

# 肝硬化食管胃静脉曲张出血内镜下治疗研究进展

廖玲琳<sup>1\*</sup>, 李萍英<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月11日; 录用日期: 2022年5月6日; 发布日期: 2022年5月16日

## 摘要

食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)是肝硬化失代偿期患者常见的并发症之一, 当其发生破裂出血时病情凶险、病死率高, 临床治疗较为棘手。由于内镜下治疗具有费用低、治疗效果立竿见影、并发症少等优势, 内镜技术近年来得到了飞速的发展。因此, 食管胃静脉曲张出血(esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB)的内镜治疗成为研究的热点, 本文就肝硬化食管胃静脉曲张出血的内镜治疗时机选择及内镜下治疗方式的研究进展进行综述。

## 关键词

肝硬化, 食管胃静脉曲张出血, 内镜治疗, 进展

# Progress in Endoscope Treatment of Cirrhosis Esophageal and Gastric Variceal Bleeding

Lingling Liao<sup>1\*</sup>, Pingyin Li<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 6<sup>th</sup>, 2022; published: May 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Esophageal and gastric varices are one of the common complications in patients with decompen-

\*第一作者。

#通讯作者。

sated liver cirrhosis. When rupture hemorrhage occurs, the disease is dangerous, the fatality rate is high, and the clinical treatment is more difficult. Endoscopic therapy has developed rapidly in recent years due to its advantages of low cost, immediate therapeutic effect and fewer complications. Therefore, endoscopic treatment of esophageal and gastric variceal hemorrhage has become a research hotspot. This article reviews the research progress of endoscopic treatment for esophageal and gastric variceal hemorrhage in cirrhosis.

## Keywords

Liver Cirrhosis, Esophageal and Gastric Variceal Bleeding, Endoscope, Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,代偿期无明显临床症状,失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征[1],肝硬化导致的门静脉高压症(portal hypertension, PHT)在我国十分常见,其引起的EGVB死亡率高[2],是临床常见的危急症,有文献显示我国每年约有5%~15%的肝硬化患者发生EGVB,病死率超过40%,且50%的患者由于首次出血死亡,大部分未经治EGVB患者在首次出血1~2年后,有60%的可能会再次出血[3]。近年来,随着内镜技术的飞速发展,临床上对于该疾病内镜下治疗的研究也越来越多,本文就肝硬化EGVB内镜治疗时机选择及内镜下治疗方式的研究进展进行综述。

## 2. 内镜治疗的时机

目前国外大部分指南均推荐肝硬化EGVB患者在12 h内进行内镜检查,前提是血流动力学稳定。然而国内部分医疗机构尚未开放急诊内镜,目前大多推荐12~24 h内进行内镜检查,但急诊内镜是否对患者预后更加有益,临床上的研究结论并不相同。有研究表明,内镜检查时机与EGVB患者的死亡率及其再出血率无关[4]。然而,在台湾发表的一项研究中,急诊内镜( $\leq 12$ 小时)可能与呕血患者获得更好的结局相关,非紧急内镜检查( $>12$  h)似乎是AVB患者死亡的独立危险因素[5]。但现有指南很少有根据肝功能障碍的严重对患者进行分层,国外学者Huh CW等对411名急性静脉曲张出血患者回顾性分析,发现内镜检查时机是综合预后的重要预测因素,一些患者将受益于早期内镜检查,而延迟内镜检查可能对低危患者更有利;目前建议在12小时内进行内镜检查是针对所有急性静脉曲张出血患者,低风险患者(MELD评分 $\leq 17$ )在6周再出血和死亡率方面可能无法从紧急内镜中获益。因此需要更多的研究来证实内镜检查时机对患者预后的影响,今后是否需要根据患者肝功能损伤严重程度来决定患者内镜检查时机有待进一步研究。

## 3. 内镜治疗方法

随着内镜技术的飞速发展,食管胃静脉曲张出血的内镜治疗方法越来越多,目前主要的治疗方法包括:内镜下套扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL)、硬化剂治疗(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、组织粘合剂注射(endoscopic histoacryl injection, EHI)、自膨式食管金属支架(self-expandable eso-

ophageal metallic stent, SEMS)的应用、球囊导管逆行静脉闭塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)、超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)引导治疗、内镜下精准食管胃静脉曲张断流术(endoscopic selective varices devascularization, ESVD)、透明帽辅助 EIS、金属钛夹的应用及联合治疗等。

### 3.1. 食管静脉曲张出血

1) 内镜下静脉曲张结扎术(EVL): EVL 在 1986 年首次被作为治疗方案被美国学者提出,其原理是结扎线夹住粘膜和粘膜下食管层,导致静脉曲张绞窄立即止血,随后血管内血栓形成、坏死,并导致静脉曲张闭塞的纤维化。2014 年美国胃肠内镜学会指南[6]推荐 EVL 为 EGVB 的一线治疗。一项包含 1236 名患者的 14 项荟萃分析[7]发现:EV L 组静脉曲张活动性出血患者再出血率明显低于 EIS 组( $RR = 0.68, 95\%CI: 0.57\sim 0.81$ ); EVL 组静脉曲张活动性出血患者的静脉曲张根除率明显高于 EIS 组( $RR = 1.06, 95\%CI: 1.01\sim 1.12$ );在病死率方面 EVL 组与 EIS 组的差异无统计学意义( $RR = 0.95, 95\%CI: 0.77\sim 1.17$ ),并发症发生率方面 EVL 组静脉曲张活动性出血患者明显低于 EIS 组( $RR = 0.28, 95\%CI: 0.13\sim 0.58$ )。因此 EVL 是食管静脉曲张出血的首选。也有研究[8]表明 EVL 在 90%的病例中可及时有效控制活动性出血,但术后并发症发生率为 2%~20%,包括暂时性吞咽困难、胸骨后疼痛、食管狭窄、溃疡、穿孔和感染。

2) 硬化注治疗(EIS): EIS 于上世界 80 年代我国开始引进并实施[9],其原理是应用组织粘合剂在生理条件下凝固快、渗透强的特点,使曲张静脉局部黏膜发生无菌性炎症,继而形成血栓、纤维化,最终使管腔闭塞消失[10],常用的硬化剂为聚桂醇。2015 年日本肝硬化临床指南[11]推荐静脉曲张出血的最适当治疗方式是食管静脉曲张的内镜注射硬化疗法,国内学者沈玲燕等[12]建议将 EIS 作为 EGVB 患者首要治疗方式。EIS 并发症主要为疼痛、发热、局部溃疡、再出血、异位栓塞、穿孔等。

3) 组织粘合剂注射(EHI): EHI 主要用于胃底静脉曲张的患者,其原理为组织胶进入指定区域以后,与血液接触快速产生反应,聚合完成固化,从而达到闭塞曲张静的治疗目的[13]。临床上常用的组织粘合剂为  $\alpha$ -氰基丙烯酸酯或异丁酯,常采用“三明治”夹心法在曲张静脉内注射。目前关于组织胶治疗食管静脉曲张急性出血的报导很少,这可能与组织粘合剂可能导致异位栓塞有关。国外一项 RCT 试验[14]证明了:与硬化疗法组相比,N-丁基-2 氰基丙烯酸酯注射液组的初始出血控制显著更高(分别为 98.25、83.93%,  $P = 0.007$ )。国内学者王领章[15]等人的研究结果表明:HI 可有效控制急性 EVB,安全性高,在单次用量多为 0.5 ml 是安全剂量。目前国内外食管静脉曲张急性出血的研究尚少,未来需要更多的研究来得出组织粘合剂在食管静脉曲张急性出血的安全剂量。

4) 自膨式食管金属支架(SEMS): SEMS 是近年来发展起来的针对难治性食管静脉曲张出血的一项新技术。一项关于自膨金属支架(SEMS)治疗急性难治性食管静脉曲张出血荟萃分析[16]表明:食管 SEMS 置入术是一种技术上可行的方法,在急性食管静脉曲张出血中实现止血非常有效。埃及一项探讨新型自膨胀金属支架(SEMS)在急性静脉曲张出血初始控制中的有效性和安全性的研究[17]结果表明:SEMS 是控制急性静脉曲张出血的安全有效的手段。一项回顾性研究[18]表明:对于结扎和硬化治疗失败且其他措施(例如 TIPS)不可用或禁忌证后,应将 SEMS 视为难治性食管静脉曲张出血的合理治疗选择。一项多中心的回顾性分析[19]表明:在大多数患者中使用 SEMS 可以控制难治性 VB,但没有明显的安全性问题。然而,几乎一半的患者在六周内经历了与出血相关的死亡率——这可能是因为没有遵循 SEMS 安置后的早期 TIPS 策略。SEMS 术后迟发性再出血并不常见,但长期疗效仍然不佳。虽然 SEMS 可以充分用于控制难治性静脉曲张出血,但未来的研究应该评估,如果在放置 SEMS 后更好地实施早期 TIPS 策略,远期结果是否会得到改善。

5) 超声内镜(EUS)引导下治疗:两种常见方式[20]包括 EUS 引导的氰基丙烯酸酯注射(CIS)及弹簧线圈栓塞(CE)。一项关于引导下的氰基丙烯酸酯注射液用于治疗内镜下隐匿的出血性胃底静脉曲张研

究[21]表明: 2型胃食管静脉曲张通常体积较大, 一旦发生出血, 出血量非常大, 这些曲张的静脉不能通过 EVL 进行治疗, 需要针对伴随的穿通支和侧支静脉进行治疗, 所以 EUS 引导下精准定位曲张静脉就变得十分流行。

6) 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术(ESVD): 张晓庆[22]等人研究表明: ESVD 属于临床上治疗 EGVB 的新手段, 其能精准探寻从而阻断食管胃静脉曲张的来源, 对患者食管胃静脉曲张程度进行改善, 在治疗中效果较理想。黄安业[23]等对 88 例食管胃静脉曲张出血患者随机分组, 对照组行传统序贯注射治疗, 观察组行 ESVD 治疗, 结果发现 EGVB 患者使用传统序贯注射治疗、ESVD 治疗止血成功率均较高, 但 ESVD 治疗效果更佳, 术后再出血率低, 患者预后更好。吴军等[24]研究发现: 对门脉高压食管胃底静脉曲张患者采用 ESVD 进行治疗, 可显著提高患者临床治愈率, 有效地降低患者术后再出血率, 临床运用价值较高, 值得推广。

7) 透明帽辅助 EIS: Wang J [25]等人研究发现与直接 EIS 相比, 使用透明帽修饰 EIS 可降低食管静脉曲张复发、再出血和并发症的发生率, 梁祖兰[26]、吴玥[27]也持有相同的观点。因为透明帽辅助硬化疗法提供了清晰的视野, 并有助于固定目标静脉, 从而显著减少了硬化疗法注射出血期间挽救止血方法的使用。它还与注射部位减少和内镜治疗费用有关[28]。

8) 金属钛夹的应用: 由于金属夹能使血流更为有效阻断, 为硬化剂、组织胶注射后形成血栓、硬化血管、栓塞及使血管纤维化提供有利条件, 近年来使用金属钛夹辅助治疗 EGVB 变得流行起来。冯刚[29]等人采用内镜下金属夹联合多项方法治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效评价表明: 内镜下金属夹联合硬化、组织胶注射、套扎及药物治疗 EGVB, 具有疗效好、再出血风险低并能降低病死率, 使患者住院时间缩短并能减少住院费用, 减轻患者负担, 值得推广。

9) 联合治疗: 考虑到单独治疗的副反应, 采用各种方式联合来治疗 EGVB 的研究十分多, 目前内镜下联合治疗的方式一般为两种或者三种方式的联合。一项食管静脉曲张 EVL 与 EVL 联合 EIS 治疗食管静脉曲张的比较大的回顾性分析[30]: EVL 联合 EIS 在六个月时的再出血率和复发率较低, 胸痛较少, 与单独使用 EVL 相比, 在胃食管静脉曲张治疗中更具成本效益。周玥[31]的研究表明: EVL 与聚桂醇联合治疗对 EGVB 的止血效果好, 能有效缓解静脉曲张, 使门静脉内径缩小, 降低再出血率。但也有研究认为联合治疗与单一治疗相比在预防静脉曲张破裂出血方面没有优势, 因此是否采用联合治疗, 采用何种方式联合, 未来有待进一步研究。

### 3.2. 胃静脉曲张出血

胃静脉曲张出血是肝硬化门静脉高压患者消化道出血的第二常见原因, 虽然不如食管静脉曲张出血常见, 但一旦发生出血, 比食管静脉曲张破裂出血更为严重, 输血需求更大、死亡率更高[32]。日本指南[33]推荐内镜下用氰基丙烯酸酯封闭胃静脉曲张后的球囊导管逆行静脉闭塞术(BRTO)为胃静脉曲张出血首选治疗方法。BRTO 是在球囊闭塞部位涂上硬化剂, X 线下通过外周静脉以充气球囊来封堵曲张静脉达到止血的目的[34]。Baumbach R [35]等认为胃静脉曲张的一线治疗是使用组织丙烯注射硬化疗法。目前关于胃静脉曲张出血的研究尚少, 胃静脉曲张急性出血选择哪种治疗方式未来还需要更多的研究。

## 4. 总结

近年来, 由于微创观念的普及, 许多人追求创伤小、效果显著, 由于内镜治疗特点与人们预期一致, 因此内镜治疗得到了迅猛的发展, 肝硬化食管胃静脉曲张的内镜治疗研究成为了当下热点。然而目前对于食管胃静脉曲张急性出血内镜治疗的时机不同指南推荐意见不一, 大部分指南推荐血流动力学稳定患者应在 12 h 内接受内镜检查, 但是这些建议是针对所有的患者, 并未根据患者肝功能损伤程度不同而进

行调整, 因此未来我们需要更多的研究来为不同肝功能损伤程度患者制定个体化的内镜下治疗时机。关于内镜下治疗方式的选择, 目前内镜下治疗方式也越来越多, 然而具体选择哪种治疗方法, 也应该根据不同患者病情严重程度及不同医疗机构水平来选择适合的治疗方式, 使患者获益最大。

## 参考文献

- [1] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [2] 张斌, 吴志勇. 门静脉高压症食管胃底静脉曲张出血的个体化治疗和手术方式选择[J]. 外科理论与实践, 2021, 26(3): 185-188.
- [3] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5): 641-656.
- [4] Yoo, J.J., Chang, Y., Cho, E.J., Moon, J.E., *et al.* (2018) Timing of Upper Gastrointestinal Endoscopy Does Not Influence Short-Term Outcomes in Patients with Acute Variceal Bleeding. *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 5025-5033. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i44.5025>
- [5] Chen, P.H., Chen, W.C., Hou, M.C., *et al.* (2012) Delayed Endoscopy Increases Re-Bleeding and Mortality in Patients with Hematemesis and Active Esophageal Variceal Bleeding: A Cohort Study. *Journal of Hepatology*, **57**, 1207-1213. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.038>
- [6] Hwang, J.H., Shergill, A.K., Acosta, R.D., *et al.* (2014) The Role of Endoscopy in the Management of Variceal Hemorrhage. *Gastrointestinal Endoscopy*, **80**, 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.07.023>
- [7] Dai, C., Liu, W.X., Jiang, M., *et al.* (2015) Endoscopic Variceal Ligation Compared with Endoscopic Injection Sclerotherapy for Treatment of Esophageal Variceal Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 2534-2541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2534>
- [8] Kapoor, A., Dharel, N. and Sanyal, A.J. (2015) Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **25**, 491-507. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2015.03.004>
- [9] Laine, L. (2017) Is There a Role for Combined Sclerotherapy and Ligation in the Endoscopic Treatment of Gastroesophageal Varices? *Gastrointestinal Endoscopy*, **86**, 316-318. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.02.005>
- [10] 谭玉勇, 乐梅先, 刘德良. 硬化剂在肝硬化食管静脉曲张破裂出血防治中的优化应用[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2020, 7(1): 39-42.
- [11] Fukui, H., Saito, H., Ueno, Y., *et al.* (2016) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Liver Cirrhosis 2015. *Journal of Gastroenterology*, **51**, 629-650. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1216-y>
- [12] 沈玲燕, 王彩芽, 周贤斌, 等. BioCliM 指数对食管胃底静脉曲张出血内镜下治疗后 1 年和 2 年预后的预测价值[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(4): 226-231.
- [13] 曾甫东. 食管胃静脉曲张出血治疗中的内镜治疗进展[J]. 世界复合医学, 2020, 6(7): 193-195.
- [14] Elsebaey, M.A., Tawfik, M.A., Ezzat, S., *et al.* (2019) Endoscopic Injection Sclerotherapy versus N-Butyl-2 Cyanoacrylate Injection in the Management of Actively Bleeding Esophageal Varices: A Randomized Controlled Trial. *BMC Gastroenterology*, **19**, 23. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0940-1>
- [15] 王领章, 彭利军, 王健, 等. 急诊内镜下套扎术和组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的疗效比较[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2022, 44(1): 12-14.
- [16] McCarty, T.R. and Njei, B. (2016) Self-Expanding Metal Stents for Acute Refractory Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Endoscopy*, **28**, 539-547. <https://doi.org/10.1111/den.12626>
- [17] Zakaria, M.S., Hamza, I.M., Mohey, M.A., *et al.* (2013) The First Egyptian Experience Using New Self-Expandable Metal Stents in Acute Esophageal Variceal Bleeding: Pilot Study. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **19**, 177-181. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.114516>
- [18] Muller, M., Seufferlein, T., Perkhofer, L., *et al.* (2015) Self-Expandable Metal Stents for Persisting Esophageal Variceal Bleeding after Band Ligation or Injection-Therapy: A Retrospective Study. *PLoS ONE*, **10**, e126525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126525>
- [19] Pfisterer, N., Riedl, F., Pachofszky, T., *et al.* (2019) Outcomes after Placement of a SX-ELLA Oesophageal Stent for Refractory Variceal Bleeding—A National Multicentre Study. *Liver International*, **39**, 290-298. <https://doi.org/10.1111/liv.13971>
- [20] Fujii-Lau, L.L., Law, R., Wong, K.S.L., *et al.* (2016) Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Coil Injection Therapy of Esophagogastric and Ectopic Varices. *Surgical Endoscopy*, **30**, 1396-1404. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4342-3>

- [21] Tang, R.S., Teoh, A.Y. and Lau, J.Y. (2016) EUS-Guided Cyanoacrylate Injection for Treatment of Endoscopically Obscured Bleeding Gastric Varices. *Gastrointestinal Endoscopy*, **83**, 1032-1033. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.10.043>
- [22] 张晓庆. 内镜下精准食管胃静脉曲张断流术与传统序贯注射治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的效果评价[J]. 中国现代医生, 2021, 59(32): 102-104.
- [23] 黄安业, 黄子成, 陈相波. 内镜下精准食管胃底静脉曲张断流术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(20): 3545-3547.
- [24] 吴军, 杨洋, 王彬, 等. 内镜下食管胃底静脉曲张精准断流术(ESVD)治疗门脉高压食管胃底静脉曲张的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(97): 54-56.
- [25] Wang, J., Zhang, X. and Zhao, S. (2020) Transparent Cap-Assisted Endoscopic Injection Sclerotherapy for the Treatment of Patients with Esophageal Varices. *Medicine (Baltimore)*, **99**, e20721. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020721>
- [26] 梁祖兰. 透明帽辅助内镜下聚桂醇注射治疗 49 例食管静脉曲张破裂出血患者的疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(5): 56-57.
- [27] 吴玥. 透明帽辅助内镜下硬化治疗在食管静脉曲张出血患者中的应用[J]. 医疗装备, 2021, 34(5): 111-113.
- [28] Ma, L., Huang, X., Lian, J., et al. (2018) Transparent Cap-Assisted Endoscopic Sclerotherapy in Esophageal Varices: A Randomized-Controlled Trial. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **30**, 626-630. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001107>
- [29] 冯刚, 饶正伟, 陈琛, 等. 内镜下金属夹联合多项方法治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效评价研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(18): 2877-2880.
- [30] Wang, J., Chen, S., Naga, Y.M., et al. (2021) Esophageal Variceal Ligation Monotherapy versus Combined Ligation and Sclerotherapy for the Treatment of Esophageal Varices. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 8856048. <https://doi.org/10.1155/2021/8856048>
- [31] 周玥. 内镜下套扎术与聚桂醇注射联合治疗食管-胃底静脉曲张出血的效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(17): 3165-3167.
- [32] Sharma, B.C., Varakanahalli, S., Singh, J.P., et al. (2017) Gastric Varices in Cirrhosis vs. Extrahepatic Portal Venous Obstruction and Response to Endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate Injection. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **7**, 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.09.002>
- [33] Yoshiji, H., Nagoshi, S., Akahane, T., et al. (2021) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 593-619. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01788-x>
- [34] Ibrahim, M., Mostafa, I. and Deviere, J. (2018) New Developments in Managing Variceal Bleeding. *Gastroenterology*, **154**, 1964-1969. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.023>
- [35] Baumbach, R., Faiss, S., Cordruwisch, W., et al. (2016) Acute Gastrointestinal Bleeding. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **141**, 561-568, 569-570. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101721>