

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01003

交感神经与心源性猝死

刘 鹏¹, 刘腾飞², 黄 颖¹, 王 昊¹, 廖德宁^{1*}

1. 第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

2. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003

[摘要] 心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)指因心血管原因造成的,突然发病1 h内或距离最后所知稳定状态24 h内的死亡,发病率高、存活率低。心脏自主神经尤其交感神经与SCD的关系是目前相关研究的焦点。交感神经兴奋性异常增高、交感神经分布不均及病理状态下的重塑均会造成心律失常易感性增高甚至诱发心源性猝死。药物治疗、植入型心律转复除颤器(implanted cardioverter defibrillator, ICD)预防及近年先后出现的星状神经节切除、肾动脉神经消融、脊髓刺激等均对减少心源性猝死的发生起到一定作用。因此,本文就心源性猝死与交感神经的关系以及相关的治疗措施作一综述。

[关键词] 心源性猝死;自主神经;交感神经;去神经支配

[中图分类号] R 54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)09-1003-05

Sympathetic nerves and its relationship with sudden cardiac death

LIU Peng¹, LIU Teng-fei², HUANG Ying¹, WANG Hao¹, LIAO De-ning^{1*}

1. Department of Cardiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Sudden cardiac death (SCD) refers to death within 1 hour after onset of cardiovascular disease or death within 24 hours from the last stable status. SCD has a high incidence and mortality rate. The relationship between heart autonomic nerves, especially sympathetic nerve and SCD, is the focus of study. The increase and/or heterogeneity of sympathetic activity and the remodeling of sympathetic innervation can lead to arrhythmogenic substrate in the heart or even SCD. Medicine treatment, implanted cardioverter defibrillator, left cardiac sympathetic denervation, renal sympathetic nerves ablation and spine stimulation have obtained encouraging outcomes. Therefore the present paper reviews the autonomic system, especially sympathetic nerves, and its relationship with cardiac arrhythmia.

[Key words] sudden cardiac death; autonomic nerve; sympathetic nerve; denervation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(9): 1003-1007]

心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)指因心血管原因造成的突然死亡,可伴或不伴有结构性心脏病。通常认为,SCD为突然发病1 h内或距离最后所知稳定状态24 h内的死亡。SCD在美国的发病率为每年18万~45万,尽管心肺复苏及复苏后护理技术有了极大的进步,但是此类患者存活率依然很低。据报道,院外发生心脏骤停经紧急医疗救护的存活率不到5%^[1],而大多数SCD发生在家中,无法接受紧急救护,存活率更低。80%的成人源性猝死是由于冠状动脉粥样硬化性心脏病引起^[2],左心功能不全是发生SCD最相关因素。但不幸的

是许多患者未表现出基础心脏疾病的症状而以源性猝死为首发症状。近年,通过干预自主神经的措施针对性地治疗SCD取得了一些进展。

1 交感神经活性异常导致心源性猝死

1.1 研究概况 早在20世纪70年代, Armour等^[3-4]提出并研究了心脏内在精细的神经网络,并证明其具有局部、独立调节心脏节律的功能,后被证明这些神经分布于不连续的心房脂肪垫中。神经的不均一分布导致心房电活动的离散,从而参与房性心律失常的发生。对于交感神经与心律失常关系也有

[收稿日期] 2013-03-19 **[接受日期]** 2013-06-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81270244),第二军医大学创新基金重点项目(ZD2012001)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81270244) and Innovation Foundation of Second Military Medical University(ZD2012001)。

[作者简介] 刘 鹏, 博士生。E-mail: sunshinehill@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885292, E-mail: liaodening@medmail.com.cn

广泛的研究,例如人们很早即有临床上的经验,心肌梗死患者出汗提示交感神经兴奋,往往伴随恶性心律失常发生率升高。早期的动物实验表明,直接刺激心脏交感神经可降低犬室颤阈,使之在心肌缺血的情况下易于诱发室颤。给心肌梗死犬注射神经生长因子(NGF),发现心室交感神经密度较对照组增加2倍,而室颤发生率则增加了10倍^[5]。Zhou等^[6]直接将NGF注入心梗犬星状神经节中以促进交感神经再生,结果实验组室性心律失常及心源性猝死发生率较对照组明显增加。以上结果有力地证明了交感神经参与心律失常及心源性猝死的发生。

1.2 交感活性过高导致心源性猝死 交感神经系统被认为在致命性心律失常的发生中起着重要的作用。来自中枢或外周的交感神经纤维末梢释放交感神经递质、外源性儿茶酚胺以及精神紧张等情况都能激活交感神经系统。神经递质与细胞膜G蛋白偶联受体结合,启动G蛋白介导的胞内信号转导,从而激活一系列离子通道,参与细胞电生理效应改变。交感神经过度激活会通过上述途径造成心肌细胞兴奋性增加,发生心律失常的机会增加,尤其在病理状态下可造成自发的室性心律失常发生。而 β 受体阻滞剂能够阻止交感神经系统激活后的效应,起到预防心律失常发生的作用。交感神经系统激活后一些折返机制的室上性心动过速更容易诱发,而与其对抗的迷走神经的激活对于有房室结参与的折返性心动过速(房室折返性心动过速和房室结折返性心动过速)的发生起抑制作用,甚至能够终止其发作。对于存在病理损害的心房肌,交感神经系统激活有促进房颤发生的作用。临床上,与交感神经兴奋有关的心律失常主要发生在有急性心肌缺血或心肌梗死、长QT间期综合征患者,而且多在精神紧张时发生。Billman^[7]对心梗后交感神经刺激诱发心源性猝死犬模型进行了长达25年的研究,他首先结扎犬前降支制备陈旧性心梗模型,然后在对犬进行运动负荷的过程中暂时结扎左侧回旋支,该模型室颤发生率可达40%;当左侧交感神经节切除以后,室颤发生率降至0,直接观察到了自主神经促心律失常的作用。

1.3 交感活性不均一导致心源性猝死 正常支配心肌交感神经跨冠状沟达到左心室,沿冠状动脉前降支下行分布于左心室外膜,并逐渐分支深入心室肌深层。心肌梗死之后缺血区域和正常心肌之间的复极差异以及复极的内在异质性的增强是引起复极

离散度增强的主要原因。心肌梗死之后梗死区域交感神经纤维缺血、水肿、坏死,引起一过性去神经超敏状态,在心脏的去神经区域中观察到浦肯野纤维的突触后 α 肾上腺素能刺激超敏反应,促进了不应期离散,使心脏易颤性增加^[8]。

1.4 交感神经重塑导致心源性猝死 动物实验发现,心律失常的发生与神经重塑相关。Zipes等^[9]通过快速起搏诱发犬房颤模型,发现心房、心室肌组织中节后交感神经递质重摄取的空间异质性,证明神经重塑与心律失常发生相关。进一步的研究^[10-11]分别利用PET及免疫组化的方法阐明了心肌损伤后交感神经选择性再生现象,并证明其参与房颤诱导和维持的可能性。临床上,Meredith等^[12]报道既往发生过室速、室颤患者血浆中去甲肾上腺素释放率升高80%,而心肌中去甲肾上腺素释放率则升高450%。二者的不一致表明室性心律失常不仅与全身交感神经激活有关,更与心肌内在交感神经激活有关。Cao等^[13]检测了52例心脏移植受体心脏的心肌交感神经密度,发现既往发生过室性心律失常者,其心肌交感神经密度显著大于无室性心律失常者。

2 交感神经活性异常导致心源性猝死的机制

神经参与心律失常的机制尚不完全明确,有一些现象仍不能解释,如刺激7个心房脂肪垫中的神经丛均可引起心率变化,然而各个脂肪垫刺激对心脏不同部位复极的影响却不尽相同^[14]。Tan等^[15]通过冷冻消融左、右侧交感神经节以及迷走神经上心支消除了快速起搏造成的犬阵发性房颤、房速,但却不能抑制持续性房颤。这证明心脏自主神经参与心律失常但不是造成心律失常的唯一原因,心律失常是自主神经与许多其他因素共同参与引发的。

在分子时代之前,人们用折返与触发来解释心律失常。Yanowitz等^[16]最早于20世纪60年代利用犬研究了干预交感神经节对心电图和不应期的影响,后来Priori等^[17]发现交感神经刺激可以诱发晚后除极(DAD),而晚后除极与早搏和交界心律有关。Hanich等^[18]发现,交感神经刺激后早后除极(EAD)振幅增大。Zipes等^[19]利用相同的犬模型,发现左右侧星状神经节对早后除极有不同的效应。这些研究结果表明,交感神经激动可以触发心电活动,并能造成不同部位间的不平衡。许多实验强调了心室不应

期的不均衡在心律失常发生中的重要作用,在动物实验中,左心室不应期的不一致会降低室颤阈值^[20-21]。这表明,不应期的不一致易化心室颤动的发生,其原因可能在于冲动从具有较短不应期区域向较长不应期区域传播从而形成折返的几率更大。心肌缺血和心肌梗死破坏了相应部位的交感神经末梢,引起一过性去神经超敏状态,在心脏的去神经区域中观察到浦肯野纤维的突触后 α 肾上腺素能刺激超敏反应,这可能是心肌缺血时不应期离散使心脏易颤性增加的原因^[8]。也有证据表明 α 受体兴奋可以增加在瘢痕愈合的梗死区域分布的浦肯野纤维细胞的自律性^[21-22]。缺血前耗竭心肌内储存的儿茶酚胺,能够减少缺血时室速室颤的发生,说明神经末梢释放的去甲肾上腺素与恶性室性心律失常的发生有因果关系,在儿茶酚胺耗竭的心脏中, α_1 受体激动剂能明显增加冠状动脉阻断和再灌注时室性心律失常的发生, α_1 受体拮抗剂能减少室性心律失常的发生,而 H_2 受体拮抗剂及 β 受体拮抗剂则不能。这些实验中 α 受体激动剂的超敏感性都是在去儿茶酚胺条件下观察到的。在心肌缺血时室性心律失常发生与对 α 肾上腺素能刺激的反应性增加有关,在生理条件下却没有,这时 α_1 肾上腺素能刺激的电生理效应与冠状动脉血流和全身的血流动力学参数无关。当然这些因素加起来也可以增加心肌对氧的需求,加重缺血。

在细胞水平上,儿茶酚胺水平的增加激活了细胞膜 β 受体,通过Gs蛋白偶联,发动由环核苷酸和蛋白激酶调节的链锁反应,腺苷酸环化酶的活性增强和钙离子内流增加,使心率加快,心肌收缩力增加,心肌的复极离散度增加,最终结果是室颤阈值下降。颈交感神经节切除降低心脏交感活性会起到抗颤动的作用。在急性冠状动脉闭塞动物模型中切除星状神经节后,心肌复极的异向性减小,T波电交替的程度减小,室颤阈值没有明显降低,恶性室性心律失常不再发生。临床研究发现,切除星状神经节后,长QT综合征患者的病死率降低,心肌梗死和猝死的发生率下降^[21-22]。

在离子通道水平上,发现 I_{Ks} 通道是介导心律失常的重要分子机制之一^[22]。阻断KCNQ1(β 激动剂敏感的 I_{Ks} 通道 α 亚基)模拟长QT综合征,并给予 β 肾上腺素,发现心率加快的同时若伴有复极时间延长则预示尖端扭转室速的发生,提示交感神经通过 I_{Ks} 通道变化参与心律失常的发生^[23]。在犬慢性肥厚

型心肌病模型中亦发现, β 肾上腺素可以增加 I_{Ks} 通道阻断情况下的复极不一致并促使EAD的发生^[24]。

心源性猝死多发生在有基础心脏病患者,尤其是心肌梗死患者SCD发生率高。研究发现,心肌梗死区域交感神经纤维损伤坏死,去神经支配的心肌出现了 β 受体上调、对儿茶酚胺反应性升高等“去神经高敏”现象,导致去神经支配区域内心肌除极、复极速度改变^[25],与神经支配正常区域之间形成电不平衡,为心律失常的发生提供了折返基础。心肌梗死之后梗死心肌边缘离子通道发生电重构,L型 Ca^{2+} 通道密度增加、 K^+ 通道密度降低,细胞内 Ca^{2+} 超载增加了VT/VF的触发可能。当有情绪激动及压力时,去甲肾上腺素和神经肽-Y诱导房性收缩及血小板聚集,造成梗死边缘的神经过度支配区域再次缺血,增加心律失常的易感性^[26]。

3 调节交感活性对心源性猝死的影响

针对无心律失常病史的高危SCD患者的药物治疗效果不尽如人意。目前植入心律转复除颤器(implanted cardioverter defibrillator, ICD)配合药物仍是预防SCD的基石,但仅能使在SCD发生前即可识别的高危人群获益。

β 受体阻滞剂抑制心脏与全身交感神经是现代防治心肌梗死后室性心律失常的首选方法,可有效降低心梗后心源性猝死发生率,并可缓解心脏电风暴(又称交感风暴)。然而 β 受体阻滞剂对心率、心肌收缩力以及血压均有显著抑制作用,且提高 β 受体阻滞剂使用率似乎并没有进一步降低心梗后抗心律失常治疗的疗效^[27-28]。针对直接支配心脏的交感神经,近年人们采用手术的方法切除双侧星状神经节,产生左侧心脏去交感神经(left cardiac sympathetic denervation, LCSD)的效果,可以有效终止电风暴^[29],已在多种疾病的治疗研究中获得了令人鼓舞的治疗效果,包括治疗长QT综合征^[29]与儿茶酚胺敏感性室性心动过速^[30],并且能够显著改善扩张型心肌病患者预后^[31]。近年发展起来的胸腔镜下左侧交感神经节切除^[32]具有创伤小、恢复快的优点,使得基础状态较差的患者也有机会接受治疗。但是应用于心肌梗死后患者均有较大的风险和限制,也存在许多并发症,包括Horner综合征、皮肤感觉异常、多汗等^[33]。

自2011年澳大利亚学者首次将肾动脉周围交

感神经消融用于治疗难治性高血压以来,人们针对肾动脉周围交感神经消融的临床应用展开了广泛的研究,并且首次将该方法应用于交感神经电风暴的治疗。经肾动脉射频消融去除肾动脉周围交感神经可有效缓解心脏电风暴,术前1周ICD抗心律失常起搏数目594次,术后第4周仅发生1次(术后第3周末出现需要ICD干预事件)^[34]。

此外,Zipes等^[35]首次观察到,植入刺激器行胸髓刺激可以显著改善心肌梗死后心脏功能衰竭模型猪的左室收缩功能,与对照组相比,自发室性心动过速数目明显减少(27% vs 76%),后续研究^[36]结果与其一致。对于植入ICD患者,植入刺激器后并不干扰ICD的正常工作,两者可能共同发挥作用^[37]。结果提示该方法可能具有良好的临床应用前景。

综上所述,自主神经尤其是交感神经系统在心律失常的发生中起到了相当关键的作用,针对交感神经的治疗手段可能是未来对抗心律失常十分有力的武器。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Fishman G I, Chugh S S, Dimarco J P, Albert C M, Anderson M E, Bonow R O, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop[J]. *Circulation*, 2010, 122: 2335-2348.

[2] Rodriguez B, Trayanova N, Noble D. Modeling cardiac ischemia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1080: 395-414.

[3] Randall W C, Armour J A, Geis W P, Lippincott D B. Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves [J]. *Fed Proc*, 1972, 31: 1199-1208.

[4] Armour J A, Hageman G R, Randall W C. Arrhythmias induced by local cardiac nerve stimulation [J]. *Am J Physiol*, 1972, 223: 1068-1075.

[5] Cao J M, Chen L S, KenKnight B H, Ohara T, Lee M H, Tsai J, et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death[J]. *Circ Res*, 2000, 86: 816-821.

[6] Zhou S, Cao J M, Tebb Z D, Ohara T, Huang H L, Omichi C, et al. Modulation of QT interval by cardiac sympathetic nerve sprouting and the mechanisms of ventricular arrhythmia in a canine model of sudden cardiac death[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12: 1068-1073.

[7] Billman G E. A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an *in vivo* canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111: 808-835.

[8] Simoes M V, Barthel P, Matsunari I, Nekolla S G, Schomig A, Schwaiger M, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25: 551-557.

[9] Jayachandran J V, Sih H J, Winkle W, Zipes D P, Hutchins G D, Olgin J E. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation[J]. *Circulation*, 2000, 101: 1185-1191.

[10] Olgin J E, Sih H J, Hanish S, Jayachandran J V, Wu J, Zheng Q H, et al. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1998, 98: 2608-2614.

[11] Chang C M, Wu T J, Zhou S, Doshi R N, Lee M H, Ohara T, et al. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing[J]. *Circulation*, 2001, 103: 22-25.

[12] Meredith I T, Broughton A, Jennings G L, Esler M D. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 618-624.

[13] Cao J M, Fishbein M C, Han J B, Lai W W, Lai A C, Wu T J, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia [J]. *Circulation*, 2000, 101: 1960-1969.

[14] Cardinal R, Page P, Vermeulen M, Ardell J L, Armour J A. Spatially divergent cardiac responses to nicotinic stimulation of ganglionated plexus neurons in the canine heart[J]. *Auton Neurosci*, 2009, 145: 55-62.

[15] Tan A Y, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines [J]. *Circulation*, 2008, 118: 916-925.

[16] Yanowitz F, Preston J B, Abildskov J A. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone [J]. *Circ Res*, 1966, 18: 416-428.

[17] Priori S G, Mantica M, Schwartz P J. Delayed afterdepo-

- larizations elicited *in vivo* by left stellate ganglion stimulation[J]. *Circulation*, 1988, 78: 178-185.
- [18] Hanich R F, Levine J H, Spear J F, Moore E N. Autonomic modulation of ventricular arrhythmia in cesium chloride-induced long QT syndrome [J]. *Circulation*, 1988, 77: 1149-1161.
- [19] Ben-David J, Zipes D P. Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs[J]. *Circulation*, 1988, 78: 1241-1250.
- [20] Han J, Garcíadejalón P, Moe G K. Adrenergic effects on ventricular vulnerability [J]. *Circ Res*, 1964, 14: 516-524.
- [21] Kuo C S, Munakata K, Reddy C P, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations[J]. *Circulation*, 1983, 67: 1356-1367.
- [22] Volders P G. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7: 1900-1906.
- [23] Gallacher D J, van de Water A, der Linde H V, Hermans A N, Lu H R, Towart R, et al. *In vivo* mechanisms precipitating torsades de pointes in a canine model of drug-induced long-QT1 syndrome[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76: 247-256.
- [24] Stengl M, Ramakers C, Donker D W, Nabar A, Rybin A V, Spatjens R L, et al. Temporal patterns of electrical remodeling in canine ventricular hypertrophy: focus on IKs downregulation and blunted beta-adrenergic activation[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72: 90-100.
- [25] Simoes M V, Barthel P, Matsunari I, Nekolla S G, Schomig A, Schwaiger M, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25: 551-557.
- [26] Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008, 50: 404-419.
- [27] Buxton A E, Lee K L, Fisher J D, Josephson M E, Prys-towsky E N, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1882-1890.
- [28] Moss A J, Hall W J, Cannom D S, Daubert J P, Higgins S L, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1933-1940.
- [29] Schwartz P J, Priori S G, Cerrone M, Spazzolini C, Ode-ro A, Napolitano C, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome[J]. *Circulation*, 2004, 109: 1826-1833.
- [30] der Werf C V, Zwinderman A H, Wilde A A. Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: state of the art and future developments[J]. *Europace*, 2012, 14: 175-183.
- [31] Pego-Fernandes P M, Moreira L F, Souza G E, Bacal F, Bocchi E A, Stolf N A, et al. Endoscopic left sympathetic blockade in the treatment for dilated cardiomyopathy [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95: 685-690.
- [32] Cruz J, Sousa J, Oliveira A G, Silva-Carvalho L. Effects of endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis on cardiac autonomic nervous activity[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137: 664-669.
- [33] Rathinam S, Nanjaiah P, Sivalingam S, Rajesh P B. Excision of sympathetic ganglia and the rami communicantes with histological confirmation offers better early and late outcomes in Video assisted thoracoscopic sympathectomy[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2008, 3: 50.
- [34] Ukena C, Bauer A, Mahfoud F, Schreieck J, Neuburger H R, Eick C, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of electrical storm: first-in-man experience [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101: 63-67.
- [35] Lopshire J C, Zhou X, Dusa C, Ueyama T, Rosenberger J, Courtney N, et al. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in a canine postinfarction heart failure model[J]. *Circulation*, 2009, 120: 286-294.
- [36] Liu Y, Yue W S, Liao S Y, Zhang Y, Au K W, Shuto C, et al. Thoracic spinal cord stimulation improves cardiac contractile function and myocardial oxygen consumption in a porcine model of ischemic heart failure[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012, 23: 534-540.
- [37] Natour M, Morgil M. Use of neurostimulation in a patient with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137: 2207-2211.