerra con la Russia (1904-1905). Il *trend* si mantiene stabile anche nel corso dei conflitti seguenti: la Prima (1914-1918) e la Seconda Guerra Mondiale (1939-1945) e le Guerre in Medio Oriente del 1948, 1956 e 1967 [6].

Nella prima metà del XX secolo il termine “ittero epidemico” definiva una malattia che aveva - dice *des camps* in Francia, *Soldatengelbsucht* in Germania, *infective hepatitis* in Inghilterra e *acute catarrhal jaundice, epidemic hepatitis* e *infectious hepatitis* negli Stati Uniti e altre parti del mondo. Boerhaave, Morgagni e Pinel, a cavallo tra XVIII e XIX secolo, per spiegare l'ittero epidemico sosterranno una teoria ampiamente condivisa sino alla seconda metà del XX secolo, quella dell'“ittero catarrale”, legato all'ostruzione dei dotti biliari dovuta a tappi mucosi, da trattare con i drenaggi duodenali. La prima descrizione compiuta di un'epidemia di ittero tra civili è quella realizzata da Herlitz a Gottinga nel 1791. Mentre quest'ultimo introduceva il termine “ittero epidemico”, Sydenham (1624-1689) a Londra aveva già realizzato dettagliate osservazioni sullo stesso fenomeno. Il concetto di ittero epidemico, tuttavia, non fu accettato.

Di fatto la spiegazione imperante nella patogenesi dell'ittero catarrale, fino agli anni '40 del XX secolo, fu quella della presenza di un tappo mucoso all'orifizio del dotto biliare, un'interpretazione che attribuiva un ruolo fondamentale all'infiammazione ascendente a partenza duodenale in corso di gastroenteriti. Secondo

questa teoria dunque la flogosi e le secrezioni mucose erano responsabili dell'ostruzione delle vie biliari. Nel 1939 Findlay e Mac Callum [7] facevano il punto delle conoscenze sulla patologia e l'eziologia dell'ittero epidemico catarrale a partire dal 1839, chiarendo che l'interpretazione secondo cui l'ittero catarrale era di origine ostruttiva e non epatica aveva preso le mosse dalla teoria di Bamberger [8], secondo il quale il gonfiore dell'ostium del dotto biliare comune era la causa primaria dell'ittero. Questa interpretazione era comunemente attribuita a Virchow (1865) [9], il quale descrisse la patologia dell'epatite dopo l'esame di un singolo caso, in cui la porzione terminale del dotto biliare comune era occlusa da muco proveniente dal duodeno. L'insorgere della malattia era sempre associato con un disordine intestinale e si presumeva che un'infezione microbica, non necessariamente specifica, si diffondesse dall'intestino fino a bloccare il dotto biliare con un'infiammazione catarrale o con una colangite; da qui la nascita dell'espressione “ittero catarrale”. Frölich, nel 1879, passando in rassegna 30 casistiche ad andamento epidemico di ittero, ipotizzava che un processo infettivo potesse essere causa di ittero solo in corso di un'epidemia. Questa interpretazione si adattava bene al punto di vista comunemente accettato, secondo cui tutte le varietà di ittero erano essenzialmente ostruttive. Eppinger [10], nel 1908, riportava il caso di una ragazza di 19 anni, che si era fratturata il cranio ed era morta, dopo essersi lanciata da una finestra un solo giorno dopo il ricovero in ospedale per curare un tipico attacco di ittero catarrale. All'autopsia il fegato era stato trovato normale sia a un esame macroscopico che in seguito ad esame istologico, tuttavia la mucosa dello stomaco e il duodeno erano ingrossati e la papilla di Vater era prominente. L'ostium del dotto biliare comune era ostruito in seguito a un'infiammazione della parete e a un'ipertrofia del tessuto linfatico. Eppinger ne dedusse che tutte le forme di ittero fossero ostruttive in origine, sia che l'ostruzione avesse luogo nei più ampi dotti extraepatici, come nell'ittero catarrale, oppure nei capillari biliari, come nel caso della cirrosi.

L'ipotesi che l'ittero catarrale non fosse causato da un'ostruzione meccanica del tratto biliare extra-epatico, nonostante la presenza di un'infiammazione del tratto gastro-intestinale superiore, fu proposta per la prima volta nel 1839 da Stokes [11] e fu in seguito supportata dai lavori di Heitler (1887) [12] e Flindt (1890) [13], i quali

consideravano che si trattasse di un'infezione generalizzata, che raggiungeva il parenchima del fegato attraverso il flusso sanguigno. Essi conclusero inoltre che questa forma di epatite potesse ricorrere sia in forma sporadica che epidemica e che era intimamente associata con una necrosi acuta e subacuta del fegato. Osservazioni simili vennero fatte da Martin [14] nel 1918 su casi di ittero occorsi durante la campagna di Gallipoli; egli riscontrò una necrosi delle cellule parenchimali del fegato e considerò che l'ittero fosse causato da un'epatite che era conseguenza di un'infezione sistemica, piuttosto che da un ittero catarrale risultante da un'ostruzione dei dotti biliari. Mac Donald, nel 1908 [15] e di nuovo nel 1918 [16], per primo capì che l'ittero infettivo era probabilmente causato da un agente più piccolo di un batterio e ipotizzò che potesse trattarsi di un virus. L'eziologia virale dell'epatite infettiva ottenne supporto da allora in poi.

A differenza dell'ittero epidemico, l'epatite o ittero da siero (epatiti da HBV o da HCV) ha una storia documentata molto più recente, sebbene sia anch'essa una malattia molto antica. Lüdmann [17], nel 1885, descrive la prima epidemia riconosciuta di epatite da siero tra i lavoratori di un cantiere navale di Brema nel 1883. In base a quanto riferito da Lüdmann, il manifestarsi di alcuni casi di vaiolo occorsi a Brema aveva stimolato, anche all'interno dello stabilimento navale, una massiccia campagna di vaccinazioni eseguite con "linfa glicerinata" ottenuta da vescicole di altre persone vaccinate. Fra i 1289 impiegati del cantiere navale vaccinati, ben 191 (15%) svilupparono l'ittero dopo un intervallo di tempo variabile tra alcune settimane e sei mesi. Viceversa i circa 500 lavoratori impiegati dopo il termine delle vaccinazioni, così come coloro che erano stati inoculati con lotti diversi di "linfa", non erano stati contagiati. A posteriori è evidente che la descrizione dell'epidemia eseguita con cura e perizia scientifica da Lüdmann, il quale fornì minuziose osservazioni epidemiologiche, altro non era che la prima identificazione di un'epidemia di epatite virale a trasmissione parenterale. La malattia si manifestava con affaticamento, anoressia, disturbi digestivi, ittero e talvolta con intenso prurito cutaneo. Dopo avere escluso altre possibili ipotesi, Lüdmann dedusse che il vaccino potesse essere responsabile dell'ittero. La chiara e lucida descrizione degli eventi lascia poco spazio a dubbi circa il fatto che questo fu un caso di epatite con un lungo periodo di incubazione, quasi

certamente causata da una contaminazione della linfa, dal momento che l'inoculazione fu realizzata sui lavoratori di tre diversi edifici nello stesso giorno con lo stesso materiale, e i casi di epatite si presentarono in tutti i gruppi. Appare comunque strano che non si trovi nessun'altra registrazione di eventi simili prima del XX secolo, visto l'uso di utilizzare linfa umana per le vaccinazioni contro il vaiolo e la diffusa pratica dei tatuaggi, in particolare tra personale di servizio e marinai. Probabilmente il ricorrere di leptospirosi, malaria, febbre gialla e altre malattie simili oscuravano il quadro clinico di questa malattia, ingenerando confusioni e sovrapposizioni.

Durante la prima metà del secolo divenne evidente che epidemie di ittero da siero ricorrevano in pazienti che frequentavano cliniche per la cura di malattie veneree (basti pensare a quella che venne definita "ittero da neoasfernamina", conseguente all'introduzione della venepuntura, del test di Wassermann per la sifilide e della nuova chemioterapia di Ehrlich). Nel 1917 è attestata un'epidemia di ittero con 15 decessi presso il reparto malattie veneree del Cherry Hinton Military Hospital a Cambridge; in tale occasione il comitato del Medical Research Council mise in evidenza il fatto che allo stesso tempo vi fosse stata una piccola epidemia di ittero tra i bambini di una scuola elementare nelle vicinanze, che aveva coinvolto 15 bambini e 1 adulto. Epidemie di ittero furono riportate di nuovo, in seguito, in altre cliniche per la cura di malattie veneree. Nel 1930 Murray [18] notò che l'ittero si era manifestato tra i 60 e i 126 giorni nell'11% dei soldati che avevano ricevuto un'iniezione endovenosa di acriflavina per il trattamento della gonorrea, su un numero complessivo di 118. Risulta interessante il fatto che siero umano venisse aggiunto all'acriflavina, poiché si reputava che l'attività battericida della stessa fosse rafforzata dall'aggiunta di siero. Ruge [19] nel 1932 osservò che tra i 2459 pazienti con ittero nella marina tedesca tra 1919 e 1929, 700 casi seguivano il trattamento con arsenico per la sifilide. L'ittero era attribuito all'epatotossicità dell'arsenico. Soffer [20] nel 1937 registrò casi di ittero tra pazienti trattati con iniezioni di bismuto per la sifilide e ascrisse ciò alla tossicità del bismuto e della neoarsfernamina per il fegato. Ma le epidemie di ittero non erano circoscritte solo alle cliniche per la cura di malattie veneree: lo stesso genere di rilievi venivano fatti nello stesso periodo in cliniche per diabetici [21] e per tubercolotici,

nonché in casi di bambini inoculati con vaccini per il morbillo e la parotite addizionati con siero umano. Le indagini epidemiologiche sembravano incriminare come fonte di contagio per il virus dell'epatite gli aghi e le siringhe contaminati, nonché il siero umano infetto che componeva i vaccini. Tuttavia in questo periodo, nonostante le indagini portassero nella direzione dell'ipotesi infettiva, prese corpo anche un'ipotesi tossica, per l'associazione dell'ittero a nuovi farmaci utilizzati in terapia, in particolare il novarsenobenzolo (Salvarsan), introdotto nel 1909 nella terapia della sifilide, e l'insulina, usata come medicamento a partire dal 1922. Il Salvarsan Committee del Medical Research Council, che pubblicò due *report* nel 1919 e nel 1922, non riuscì a pervenire ad alcuna conclusione in merito all'effettiva causa dell'ittero, ma escluse l'ipotesi di tossicità di lotti del farmaco.

L'ipotesi infettiva riuscì invece a trovare conferma in seguito all'epidemia che colpì l'esercito americano nel 1942, dopo una vaccinazione per la febbre gialla. Già nel 1937, Findlay e Mac Callum avevano posto l'attenzione sui casi di ittero in seguito a immunizzazione contro la febbre gialla e avevano ipotizzato che l'ittero potesse essere causato da qualche organismo iniettato con il virus o il siero. Tuttavia essi considerarono che, se un ipotetico virus patogeno per l'uomo era stato iniettato direttamente con inoculazione, era sorprendente che meno del 3% dei soggetti sviluppasse i sintomi della malattia. Sebbene la presenza di un ipotetico virus non potesse essere esclusa del tutto, le prove contro la sua esistenza erano consistenti. Ciò nonostante si concluse che i casi di ittero che si presentavano da 2 a 6 mesi dopo la vaccinazione contro la febbre gialla erano analoghi ai casi di epidemie di ittero conseguenti a trattamenti contro la sifilide o iniezioni di acriflavina. Furono inoltre riscontrate delle analogie tra questa forma di epatite e la necrosi acuta del fegato nei cavalli, conosciuta con il nome di "staggers" in Sud Africa. Nell'ottobre del 1939 circa il 27% su un gruppo di 304 persone inoculate con un lotto di vaccino per la febbre gialla sviluppò l'ittero 4 mesi dopo l'iniezione. Nel maggio del 1940 altri casi di ittero si manifestarono in Sud America in relazione a un piccolo numero di diversi lotti di vaccino. Su 107000 soggetti, 1072 svilupparono l'ittero nelle 12-20 settimane dopo l'iniezione con i lotti incriminati. Tuttavia la più grande epidemia di epatite da siero ebbe luogo nel 1942, quando 28585 giovani soldati america-

ni, inoculati con vaccino per la febbre gialla, svilupparono l'ittero e 62 tra loro morirono. Vi erano prove abbastanza evidenti che l'epatite e l'ittero conseguenti la vaccinazione contro la febbre gialla fossero causati da un agente filtrabile, presente nel siero umano contenuto nel medium di colture di tessuti di embrioni di pollo, infettati con ceppi di virus della febbre gialla per produrre il vaccino. In base a ciò fu suggerito che «lotti di siero umano apparentemente normali non dovessero essere usati per inoculazioni nell'uomo, a meno che la storia medica di tutti i donatori potesse essere seguita per un considerevole periodo di tempo, preferibilmente di almeno 1 mese, che è il probabile periodo di incubazione dell'epatite infettiva» [22]. Nell'impossibilità di trovare un modello animale per la trasmissione di un virus che causasse epatite, la prova definitiva di un'eziologia virale della malattia fu data da studi su volontari, eseguiti durante e dopo la Seconda Guerra Mondiale, ai quali fu trasmesso il virus tramite aspirato duodenale o iniezioni di sangue infetto. Findlay e Mac Callum descrissero casi di ittero occorsi da due a sette mesi dopo l'inoculazione in volontari di vaccini contro la febbre malarica preparati con aggiunta di siero umano, al fine di stabilizzare il prodotto. Questi studi identificarono due tipi clinicamente distinti di epatite, per la prima volta chiamati, sia pure in assenza di un isolamento di un virus specifico, epatite A ed epatite B. Fu inoltre osservato che il periodo di incubazione dell'epatite trasmessa per via parenterale era più lungo di quello descritto per l'epatite infettiva. L'epatite A, in base alle evidenze, ricorreva dopo un'esposizione orale o parenterale; l'epatite B invece era trasmessa tramite inoculazione, ma non per via orale.

L'utilizzo, in condizioni di emergenza bellica, di sangue intero o plasma per trasfusioni e un'epidemia di ittero conseguente a una vaccinazione per parotite con plasma umano (1942), diedero la spinta definitiva alle ricerche nella direzione dell'ipotesi infettiva e aiutarono a dimostrare la trasmissibilità del virus dell'epatite attraverso trasfusioni di sangue, così come il rischio di epatite associato con l'uso di plasma umano ed emoderivati. Con l'avvento delle tecniche di coltura cellulare, negli anni '50, furono compiuti numerosi e vani tentativi di propagare in vitro il virus dell'epatite, così come era stato fatto per altri virus, al fine di produrre vaccini. Nello stesso tempo però fu identificato un modello animale per l'epatite A e gli studi epi-

demiologici di Krugman confermarono la distinzione tra le diverse forme di epatite. Nel 1965 uno studio dal titolo *A new antigen in leukemia sera*, pubblicato da Baruch Blumberg [23] darà inizio a una nuova era nello studio dell'epatite virale, rivelando la presenza nel siero di pazienti leucemici politrasfusi di una proteina, chiamata antigene Australia, che sarà in

seguito identificata come una componente strutturale di HBV [24]. L'identificazione nel 1973 di HAV [25], nel 1977 di HDV [26], nel 1989 di HCV [27] e nel 1990 di HEV [28] completano il quadro degli agenti eziologici dell'epatite, trasformando definitivamente lo scenario di una malattia antica come la storia dell'umanità.

RIASSUNTO

L'epatite ha accompagnato la storia dell'umanità fin dalle sue origini, godendo di un'identificabilità immediata grazie alla manifestazione sintomatica dell'ittero; per tale motivo le testimonianze scritte relative al manifestarsi di forme epidemiche di ittero sono rintracciabili già alcuni millenni prima della nascita di Cristo.

Va però sottolineata l'inevitabile confusione generata dal sovrapporsi di quadri clinici diversi per le differenti forme di epatite, identificate nel corso del tempo come "ittero epidemico" (epatiti da HAV o da HEV?) e "ittero da siero" (epatiti da

HBV o da HCV?). Il percorso che ha portato al riconoscimento dell'eziologia infettiva di tali patologie è stato lungo e ha avuto un avvio solo a metà del secolo scorso, quando l'ipotesi infettiva, che aveva progressivamente preso corpo, riuscì a trovare conferma in seguito alle indagini epidemiologiche svolte su un'epidemia che aveva colpito l'esercito americano nel 1942, in seguito a una vaccinazione per la febbre gialla. Gli studi che seguirono portarono a identificare due tipi clinicamente distinti di epatite, per la prima volta chiamati epatite A ed epatite B.

SUMMARY

Hepatitis has gone along with human history since its origins, due to its prompt identifiability linked to jaundice as a symptom. Written evidence of outbreaks of epidemic jaundice can be tracked back a few millenniums before Christ.

Unavoidable confusion arises due to the overlap of different sources possibly linked to different aetiologies, identified over time as "epidemic jaundice" (HAV or HEV hepatitis?) and "serum hepatitis" (HBV or HCV

hepatitis?). The journey that brought to recognize viruses as the main cause of jaundice was long and started midway during the last century, when the infectious hypothesis, which had taken place step by step, was finally confirmed by epidemiological investigations of an outbreak occurring in the US army in 1942, after a yellow fever immunization campaign. Further research identified two clinically different types of hepatitis, called for the first time hepatitis A and hepatitis B.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Marzano A. Iecur: storie e chimere. Schegge di storia dell'epatologia 2011; 4-5. Seed, Torino.
- [2] Reuben A. Landmarks in hepatology: the thin red line. *Hepatology*. 2002; 36: 770-773,
- [3] Cockayne E.A. Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Quart. J. Med.* 1912; 6: 1,
- [4] AA.VV. Dizionario biografico degli italiani 1968, vol. 10 s.v. Istituto della Enciclopedia Italiana, Roma.
- [5] Von Borman F., Bader R.E., Deines H., Unholtz K. Hepatitis Epidemica in Deutschland. *Beitr. Hyg. Epidemiem.* Leipzig. Heft, I, 1943.
- [6] Krugman S. Viral Hepatitis: Overview and His-

- torical Perspectives. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 1976; 49, 199-203,
- [7] Findlay G.M., Mac Callum F.O., Murgatroyd F. Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). *Trans. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1939; 32: 575,
- [8] Bamberger H. Krankheit des chylopoetischen Systems. *Virchow's Handbuch der Pathologie und Therapie*, 5. Erlangen.
- [9] Virchow R. Ueber das Vorkommen und den Nachweiss de hepatogenen, insbesondere des katarrh alischen Icterus. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1965; 32: 117-125.
- [10] Eppinger H. *Wien. Klin. Wschr.* 1908; 21: 480,
- [11] Stokes W. *Lond. Med. Surg. J.* 1839 5: 198,

- [12] Heitler M. *Wien. Klin. Wschr.* 1887; 22: 957.
- [13] Flindt N. *Bibl. Laeger* 1890; 7: 420.
- [14] Martin C.J. Concerning the pathology and aethiology of the infectious jaundice common at the Dardanelles, 1915. *J.R. Army Med. Corps.* 1918, 30: 102.
- [15] Mc Donald S. Acute yellow atrophy. *Edinb. Med. J.* 1908; 15: 208.
- [16] Mc Donald S. Acute yellow atrophy in siphilis. *Brit. Med. J.* 1918; 1: 76.
- [17] Lüdmann A. Eine Icterusepidemie. *Berlin Klin. Wochenschr.* 1885; 22: 207.
- [18] Murray D. H. Acriflavine: its use, by intravenous injection, in treatment. *J. R. Army Med. Corps.* 1930; 54: 19.
- [19] Ruge H. Die Zusammenhänge zwischen Syphilis, Salvarsan und der sog. Katarrhalischen Gelbsucht auf Grund von 2500 in der Marine von 1919-1929 beobachteten Fällen. *Derm. Wschr.* 1932; 94: 278.
- [20] Soffer L. J. Postarsphenamine jaundice. *Am. J. Syph. Gonorrhoea Vener. Dis.* 1937; 21: 309.
- [21] Flaum A., Malmros H., Persson E. Eine nosocomiale ikterus Epidemic. *Acta Med. Scand. (Suppl.)*. 1926; 16: 544.
- [22] Findlay G.M., Mac Callum F.O., Murgatroyd F. Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). *Trans. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1939; 32: 575.
- [23] Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich A. A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA.* 1965; 191: 541-546.
- [24] Blumberg B.S., Gerystley B.J.S., Hungerford D.A., London W.T., Sutnick A.I. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Int Med.* 1967; 66: 924-931.
- [25] Feinstone S.M., Kapikian A.Z., Purcell R.H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973; 182: 1026-1028.
- [26] Rizzetto M., Canese M.G., Aricò S., Crivelli O., Trepo C., Bonino F., Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut.* 1977; 18 (12): 997-1003.
- [27] Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989, 244 (4902): 359-62.
- [28] Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P., Luk K.-C., Young L.M., Fry K.E. and Bradley D. *Science.* 1990; 247: 1335-1339.