

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie  
"Carl Gustav Carus" Dresden

Direktor: MR Prof. Dr. sc. med. H. Haller

Die Virushepatitis C als immunologisch und klinisch definierte Form der Non A/Non B-Hepatitis

Ein Beitrag zur Diagnostik, Klinik, Paraklinik, Verlauf, Prognose und Prophylaxe dieser Erkrankung

---

Zur Erlangung des Doktors der Wissenschaften  
(Dr. sc. med.)

dem Wissenschaftlichen Rat der Medizinischen Akademie Dresden unter dem Rektorat des ordentlichen Professors für Chirurgie

Dr. sc. med. H. G. Knoch

vorgelegt  
von

Heiner Porst  
aus Dresden

1981

	Untersuchungsspektrum der Gruppe mit Virushepatitis Typ C und der Vergleichsgruppe	28
1.	Einleitung und Zielstellung	1
1.1.	Klinische Untersuchungen	29
1.2.	Laborchemische Untersuchungen	29
2.	Einführung	3
2.1.	Virushepatitis Typ A	3
2.1.1.	Epidemiologie und Seroepidemiologie	3
2.1.2.	Erreger, Immunologie, Pathogenese, Nachweisverfahren	4
2.1.3.	Infektionsquellen und Übertragung	8
2.1.4.	Inkubationszeit, klinisches Bild, Verlauf und Prognose	9
2.1.5.	Prophylaxe und Therapie	9
2.2.	Virushepatitis Typ B	11
2.2.1.	Epidemiologie und Seroepidemiologie	11
2.2.2.	Erreger, Immunologie, Pathogenese, Nachweisverfahren	13
2.2.3.	Infektionsquellen und Übertragung	19
2.2.4.	Inkubationszeit, klinisches Bild, Verlauf und Prognose	20
2.2.5.	Prophylaxe und Therapie	21
3.	Material und Methodik	22
3.1.	Patientengut	22
3.1.1.	Patientengruppe mit Virushepatitis Typ C	22
3.1.2.	Vergleichsgruppe	23
3.1.3.	Patientengruppe mit Virushepatitis Typ B	24
3.1.4.	Patientengruppe Ehemänner und Lebenskameraden (Umgebungsuntersuchungen)	24
3.1.5.	Patientengruppe Kinder (Umgebungsuntersuchungen)	24

3.2.	Methodik	28
3.2.1.	Untersuchungsspektrum der Gruppe mit Virushepatitis Typ C und der Vergleichs- gruppe	28
3.2.1.1.	Anamnestische Angaben	28
3.2.1.2.	Klinische Untersuchung	29
3.2.1.3.	Laborchemische Untersuchungen	29
3.2.1.4.	Immunologische Untersuchungen	30
3.2.1.5.	Histologische Untersuchungen	32
3.2.1.6.	Verlaufsbeobachtungen	33
3.2.2.	Untersuchungsspektrum der Gruppen Umge- bungsuntersuchungen (Säuglinge, Ehemän- ner bzw. Lebenskameraden)	33
3.2.2.1.	Ehemänner, Lebenskameraden	33
3.2.2.2.	Säuglinge	34
3.2.3.	Untersuchungsspektrum der Gruppe mit Virushepatitis Typ B	35
3.2.3.	Gruppenbildungen - Gruppenvergleiche	35
3.2.5.	Statistische Methoden	38
3.2.6.	Umrechnungsbeziehungen ausgewählter kli- nisch-chemischer Parameter in das Système International d'Unites (SI)	41
4.	Ergebnisse	
4.1.	Grunddaten zum Gesamtpatientengut mit Virushepatitis C	42
4.2.	Gegenüberstellung der Untersuchungser- gebnisse in den unterschiedlichen Ver- laufsgruppen	43
4.3.	Grunddaten zum Patientengut mit Virus- hepatitis B	53
4.4.	Prodromi und klinische Symptome bei Virushepatitis C	55

4.5.	Ergebnisse zur Antigen-Antikörper- Testung bei Virushepatitis C	56
4.6.	Laborparameter der Gruppen mit Virus- hepatitis B, C und der Vergleichsgruppe	57
4.7.	Ergebnisse der Untersuchungen auf Auto- antikörper bei Virushepatitis C	68
4.8.	Histologische Untersuchungen (Licht- mikroskopie)	69
4.9.	Einfluß von Immunerunglobulin (ISG) auf den Verlauf der Virushepatitis C	70
4.10.	Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen	71
4.10.1.	Ehemänner, Lebenskameraden	
4.10.2.	Säuglinge	71
4.11.	Verlauf der Aminotransferasen bei unkompli- ziertem und chronischem Verlauf	73
4.12.	Verlauf ausgewählter Laborparameter über den Zeitraum von einem Jahr	76
5.	Diskussion	78
5.1.	Epidemiologie der Virushepatitis C	78
5.2.	Erreger, Immunologie, Nachweismethoden der Virushepatitis C	81
5.3.	Infektionsquellen und Übertragung	86
5.4.	Inkubationszeit	89
5.5.	Klinisches Krankheitsbild und Unter- suchungsbefund	90
5.6.	Histologisches Bild	92
5.7.	Paraklinische Befunde - Laborparameter	95
5.8.	Verlauf und Prognose	98
5.9.	Prophylaxe und Therapie	102
6.	Zusammenfassung	105



## 1. Einleitung und Zielstellung

Die verschiedenen Formen der Virushepatitis sind trotz methodischer Fortschritte durch Einführung immunologischer Nachweismethoden noch immer ein sozialmedizinisches Problem höchster Aktualität. Eine Studie von DDR-Wissenschaftlern unter Mitarbeit unserer Arbeitsgruppe zum Bericht an das WHO-Büro für Europa über die Kosten der Virushepatitis - ca. 17 Millionen Mark pro Jahr in der DDR - verdeutlicht bei fehlender kausaler Therapie und echter Prophylaxe, langer Krankheitsdauer und stets fraglicher Prognose die Bedeutung dieser Erkrankung für Volksgesundheit und Volkswirtschaft.

Intensive internationale Forschung brachte in den letzten Jahren neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Epidemiologie und Pathogenese. Die "Australia"-Antigen - Hepatitis B-surface-Antigen-Entdeckung durch Blumberg u. Mitarb. [36], die Beschreibung des kompletten B-Virus durch Dane u. Mitarb. [63] sowie die weitere Charakterisierung assoziierter Antigene und Antikörper führten inzwischen zur routinemäßigen Bestimmung aller B-Hepatitis-Marker.

Mit der Erstbeschreibung typischer Hepatitis A-Viren durch Feinstone u. Mitarb. [100] folgte ein weiterer praxisrelevanter Schritt in der Hepatitisforschung. Der zuverlässige Nachweis der Virushepatitiden Typ A und B führte nach Ausschluß von Zytomegalie, Herpes-Virus- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen zu der Erkenntnis, daß mindestens eine weitere Form der Virushepatitis existiert, die als Non-A/Non-B Hepatitis bezeichnet wird und bisher nur durch Ausschlußdiagnostik erkannt werden konnte. Neben der zunehmenden Bedeutung der Non-A/Non-B Hepatitis als Posttransfusionshepatitis (60 - 90 %) wird sie bei

10 - 20 % der sporadischen Hepatitiserkrankungen vermutet.

Shirachi u. Mitarb. konnten im November 1978 erstmals über den Nachweis eines Antigen-Antikörper-Systems zur Non-A/Non-B Hepatitis berichten [346]. Sie hielten die Bezeichnung Hepatitis Typ "C" für gerechtfertigt.

Nach Auftreten erster Fälle von Virushepatitis nach Anti-D-Immunprophylaxe und Ausschluß einer Hepatitis A und B, Zytomegalie und Epstein-Barr-Virus-Infektion lag die Vermutung nahe, daß es sich bei diesen im DDR-Maßstab nachgewiesenen Erkrankungen um Virushepatitiden aus der Non-A/Non-B-Gruppe handelt. Durch sofortiges Erkennen der epidemiologischen Situation und klare Programmierung des gesamten Bezirkes Dresden wurden im Rahmen einer Dispensairebetreuung alle Frauen, die kontaminiertes Serum erhalten hatten, deren Säuglinge und weitere Kontaktpersonen unabhängig von Krankheitsgefühl oder klinischen Zeichen erfaßt und betreut. In zwei- bis dreiwöchigen Intervallen erfolgten bis zum Berichtszeitpunkt kontinuierlich klinische und paraklinische Untersuchungen mit der Zielstellung, durch engmaschige, prospektive geplante Betreuung an diesem im Weltmaßstab einmaligem Patientengut Daten zur Non-A/Non-B Hepatitis zu gewinnen, die bisher hypothetisch oder völlig unbekannt waren:

Inkubationszeit

Übertragungsmodus

Klinische Symptomatik

Paraklinik und Histologie

Immunologie

Verlauf, Prognose

Prophylaxe und Therapie

Auf der Basis einer immunologisch/ätiologischen Absicherung - erfolgreicher Nachweis eines Antigen-Antikörper-Systems durch unsere Arbeitsgruppe - stehen diese Fragen der klinischen Forschung im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Mit einer einleitenden konzentrierten Darstellung wichtiger Fakten zur Virushepatitis Typ A und B soll Interesse und Verständnis für gelöste und noch offene Probleme der Non-A/Non-B Hepatitis geweckt werden.

## 2. Einführung

### 2.1. Virushepatitis Typ A

#### 2.1.1. Epidemiologie und Seroepidemiologie

Weltweite Verbreitung, zyklische Tendenz, Kumulation der Erkrankung im Kindes- und Schulkindalter mit Herbst- und Wintergipfel sind seit Jahrzehnten bekannte Charakteristika der Hepatitis infectiosa Typ A. Die Entwicklung empfindlicher und spezifischer, in der täglichen Praxis einsetzbarer Nachweismethoden für das Hepatitis-A-Antigen und den Hepatitis-A-Antikörper führte zu einer neuen Betrachtungsweise:

Die Hepatitis Typ A ist in den hochzivilisierten Ländern zu einer relativ seltenen Erkrankung geworden. Mit der Abnahme der Morbidität bei Kindern und Jugendlichen geht ein Wechsel der Epidemiologie einher: keine jahreszeitliche Schwankung, Wegfall der zyklischen Tendenz, Heranwachsen nicht immuner Erwachsener. So finden sich z. B. in der BRD

pieversuche mit antiviralen Substanzen, Transferfaktor und Interferon - insbesondere bei protrahierten Verläufen fanden bisher keinen Eingang in allgemein akzeptierte Therapieschemata [32, 37, 79, 94, 95, 152, 200, 234, 284, 351, 373, 381, 405]. Berichte über erfolgreiche Vakzine-Studien (Onkogenität? Infektiosität?) wecken Hoffnung auf eine in den nächsten Jahren mögliche Schutzimpfung gegen eine der letzten großen Seuchen der Menschheit - die Virushepatitis [213, 215, 216, 256, 304, 354, 387, 413].

### 3. Material und Methodik

#### 3.1. Patientengut

Im Januar/Februar 1979 häuften sich in allen Bezirken der DDR Hepatitis-Fälle, die im Zusammenhang mit der bei Rh-Inkompatibilität durchgeführten Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe vermutet wurden. Durch epidemiologische Untersuchungen - Erfassung einer an Hepatitis infectiosa erkrankten Blutspenderin - und Überprüfung der Produktionsstätte - Vergehen gegen die Sicherheitsvorschriften - bestätigte sich diese Vermutung. Die kontaminierten Chargen wurden gesperrt, die infizierten Frauen (Zustand nach Entbindung, Abort, Interruptio) entsprechenden Kontrollen zugeführt.

##### 3.1.1. Patientengruppe mit Virushepatitis Typ C (Tab. 4) n = 106

Als Leitstelle für den Stadt- und Landkreis Dresden erfaßten wir 106 Frauen mit vermuteter NonA/Non B-Hepatitis,



die das Untersuchungsmaterial der vorliegenden Arbeit darstellen. Auf Grund weitestgehender Homogenität dieses Patientengutes:

- Zustand nach Entbindung, Abort, Interruptio
- Applikation von Anti-D-Immunglobulin
- Fehlen von Begleitkrankheiten
- Vergleichbares Alter, analoge Größen- und Gewichtsverhältnisse
- Fehlen von exogenen Noxen (Alkohol, lebertoxische Medikamente)

erfolgte nach unterschiedlichen Gesichtspunkten die weitere Aufgliederung dieser Gruppe, wobei der Einzelfall in verschiedenen Patientengruppen erscheint.

### 3.1.2. Vergleichsgruppe (Tab. 5), n = 38

Bei diesen Probanden handelt es sich um Frauen, die wie die Gruppe der mit Hepatitis infectiosa Typ C Erkrankten (siehe 3.1.1.) im Anschluß an eine Geburt/Abort/Interruptio Anti-D-Immunglobulin erhalten hatten. Die applizierte Charge (18) erwies sich bei diesem Patientengut als nicht infektiös. Diese Feststellung begründet sich auf prospektiven Untersuchungen über den Zeitraum von einem Jahr - auf fehlende subjektive Beschwerden, regelrechte klinische Befunde sowie konstant im Normbereich liegende Laborwerte.

3.1.3. Patientengruppe mit Virushepatitis Typ B  
(Tab. 6), n = 28

Aus dem Patientengut der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden der Jahre 1977/1978 wurde eine Gruppe Frauen mit gesicherter Virushepatitis Typ B zusammengestellt. Wenngleich im Alter, Größe, Gewicht, Einnahme von Ovulationshemmern, fehlenden Begleiterkrankungen, Einfluß exogener Lebernoxen kaum signifikante Unterschiede bestehen, ist diese Gruppe nur bedingt mit der Hepatitis infectiosa Typ C vergleichbar:

- Patientinnen ohne Zustand nach Entbindung/Abort/Interruptio
- Keine Anti-D-Immunglobulin-Applikation
- Alle Patientinnen hatten das typische klinische Bild der Hepatitis infectiosa und wurden nach Arztkonsultation in die Klinik eingewiesen.

3.1.4. Patientengruppe Ehemänner und Lebenskameraden  
(Umgebungsuntersuchungen), n = 106

Im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen wurden die Ehemänner bzw. Lebenskameraden der mit Hepatitis C Erkrankten durch die zuständigen Hygieneorgane bzw. unsere Arbeitsgruppe einem Screening unterworfen.

3.1.5. Patientengruppe Kinder (Umgebungsuntersuchungen)<sup>+</sup>  
n = 110

82 Säuglinge der 106 an Virushepatitis Typ C erkrankten Mütter sowie 28 Säuglinge von 38 Müttern der Vergleichsgruppe kamen zur Auswertung.

---

<sup>+</sup> Die Untersuchungen wurden von OA Dr.sc.med. Hinkel, Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden durchgeführt

### Nachweis von Hepatitis-C-Antigen und -Antikörper

Doppeldiffusionsmethode nach Ouchterlony:

In 0,15 mol phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7,6) wurden 0,9 % Agarose (VEB Kallies KG), 1 % PEG 6000 und 1 % Dextran 500 gelöst. Die Reaktion mit Rekonvaleszentenserum wurde nach 24 und 48 Stunden abgelesen.

Antikörper-Seren wurden bei 3 von 5 Rekonvaleszenten einer Non A/Non B-Hepatitis gefunden, die 11 Monate zuvor zur Gewinnung von hochtitrigem Anti-D-Immunglobulin mit gewaschenen Erythrozyten der Gruppen O, D geboostert worden waren. Die prospektiven Antikörper-Seren wurden mit Hilfe von Centriflo-Membrankegeln (CF 50 A) der Firma Amicon auf die Hälfte des Volumens eingengt.

### 3.2.1.5. Histologische Untersuchungen

Zur Auswertung gelangten folgende histologische Präparate:

- n = 19 in der akuten Krankheitsphase
- n = 14 bei chronischen Verläufen nach 6 - 12 Monaten
- n = 26 bei chronischen Verläufen nach 12 Monaten
- n = 18 Zweifach- bzw. Kontrollbiopsien

Die histologische Klassifikation erfolgte nach Prinzipien von Roschlau u. Renger [322] sowie Empfehlungen der EASL (European Association for the Study of the Liver) [29, 148]. Die akuten und protrahierten Verlaufsformen wurden nach Ausprägung der für die Virushepatitis charakteristischen Veränderungen in drei Schweregrade - geringgradig,

mäßiggradig, stärker ausgeprägt - unterteilt. Punktionen 6 bis 12 Monate nach Erkrankungsbeginn (später chronische Verlaufsform).

Von chronischen Fällen wird in Übereinstimmung mit anderen europäischen Autoren [331, 401] im Gegensatz zur IASL (International Association for the Study of the Liver) [221] bei Krankheitsverlauf länger als ein Jahr gesprochen.

### 3.2.1.6. Verlaufsbeobachtungen

Das Patientengut mit Virushepatitis C und die Vergleichsgruppe wurden über den Zeitraum von einem Jahr in Dispensaire-Betreuung genommen und kontinuierlich prospektiv kontrolliert. In zwei- bis vierwöchigen Intervallen erfolgte die Bestimmung der Aminotransferasen sowie Testung auf C-Antigen/Antikörper. 6 und 12 Monate nach erfolgter Infektion bzw. Applikation von Anti-D-Immunglobulin wurde das oben genannte Laborprogramm kontrolliert.

### 3.2.2. Untersuchungsspektrum der Gruppen Umgebungsuntersuchungen (Säuglinge, Ehemänner bzw. Lebenskameraden)

#### 3.2.2.1. Ehemänner, Lebenskameraden

Bestimmung der Aminotransferasen als Screening in allen Fällen, wenigstens zweimal. Leberpunktion in 3 Fällen.



### 3.2.2.2. Säuglinge

#### Anamnestische Erhebungen:

Gewichtsentwicklung, gestillt oder Flaschenkind; interkurrente Verdauungsstörungen, insbesondere Trinkschwäche, Spucken, dünne Stühle

#### Klinische Untersuchung:

allgemeine pädiatrische Untersuchung, insbesondere Leber- und Milzpalpation

#### Laborchemische Untersuchung:

Aminotransferasen, alkalische Phosphatase, Immunglobuline bei allen Kindern zum Erfassungszeitpunkt bzw. als Verlaufskontrolle und nach einem Jahr.

Immunologische Untersuchungen: Sämtliche Serumproben wurden auf C-Antigen/Antikörper untersucht.

Histologische Untersuchungen: Punktionen bis zur 12. Lebenswoche: n = 9  
Punktionen bis 9 Monate nach Feststellung erhöhter Aminotransferasen: n = 12

erfolgte der Vergleich der paraklinischen Befunde (Laborchemie und Immunologie) in folgenden Gruppen:

- Vergleichsgruppe - manifest Erkrankte
- Vergleichsgruppe - infizierte Nichterkrankte
- Vergleichsgruppe - Gruppe mit Virushepatitis Typ B
- Hepatitis C - Hepatitis B
- Manifest Erkrankte - subklinisch Erkrankte
- Unkomplizierter Verlauf - chronischer Verlauf
- Gruppe mit Hepatitis C-Antigen - Gruppe ohne Hepatitis C-Antigen
- Gruppe mit Cholestase - Gruppe ohne Cholestase
- Gruppe mit typischen Hepatitisprodromi - Gruppe ohne Hepatitisprodromi
- Chronische Verlaufsform, Anfangswerte - Kontrollwerte nach 6 Monaten - Kontrollwerte nach 12 Monaten

### 3.2.5. Statistische Methoden

Zur Anwendung kamen folgende Verfahren:

t-Test nach Student

- Mittelwertsberechnung

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

- Summe der Abweichungsquadrate

$$SAQ = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

- Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{SAQ}{n - 1}}$$

- Freiheitsgrade

$$FG = \sqrt{\frac{SAQ_1 + SAQ_2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

- t-Test

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{SAQ_1 + SAQ_2}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$\lambda^2$ -Test

$$\lambda^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 \cdot i}{e \cdot f \cdot g \cdot h}$$

Signifikanz bei  $p < 0,05$  ( $\lambda^2 > 3,84$ ) bzw.

$p < 0,01$  ( $\lambda^2 > 6,84$ )

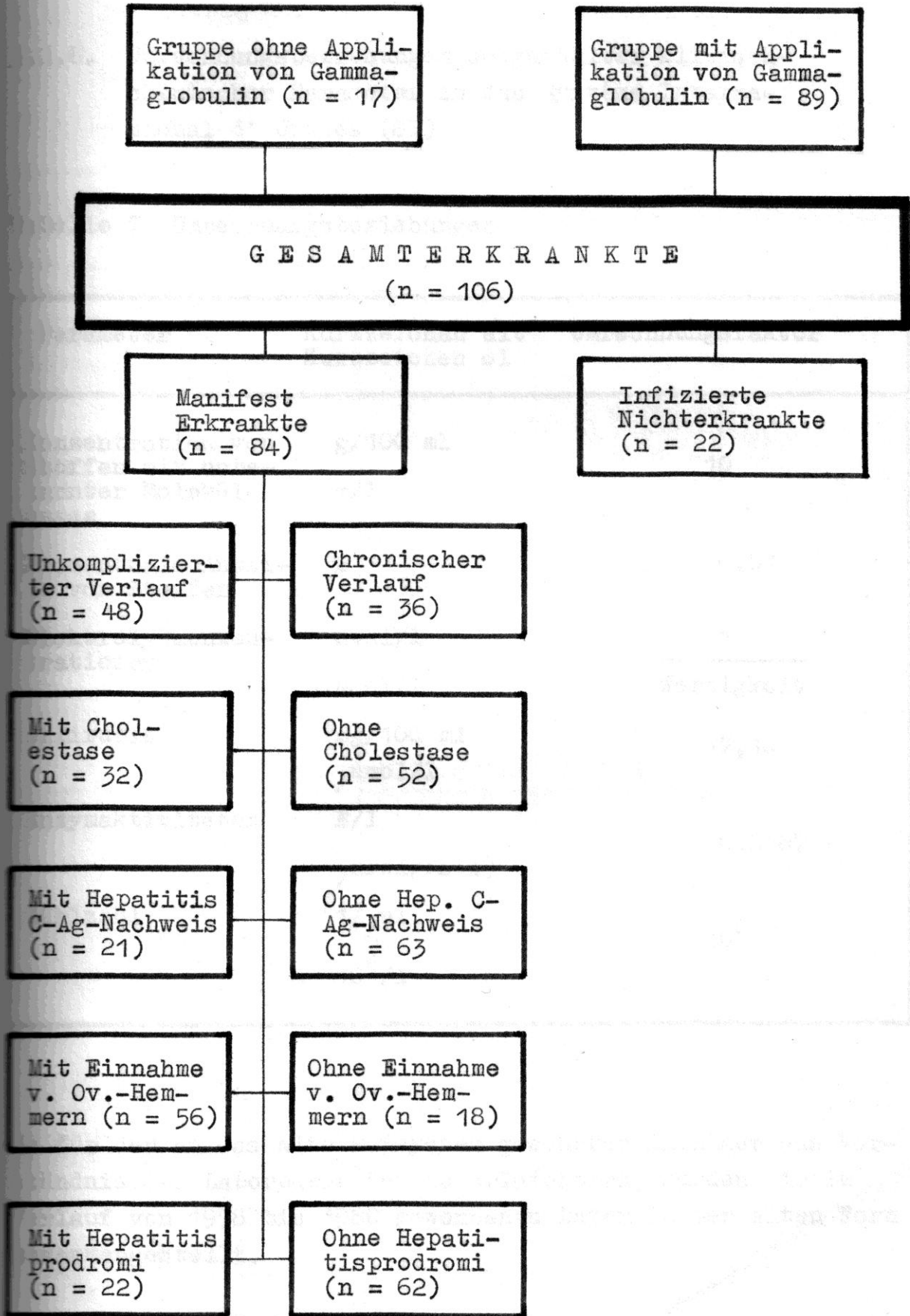


Abb. 4 Übersicht über die Gruppeneinteilung des Gesamtpatientengutes



#### 4.8. Histologische Untersuchungen (Lichtmikroskopie)<sup>†</sup>

- Im akuten Stadium überwiegen leichte oder mäßiggradige anikterische Formen. Die Zeichen der Parenchymalteration sind deshalb im allgemeinen geringer als die entzündlichen Veränderungen in den Portalfeldern und die intralobuläre Mesenchymalteration.
- Auch nach dem akuten Stadium findet sich histologisch oft noch das Bild einer akuten Virushepatitis als Hinweis auf einen schubweisen Verlauf der Erkrankung.
- Unter den chronischen Formen kommen sehr häufig Fälle von chronisch-lobulärer Hepatitis vor, die ebenfalls auf einen schubweisen Ablauf der Erkrankung hinweisen.
- Chronisch-aggressive Verlaufsformen konnten nicht festgestellt werden.
- Bei akuten und chronischen Verlaufsformen enthalten die entzündlichen Portalfeldinfiltrate in der Regel eosinophile und neutrophile Granulozyten.
- Es gibt keine lichtmikroskopisch nachweisbaren Non A/Non B-Hepatitis spezifischen Befunde.

Tabelle 30 Aminotransferasenwerte bei chronisch-lobulärer und chronisch persistierender Hepatitis

GOT/GPT (E/l)	< 100	100-300	>300	Σ
Chronisch persistierend (n)	8	13	1 <sup>†</sup>	22
Chronisch-lobulär (n)	2	6	4	12

<sup>†</sup> Typ 1c der chronisch-persistierenden Hepatitis nach Lüders

<sup>†</sup> Prof.Dr.sc.med. Kunze, Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Dresden (Dir.: Prof.Dr.sc.med. Müller)

#### 4.10. Ergebnisse der Umgebungsuntersuchungen

##### 4.10.1. Ehemänner, Lebenskameraden<sup>+</sup>

Alle Ehemänner bzw. Lebenskameraden (n = 106) wurden einem Screening unterworfen. In 3 Fällen wiederholt Aminotransferasen zwischen 50 und 150 E/l. Anamnestisch und klinisch keine Auffälligkeiten bzw. Beschwerden. In 2 Fällen Leberpunktion: kein Anhalt für Virushepatitis, alkoholtoxischer Leberschaden.

##### 4.10.2. Säuglinge<sup>++</sup>

Anamnestische Angaben, klinische Befunde:

Die klinischen Befunde der kontrollierten Säuglinge waren so gering, daß kein Kind deshalb einem Arzt vorgestellt wurde. Nach gezielter Anamnese Hinweise auf Trinkschwäche, Spucken und dünne Stühle = unspezifische Symptome mit gleicher Häufigkeit in der Säuglingsgruppe der infizierten Mütter und der Vergleichsgruppe. Die Stillfrequenz in der Gruppe mit erhöhten Aminotransferasen bot keinen signifikanten Unterschied gegenüber den unauffälligen Säuglingen.

---

<sup>+</sup> Untersuchungen der Aminotransferasen z. T. durch die Stadtbezirkshygieneinspektion

<sup>++</sup> Untersuchungen durch Doz. Dr. sc. med. Hinkel, Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden (Dir.: Prof. Dr. sc. med. Dietzsch)

6 Kinder in der 4. bis 8. Lebenswoche erhöhte Aminotransferasen [383].

Der von uns erfaßte Infektionsweg beginnt bei einem Non A/Non B-Hepatitis-Carrier mit dessen Erythrozyten-Konzentrat 5 Blutspender (Anti-D-Immunglobulin) geboostert wurden, setzt sich im Produktionsprozeß hochtitriger Anti-D-Immunglobuline fort und findet seinen Abschluß in der postpartalen intravenösen Applikation dieses Präparates. Ähnliche Infektionsabläufe wurden wiederholt beschrieben [151], bei Übertragungsversuchen an Freiwilligen bestätigt [87].

Engmaschige prospektive Untersuchungen bei erwachsenen Familienangehörigen unserer Patienten konnten in keinem Fall eine Non A/Non B-Hepatitis sichern, obwohl ein Teil der Patienten erst nach Manifestation der Erkrankung hospitalisiert wurde. Bei fehlendem Intimkontakt (Zustand nach Entbindung, Abort, Interruptio) scheint das familiäre Zusammenleben allein für eine Übertragung der Erkrankung nicht auszureichen.

Drei histologisch gesicherte Säuglingshepatitiden im Patientengut sind jedoch beweisend für den möglichen nichtparenteralen Übertragungsweg, wenngleich die serologische Absicherung noch aussteht. Ob Non A/Non B-Hepatitis-Partikel im Speichel, in der Muttermilch und anderen Sekreten präsent sind, oder diese durch Blutbeimengungen - analog zur B-Hepatitis - infektiös werden, kann heute noch nicht beantwortet werden.

Als gesichert kann gelten: Infektionsquelle der Non A/Non B-Hepatitis ist der akut oder chronisch Kranke sowie der Hepatitis C-Antigen-Carrier. Nichtparenterale Übertragung ist nur bei sehr engem Kontakt (Mutter - Säugling, Intimpartner?) wahrscheinlich. In der überwiegenden Mehrzahl erfolgt die Infektion über Blut und Blutplasma-Derivate, nach Transfusionen,

Infusionen, ärztlichen Eingriffen, "Krankenhaus"-, "Poliklinik"-Kontakten.

#### 5.4. Inkubationszeit

Angaben zur Inkubationszeit posttransfusioneller Non A/Non B-Hepatitis finden sich im Schrifttum in großer Variabilität. Bei gleicher Applikationsform (intravenös) könnte dabei Dosis des infektiösen Agens sowie die unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenmaterials (Alter, Ernährung, Vor- und Begleitkrankheiten, immunsuppressive Therapie usw.) von Bedeutung sein. Ermittelte Inkubationszeiten schwanken zwischen 2 und 24 Wochen. Die Angaben beziehen sich z. T. nur auf wenige Fälle und berücksichtigen Schimpanseninfektionen. Die Non A/Non B-Hepatitis wurde in der überwiegenden Zahl durch Ausschlußdiagnostik gesichert [8, 9, 11, 26, 41, 48, 58, 61, 83, 87, 101, 106, 107, 145, 151, 170, 180, 186, 233, 243, 264, 266, 285, 295, 296, 319, 340, 343, 366, 383, 409]. Während im Mittel 7 bis 9 Wochen angegeben werden [101, 145, 296, 340, 400] und allgemein akzeptiert werden, müssen einige Besonderheiten hervorgehoben werden:

Bei übereinstimmenden Berichten verschiedener Autoren [26, 343, 346] sind in enger Korrelation zu immunelektronenmikroskopischen Befunden und vermuteten zwei Non A/Non B-Hepatitis-Erregern eine kurze Infektionszeit - 6 bis 7 Wochen - von einer langen mit 8 bis 13 Wochen zu unterscheiden. In unserem homogenen, von Vor- und Begleitkrankheiten sowie therapeutischen Einflüssen freien Patientengut konnte bei definiertem Infektionszeitpunkt die Inkubationszeit exakt berechnet werden. Eine exakte Berechnung bei nicht-parenteraler Übertragung, Mutter - Säugling, konnte bei un-



serer epidemiologischen Ausgangssituation nicht erfolgen. Bei der erstinfizierten Gruppe, 5 mit 1 ml gewaschenen Erythrozytenkonzentrat geboosterten Blutspendern, lag die Inkubationszeit zwischen 29 und 31 Tagen. Unter Bezug auf das Auftreten typischer Hepatitis-Symptome konnte die Inkubationszeit in der Patientengruppe der 2. Generation - 22 Frauen nach Anti-D-Immunglobulinprophylaxe - mit  $50,6 \pm 8,7$  Tagen berechnet werden.

#### 5.5. Klinisches Krankheitsbild und Untersuchungsbefund

Prodromi und klinische Symptomatik der Non A/Non B-Hepatitis unterscheiden sich nicht wesentlich von A- und B-Hepatitis [35, 67, 97, 113, 180, 207, 244]. Übelkeit, Abgeschlagenheit, Inappetenz, Gliederschmerzen, Druck- und Völlegefühl sowie Fieber sind die häufigsten Symptome. In einer klinischen Studie fanden Berg u. Mitarb. [27] weniger Gelenkschmerzen und häufiger erhöhte Temperaturen im Vergleich zur B-Hepatitis. Auch akute Urtikaria ist beschrieben [233].

Insgesamt sind Prodromi und klinische Symptome bei Non A/Non B-Hepatitis-Fällen oft gering ausgeprägt, subklinische bis asymptomatische Fälle stehen oft im Vordergrund [11, 19, 58, 87]. Bis zu 80 % verlaufen anikterisch. Die von Rakela, Mathiesen u. Mitarb. und Iwarson u. Mitarb. [306, 239, 186] beschriebenen fulminanten Verläufe mit stürmischer Symptomatik scheinen die Ausnahme zu bilden.

Von unseren 106 Non A/Non B-Virus infizierten Patienten haben 84 weder Prodromi noch klinische Symptomatik. Nur 22 Fälle des Gesamtkollektivs bzw. der manifest Erkrankten zeigten klinisch das typische Bild der Virushepati-

tis (Abb. 5 ) mit Glieder- und Gelenkschmerzen (18 %), Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (22 %), generalisiertem Juckreiz (41 %), Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz (45 %) sowie Druck- und Völlegefühl unter dem rechten Rippenbogen (45 %).

Beim Vergleich der Non A/Non B-Fälle mit Prodromi und klinischen Symptomen (n = 22) mit der Gruppe ohne Symptome (n = 62) finden sich in der ersten Gruppe signifikante Korrelationen zu Hepatomegalie, Cholestase und Krankheitsverlauf: Bei Patienten mit Prodromi und klinischen Symptomen finden sich signifikant häufiger pathologische Leberpalpationsbefunde und Cholestasezeichen, bemerkenswert sind weitaus weniger chronische Verläufe (23 % → 50 %,  $\lambda^2 = 4,93$ ; s. Tab.19 ).

Angaben zu klinischen Untersuchungsergebnissen fanden sich in der Literatur nur bei Martini u. Mitarb. [233], die in 41 % ihrer Non A/Non B-Hepatitis (Ausschlußdiagnostik) eine Hepatomegalie feststellten. In unserem Patientengut fand sich in 22 Fällen der manifest Erkrankten (26 %) eine geringe bis mäßige Hepatomegalie (1 bis 3 cm unter dem rechten Rippenbogen), nur in 4 Fällen (5 %) war die Milz 1 bis 2 cm vergrößert tastbar (Tab. 12).

Non A/Non B-Hepatitis spezifisch ist ein überwiegend subklinischer bis asymptomatischer und häufig anikterischer Krankheitsverlauf. Treten Prodromi und klinische Symptome auf, unterscheiden sie sich nicht von A- und B-Hepatitis. Eine gering bis mäßig ausgeprägte und in weit unter 50 % der Fälle auftretende Hepatomegalie sind die einzigen pathologischen Befunde bei klinischer Untersuchung.

Interessant sind bei vorhandenen Prodromi und klinischer Symptomatik positive Relationen zur Cholestase und guter Prognose.

Entgleisungen im Spektrum der Globuline spiegeln sich nicht im Immunglobulinspiegel wieder.

Die genannten Charakteristika erlauben im Einzelfall keine laborchemische Differentialdiagnose gegenüber anderen virusbedingten Hepatitiden oder toxischen Hepatosen.

### 5.8. Verlauf und Prognose

Non A/Non B-Hepatitis charakteristisch ist ein allgemein blander, häufig völlig symptomloser bzw. asymptomatischer Verlauf. Die Analyse unseres Patientengutes erhärtet diese Aussage: Von 106 mit der gleichen Noxe (in unserem Patientengut keine Unterschiede zwischen den applizierten Chargen des Anti-D-Hyperimmunglobulinpräparates) infizierten, den gleichen Infektionsmodus und gleiche Begleitumstände aufweisenden Frauen erkrankten 84 (79 %) manifest, von denen nur 22 (21 %) Hepatitisprodromi und klinische Befunde zeigten. Der überwiegende Anteil dieser manifest Erkrankten wurde nur durch kurzfristige prospektive Laborkontrollen, ähnlich wie 75 % der Non A/Non B-Posttransfusionshepatitiden in den USA [7], erfaßt. Die Gruppe der infizierten Nichterkrankten (subklinische Verläufe) ist durch fehlende Prodromi und klinische Symptome gekennzeichnet. Die im Normalbereich liegenden Aminotransferasen sind den Vergleichsfällen gegenüber jedoch signifikant höher ( $p < 0,01$ ) und lassen auf eine Reaktion der Leber auf Non A/Non B-Virus schließen. Die Vereinbarungen von Helsinki beachtend verzichteten wir in diesen Fällen auf histologische Untersuchungen. Keine dieser Frauen wäre bei Unkenntnis der epidemiologischen Situation als Non A/Non B-Hepatitis diagnostiziert worden.



ziehungen zur Dauer der Inkubationszeit (längere Inkubationszeit - schlechtere Prognose [183, 346]), Epidemiologie (sporadische Fälle bessere Prognose als Posttransfusionshepatitiden [92, 186, 246]) und Verlauf der Aminotransferasen (biphasische Verläufe häufiger chronisch [26, 346]) vermutet. Der Einfluß der Cholestase auf den Krankheitsverlauf wird unterschiedlich gewertet [92, 157, 210].

Tabelle 33 Häufigkeit chronischer Hepatitiden nach akuter Non A/Non B-Hepatitis

Autoren	Land	Jahr	Diagnose	Akut Erkr. (n)	Chronisch n	Chronisch %
Koretz	USA	1976	PTH <sup>++</sup>	47	29	61,7
Rakela	USA	1977	PTH <sup>++</sup>	17	4	23,5
Knodell	USA	1977	PTH <sup>++</sup>	44	10	22,7
Alter	USA	1978	PTH <sup>++</sup>	26	12	46,1
Norkrans	Schwe- den	1978	ak.Hep. <sup>++</sup>	50	4	8,0
DFG Multicenter Studie	BRD	1979	ak.Hep. <sup>++</sup>	91	17	18,7
Müller	BRD	1979	ak.Hep. <sup>++</sup>	40	5	12,5
Eigene Ergebn.	DDR	1979	ak.Hep. <sup>+</sup>	84	36	42,0

\* serologische Sicherung, \*\* Ausschlußdiagnostik

Die Ergebnisse unserer prospektiven Untersuchungen sind in diesem Datenspiegel wie folgt einzuordnen: 36 Patienten der 84 manifest Erkrankten (42 %) zeigen einen chronischen Verlauf, d. h. pathologische Aminotransferasen länger als 12 Monate. Multiphasische Transaminasenverläufe über Monate (Abb. 8, 9), Beschwerdefreiheit und fehlende klinische Befunde kennzeichnen das Krankheitsbild, das histologisch

nen wesentlichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu zeigen (Erfahrung mit 5 eigenen Patienten). Antivirale Substanzen kamen bisher nicht zum Einsatz.

Das vorliegende Schriftgut sowie eigene Ergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu: Präexpositionelle Applikation von ISG kann die Non A/Non B-Hepatitis-Frequenz senken, reduziert die Zahl der ikterischen Fälle und möglicherweise auch die Chronizitätsrate. Gabe von ISG bei bereits laufender Erkrankung zeigt keinen Einfluß auf Ikterusquote und auf die Früh- und Spätprognose. Eine Non A/Non B-Hepatitis spezifische Therapie gibt es ebensowenig wie eine für die A- und B-Hepatitis. Während eine Isolierung der A-Hepatitis für 10 bis 14 Tage nach Erkrankungsbeginn sinnvoll erscheint, ist sie für die Non A/Non B-Fälle (ebenso für B-Hepatitis) bei vorwiegend parenteralem Infektionsweg unter entsprechenden hygienischen Bedingungen nicht absolut notwendig.

## 6. Zusammenfassung

Die Virushepatitis als Infektionskrankheit mit hoher Hospitalisierungs- und Erwerbsunfähigkeitsdauer, stets fraglicher Prognose und fehlender Therapierbarkeit ist trotz wegweisender Entdeckungen im vergangenen Jahrzehnt ein sozialmedizinisches Problem höchster Aktualität.

Der zuverlässige Nachweis der Virushepatitiden Typ A und Typ B mit radioimmunologischen Methoden der 3. Generation führte nach Ausschluß von Zytomegalie, Herpes- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen zur Vermutung, daß mindestens eine weitere Form der Virushepatitis existiert, die als Non A/



Non B-Hepatitis bezeichnet wurde. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe an tiefgefrorenen eingelagerten Seren sowie Erfassung und Programmierung eines umfangreichen Patientengutes nach einer Gruppeninfektion führten im Frühjahr 1979 zum erfolgreichen Nachweis eines Antigen-Antikörper-Systems aus der Gruppe der Non A/Non B-Hepatitis.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, durch exakte Analyse und prospektive Untersuchungen einer Non A/Non B-Hepatitis-Epidemie im DDR-Ausmaß bisher unbekannt oder nur hypothetische Daten zur Inkubationszeit, zum Übertragungsmodus, zur Symptomatik, Paraklinik, Immunologie, zum Verlauf, der Prognose, Therapie und der Prophylaxe zu gewinnen und somit zur Definition dieser Erkrankung beizutragen.

Im Januar/Februar 1979 häuften sich in allen Bezirken der DDR Hepatitisfälle, die im Zusammenhang mit der Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe standen. Nach sofortiger Sperrung der kontaminierten Charge wurden die infizierten Frauen (Zustand nach Entbindung, Abort, Interruptio) entsprechenden Kontrollen zugeführt. Als Leitstelle für den Stadt- und Landkreis Dresden erfaßten wir 106 Frauen mit vermutterter Non A/Non B-Hepatitis. Die Einmaligkeit dieses Patientengutes ist in seiner Homogenität (Alter, Fehlen von Begleitkrankheiten, fehlender Einfluß exogener Noxen usw.) begründet. Neben der Erfassung anamnestischer Angaben und klinischer Untersuchung wurden umfassende laborchemische und immunologische Untersuchungen durchgeführt, Leberpunktionen nur nach strenger medizinischer Indikation.

Die Patientengruppe mit Virushepatitis Non A/Non B (n = 106) sowie eine analoge Vergleichsgruppe (n = 38) wurden über den Zeitraum von einem Jahr in Dispensairebetreuung genommen. In zwei- bis vierwöchigen Intervallen erfolgten klinische Untersuchung, Bestimmung der Aminotransferasen so-

wie Testung auf Hepatitis C-Antigen und Hepatitis C-Antikörper. Sechs und 12 Monate nach erfolgter Infektion wurde das komplette Untersuchungsprogramm kontrolliert.

Mit epidemiologischer Fragestellung wurden die Ehemänner bzw. Lebenskameraden (n = 106) sowie 82 Säuglinge der an Non A/Non B-Hepatitis Erkrankten erfaßt.

Um den Einfluß anamnestischer Angaben und exogener Faktoren auf die Manifestation bzw. den Verlauf der Erkrankung zu prüfen, besondere Verlaufsformen zu charakterisieren und die Wirksamkeit von ISG einzuschätzen, erfolgte die Einteilung der Patienten mit manifester Non A/Non B-Hepatitis in unterschiedliche Gruppen. Die Daten zur Non A/Non B-Hepatitis wurden einer Patientengruppe (n = 28) mit Virushepatitis Typ B gegenübergestellt.

Berichte über Non A/Non B-Hepatitiden liegen aus allen Erdteilen vor. Die Morbidität ist ähnlich der A- und B-Hepatitis in unterschiedlichen geographischen Regionen verschieden. Von sogenannten sporadischen Non A/Non B-Hepatitiden wird die weit häufigere Non A/Non B-Posttransfusionshepatitis unterschieden.

Unsere Ergebnisse ergänzen bisherige epidemiologische Daten bzw. lassen sich mühelos in bereits anerkannte Gesichtspunkte einordnen: bewiesene parenterale und nicht-parenterale Infektionsübertragung, enge Beziehung zu medizinischen Eingriffen, Gruppeninfektion durch gepoolte Plasmapräparate, besonder Verlaufsform und fragliche Prognose.

Zum Nachweis des Hepatitis C-Antigen-Antikörpersystems verwendeten wir die Doppeldiffusionsmethode nach Ouchterlony. Antikörper wurden bei 3 von 5 Rekonvaleszenten nach Non A/Non B-Hepatitis gefunden. Bei prospektiven "Anti-

ge prospektive Laborkontrollen erfaßt. Die Gruppe der infizierten Nichterkrankten ist durch fehlende Prodromi und klinische Symptome, jedoch der Vergleichsgruppe gegenüber signifikant erhöhte Aminotransferasen gekennzeichnet. Keine dieser Frauen wäre ohne Kenntnis der epidemiologischen Situation als Non A/Non B-Hepatitis diagnostiziert worden.

Der Verlauf der Aminotransferasen war auch bei unkomplizierten Fällen oft biphasisch, die Dauer der durchschnittlichen Erhöhung betrug 8,4 Wochen. Als prognostisch günstige Marker für den Verlauf einer Non A/Non B-Hepatitis sind jugendliches Alter, Auftreten von Prodromi und klinischen Symptomen sowie Choleastasezeichen zu nennen.

Gesicherte Therapiestudien zur Non A/Non B-Hepatitis existieren nicht. Außer einer sogenannten Basistherapie gibt es keine wirksame Therapie. Prednisolon scheint keinen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zu zeigen. Die Applikation von Standardimmunglobulin in verschiedenen Intervallen nach erfolgter Infektion, immer jedoch erst nach der Inkubationszeit, zeigte keinen Einfluß auf die Früh- und Spätprognose.

Herrn OMR Prof.Dr.sc.med. Renger, meinem Lehrer und lang-jährigen Chef, ehemaligem Direktor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden und derzeitigem Direktor der Theodor-Brugsch-Klinik (Charité), Berlin gilt an dieser Stelle mein aufrichtiger Dank für die Anregung dieser Arbeit, für die ständige Unterstützung bei der Zusammenstellung der Ergebnisse.

Für die Beurteilung der mikroskopischen Leberpräparate bin ich Herrn Prof.Dr.sc.med. Kunze vom Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Dresden, für die zeitaufwendigen Untersuchungen der Säuglinge unseres Patientengutes Herrn Doz.Dr.sc.med. Hinkel, Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden, zu großem Dank verpflichtet. Die Bereitstellung von Laborkapazität verdanke ich Herrn Prof.Dr.sc.med.Dipl.-Chem. Jaroß, Abteilung Klinische Laboratorien der Medizinischen Akademie Dresden.

Für die über Monate gehende zusätzliche Belastung ambulanter Untersuchungen allen Mitarbeitern der Station 6b der Medizinischen Klinik, insbesondere Schwester Christa Zierfuß, Dr.med. Lehmann, Frau Dipl.-Biol. Tschöpel und Frau Dittler meine Hochachtung und meinen herzlichen Dank.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenfalls Herrn MR Prof.Dr.sc.med. Haller, Direktor der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden sowie Herrn Doz.Dr.sc.med. Schentke, Leiter der Abteilung für Gastroenterologie der Medizinischen Klinik für die ständige Unterstützung.

Herrn Doz.Dr.sc.med. Frank, Leiter der Abteilung klinische Immunologie der Medizinischen Akademie Dresden, herzlichen Dank für die seit Jahren bestehende gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Virushepatitis.



## T h e s e n

1. Virushepatitiden sind durch hohe Hospitalisierung- und Erwerbsunfähigkeitsdauer, fragliche Prognose, fehlende kausale Therapie sowie enormen materiellen Aufwand (ca. 17 Mio Mark/Jahr in der DDR) charakterisiert. Sie sind trotz wegweisender Entdeckungen im letzten Jahrzehnt noch immer ein sozialmedizinisches Problem höchster Aktualität.
2. Zuverlässige Nachweismethoden der dritten Generation für Marker der Virushepatitis A und B führten nach Ausschluß von Zytomegalie, Herpes- und Epstein-Barr-Virus-Infektionen zur Vermutung, daß mindestens eine weitere Form der Virushepatitis existiert, die als Non A/Non B-Hepatitis bezeichnet wurde.
3. In Europa, Australien und den USA wird die Non A/Non B-Hepatitis in 4 bis 30 %, in Japan über 50 % als Ursache aller Hepatitiden anerkannt. Es werden sporadische Fälle von posttransfusionellen (90 % aller Posttransfusionshepatitis-Fälle durch Non A/Non B-Viren bedingt) unterschieden. Als überdurchschnittlich infektionsgefährdet und zugleich durchseucht gelten chronisch Kranke und solche mit genetisch bedingten oder erworbenen Immundefekten, Polytransfundierte sowie medizinisches Personal.
4. Drei Arbeitsgruppen (Japan, DDR, USA) gelang 1978/79 der Nachweis eines Antigen-Antikörper-Systems innerhalb der Non A/Non B-Hepatitis. Bezeichnung dieser immunologisch definierten Form als Virushepatitis Typ "C".



15. Neben einem gesicherten Carrierstatus ist die Neigung zur Chronizität (bis zu 60 %) für die Non A/Non B-Hepatitis charakteristisch.
16. Die Einnahme von Ovulationshemmern bis zur Erkrankung hat keinen Einfluß auf den Verlauf der Non A/Non B-Hepatitis.
17. Bei Fehlen eines Aktivimpfstoffes muß neben hygienisch-epidemischen Maßnahmen die passive Immunisierung mit Immunerumglobulin betrieben werden. Präexpositionelle Applikation von Immunerumglobulin vermindert die Zahl der ikterischen Fälle. Ein positiver Einfluß auf die Spätprognose ist bisher nicht bewiesen. Die Applikation von Immunerumglobulin bei bereits laufender Erkrankung zeigt keinen Einfluß auf die Früh- und Spätprognose.
18. Gesicherte Therapiestudien (Prednisolon, antivirale Substanzen) existieren nicht.
19. Das Auftreten einer Non A/Non B-Hepatitisepidemie im DDR-Maßstab nach einer prophylaktischen ärztlichen Maßnahme (Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe) belegt die Aktualität der sozialpolitischen und ökonomischen Bedeutung der Virushepatitis.

## Literatur

413 Titel

402. Ward, R.; P. Borchert, A. Wright, E. Kline: Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings. *Lancet* 2 (1972), 726 - 727.
403. Ward, R.; S. Krugman, J.P. Giles, A.M. Jacobs, O. Bodansky: Infectious hepatitis. studies of its natural history and prevention. *New Engl. J. Med.* 258 (1958), 407 - 416.
404. Wehrmann, M.; R. Müller, R. Kramer, H. Willers, K.W. Knocke, H. Deicher, W. Höpken: Eine epidemiologische Studie über die Virushepatitis im Raum Hannover. *Med. Klinik* 69 (1974), 325 - 332.
405. Weimar, W.: Controlled study on effect of interferon on hepatitis B virus and liver function in HB<sub>s</sub>Ag CAH. *Eur. J. clin. Invest.* 5 (1978), 8.
406. Wellmann, K.F.; K.E. Gerstmann: Virushepatitis und Lebercarzinom. *Dt. med. Wochenschr.* 104 (1979), 927 - 928.
407. Williams, R.: Clinical aspects of Non-A/Non-B hepatitis. *Internat. Symposium Non-A/Non-B-Hepatitis, Vienna, Austria, June 17 - 18, 1980.*
408. Wolf-Peeters, C. De; R. De Vos, V. Desmet, M.B. Ray, J. De Smyter, G. De Groote, F. Fevery, L. Broeckaert, J. De Grote: Human non-A, non-B hepatitis ultrastructural alterations in hepatocytes. 15. Meeting of the EASL, Belgrad, 4. - 6. 09. 1980.
409. Wyke, R.J.; A. Thornton, B. Portmann, A.J. Zuckerman, K.N. Tsiquaye, Y. White, P.K. Das, R. Williams: Transmission of non-A non-B hepatitis to chimpanzees by factor IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease. *Lancet* 1 (1979), 520 - 524.
410. Yoshizawa, H.; Y. Akahane, Y. Itoh, S. Iwakiri, K. Kitajima, M. Morita, A. Tanaka, T. Nojiri, M. Shimizu, Y. Miyakawa, M. Mayumi: Viruslike particles in a plasma fraction (fibrinogen) and in the circulation of apparently healthy blood donors capable of inducing Non-A/Non-B hepatitis in humans and chimpanzees. *Gastroenterology* 79 (1980), 512 - 520.
411. Zuckerman, A.J.: Viral hepatitis, the B antigen and liver cancer. *Cell* 1 (1974), 65 - 67.
412. Zuckerman, A.J.: Specific serological diagnosis of viral hepatitis. *Brit. med. J.* 2 (1979), 84 - 86.
413. Zuckerman, A.J.; C.R. Howard: Toward hepatitis B vaccines. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 51 (1975), 491 - 500.