

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Leberversagen bei Sepsis und

Multiorganversagen

Kapral C, Binder M, Buder R

Csillag C, Firlinger F

Gegenhuber A, Lenz K, Wewalka F

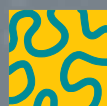
Überall B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2005; 3 (2), 7-12

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at



Austrian Society
for Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Leberversagen bei Sepsis und Multiorganversagen

Ch. Kapral, R. Buder, M. Binder, Ch. Csillag, F. Firlinger, A. Gegenhuber, B. Überall, F. Wewalka, K. Lenz

Eine Störung der Leberfunktion wird bei etwa 20–25 % der Patienten mit Organversagen im Rahmen einer schweren Entzündungsreaktion beobachtet. Obwohl der klinische Parameter hierfür – der Anstieg des Bilirubins – in der Regel erst nach Funktionsstörungen anderer Organe auftritt, zeigen sehr sensitive Nachweismethoden einer hepatalen Dysfunktion wie die Indozyangrün-clearance, daß die Leberbeteiligung ein sehr frühes Ereignis darstellt. Ursache für die Funktionseinschränkung der Leber sind vor allem Zytokine, die großteils direkt in der Leber selbst auf die verschiedenen Stimuli (Endotoxine, Hypoxie usw.) freigesetzt werden.

Spezifische Therapiemaßnahmen zur Verbesserung der Leberfunktion stehen dem Kliniker derzeit nicht zur Verfügung. Es gilt auch hier der Grundsatz, daß durch eine frühzeitige Herdsanierung und effektive Kreislauftherapie die Zytokinaktivierung möglichst gering gehalten werden soll, um damit auch Organtoxizitäten zu vermindern. Die zur Verfügung stehenden, kreislaufaktiven Substanzen zeigen eine individuell nur schwer voraussagbare, sehr unterschiedliche Wirkung auf Kreislauf und Funktion der Leber. Einzig Adrenalin dürfte aufgrund der vorliegenden Untersuchungen eine eher ungünstige Wirkung haben und sollte daher nicht zur Anwendung kommen. In der letzten Zeit konnten jedoch durch neue Maßnahmen erste klinische Erfolge nachgewiesen werden, bzw. im Tierexperiment eine Verbesserung der Leberfunktion beobachtet werden. So konnte durch Normalisierung der Blutzuckerkonzentration bei Patienten mit Sepsis eine Verbesserung der Mortalität und auch Verbesserung der mitochondrialen Funktion von Leberzellen beobachtet werden. Durch die Gabe von N-Acetylcystein wurde in Studien an kleinen Fallzahlen eine günstige Wirkung beobachtet, größere Studien werden hier Klarheit schaffen. Ebenfalls in klinischer Erprobung ist die orale Gabe von Gallensäuren, die den Gallensäuregehalt des Darms erhöhen und damit die intraluminale Bakteriendichte und Translokation vermindern soll. Die dadurch verminderte Endotoxineinschwemmung sollte hier zu einer Verminderung der hepatalen Zytokinaktivierung führen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte durch neue inflammatorische Substanzen und PARP-hemmende Substanzen eine Verbesserung der Zytokin-induzierten mitochondrialen Dysfunktion der Leberzellen beobachtet werden. Dies könnte den Beginn einer neuen Therapie bei Patienten mit Multiorganversagen bedeuten.

Liver dysfunction can be found in about 20–25% of patients with multiorgan-dysfunction syndrome (MODS). An elevation of bilirubin – as a typical parameter for liver dysfunction – occurs normally after the dysfunction of other organs, like lung and kidney. But when using more sensitive methods, like indocyanineclearance, hepatic dysfunction is an early event in the course of critically ill patients. Liver dysfunction is caused by an increased release of cytokines from liver cells. The stimulus for this release are endotoxins, exotoxins, hypoxia etc. There may be a priming of liver cells, with an exaggerated release of cytokines after the second stimulus.

At the moment there exists no clinically proven therapies for liver failure in MODS. Most important is an early goal directed therapy, beside the elimination of the causing factors. Many positive inotropic and vasoconstrictive agents are used in the therapy of MODS. Nevertheless the effect of the different inotropic and vasoconstricting agents on liver blood flow and liver function cannot be predicted in the individual case. Only adrenaline has been shown in most studies to have negative effects on splanchnic circulation and metabolism. Therefore adrenaline should not be used in these patients. Strict glycaemic control with insulin therapy could reduce mortality of intensive care patients and prevented or reversed ultrastructural and functional abnormalities of hepatocyte mitochondria. There are some new therapies like N-acetylcysteine with positive effects in small case studies. Oral bile acids have been shown in animal experiments to decrease cytokine release, at least by a normalization of gut permeability. At least agents that scavenge peroxy-nitrite or inhibit PARP have been shown to normalize mitochondrial dysfunction of liver cells and increase survival in animal studies. Oral bile acids could reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation and endotoxemia in cirrhotic rats, therefore a decrease in intraluminal bile acids may be an important factor for translocation as well in septic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 7–12.

Über das Auftreten eines Ikterus im Rahmen einer schweren Infektion wurde erstmals im 19. Jahrhundert unter der Bezeichnung „Pneumonia biliosa“ berichtet [1]. In der Folge wurden immer wieder Beobachtungen über Ikterus und Leberfunktionseinschränkungen bei schwerer Pneumonie [2] veröffentlicht. Dieser in über 10% der Patienten mit schwerer Pneumonie beobachtete Ikterus wurde auf eine Malnutrition, Fieber und Anoxie, sowie Hämolyse zurückgeführt. In der Folge wurde erkannt, daß die schwere Sepsis unabhängig vom Infektionsherd zu Leberfunktionsstörungen führen kann [3, 4]. Die Leberdysfunktion tritt gemeinsam mit Störungen anderer Organsysteme, wie Nierenfunktion, Lungenfunktion oder Hirnfunktion, nicht nur bei der schwersten Verlaufsform der Sepsis, sondern auch bei schwersten Entzündungsreaktionen anderer Ursache (Trauma, Verbrennung, Pankreatitis usw.) auf [5]. Die Häufigkeit einer Leberfunktionsstörung wird in einer rezenter Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis mit 19–22% angegeben und war damit etwas seltener wie das beobachtete Nierenversagen (30–31%) oder das beobachtete Lungenversagen (28–31%) [6].

Sehr häufig wird der Anstieg des Bilirubins als Parameter für das Organversagen der Leber herangezogen. Die Bilirubinerhöhung tritt in der Regel jedoch erst sehr spät

ein, wobei die eigentliche Schädigung bereits viel früher stattgefunden hat. So konnte durch Verwendung sensitiver diagnostischer Methoden wie der Indozyangrün-Clearance gezeigt werden, daß die Veränderungen in der Leber ein sehr frühes Ereignis darstellen [7]. Tierexperimentell konnte dies durch eine sehr frühe erhöhte Zytokinausschüttung in den Kupffer'schen Sternzellen unterstrichen werden.

Klinik und Laborveränderungen

Im klinischen Alltag wird das Leberversagen im Rahmen eines Multiorganversagens durch einen deutlichen Anstieg des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase meist über das 4–5-fache der Norm und der Transaminasen bis etwa dem 2–3-fachen der Norm diagnostiziert [8]. Es sind jedoch auch Fälle von akutem Leberversagen im Rahmen eines septischen Schocks beobachtet worden, deren blutchemischen Veränderungen nahezu ident zu denen anderer Ursachen eines akuten Leberversagens waren [9]. Wahrscheinlich spielte hier jedoch eine inadäquate rasche effektive Kreislauftherapie und damit Entstehung eines frühen hypodynamen Schocks eine Rolle. Ein Anstieg des Bilirubins im Rahmen einer schweren Sepsis wird im Durchschnitt erst 7–20 Tage nach den ersten Zeichen der Infektion beobachtet [10]. Das Leberversagen wurde daher als ein spätes Ereignis, erst einige Tage nach dem Eintritt des Nieren- und des Lungenversagens, beim Multiorganversagen eingestuft. Neue Untersuchungen jedoch zeigen, daß die Leberfunktion – bestimmt durch die Indozyangrün-Clearance – sehr früh nach Einsetzen der Sepsis bereits betroffen ist [7]. Dieses sehr frühe Einsetzen der Leber-

Aus der Medizinischen Abteilung mit Intensivstation, Konventspital der Barmherzigen Brüder Linz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Lenz, Medizinische Abteilung mit Intensivstation, Konventspital der Barmherzigen Brüder, A-4020 Linz, Seilerstätte 2, E-mail: kurt.lenz@bblinz.at

funktionsstörung mit der vor allem in den Kupffer'schen Sternzellen vermehrten Freisetzung von Zytokinen [11] gab Anlaß zur Hypothese, das SIRS als Lebererkrankung, bzw. als „Motor“ des Multiorganversagens zu bezeichnen [12].

Prognose

Während die Relevanz der Leberinsuffizienz früher als unbedeutend eingestuft wurde, so herrscht heute die Meinung vor, daß diese Veränderungen von größter prognostischer Relevanz sind. Erstmals 1989 beschrieben Schwartz et al. [13], daß ein Bilirubin- und Transaminasenanstieg bei Patienten mit ARDS mit einer erhöhten Mortalität einherging. Interessanterweise hatte hingegen die Schwere der Lungenfunktionsstörung und der Nierenfunktionseinschränkung keinen Einfluß auf die Prognose dieser Patienten [13]. Durch Verwendung der Indozyanin-Clearance (ICG) als frühen Marker einer Leberdysfunktion [14] konnte gezeigt werden, daß die Schwere der Leberdysfunktion für die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen von relevanter Bedeutung ist [15, 16] und die Kontrolle der Leberfunktion durch die nichtinvasive Bestimmung der ICG-Plasmaverschwinderate als mögliches Monitoring für die Therapie angesehen werden kann [16]. Allerdings könnte diese ICG-Ausscheidungsveränderung auch nur der allgemeine Ausdruck der Menge an freigesetzten Zytokinen in der Leber sein, da diese Zytokine verantwortlich für diese Veränderungen im Transportmechanismus von ICG sind.

Pathophysiologie

Für die Veränderungen der Leber kommen einerseits Veränderungen in der Makrozirkulation und der Mikrozykulation als auch direkte Einwirkung verschiedenster Substanzen in Frage. Diese Substanzen können einerseits zu einer direkten Leberzellschädigung führen, andererseits jedoch auch nur zu Funktionsveränderungen Anlaß geben. Vor allem Veränderungen des Substratstoffwechsels sind durch extrahepatische Einflüsse im Rahmen der Sepsis bekannt, ohne daß es hier zu einer direkten Leberzellschädigung kommt [17]. Die Veränderungen des Fettstoffwechsels werden allerdings auch durch eine direkte Schädigung verursacht. So konnten diese Veränderungen in isolierten Leberzellen nach Inkubation mit Endotoxinen und Zytokinen beobachtet werden [18].

Die cholestatische Rolle von Endotoxin wurde vor 30 Jahren tierexperimentell in der perfundierten Rattenleber erstmals nachgewiesen [19]. In den letzten 15 Jahren wurden Untersuchungen zur Abklärung der genaueren Zusammenhänge, die zu diesen Leberfunktionseinschränkungen führen, durchgeführt, aus denen hervorgeht, daß die Cholestase in erster Linie durch Endotoxin, aber auch Exotoxin-induzierte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine ausgelöst wird [20]. Diese Zytokin-bedingten Leberveränderungen sind jedoch nicht an eine Sepsis gebunden.

Auch alle anderen Auslöser einer systemischen Inflamationsreaktion können zu diesen Funktionseinschränkungen der Leber führen [11, 21, 22]. Daneben können zusätzlich ischämische Ereignisse und Medikamente eine additive Rolle bei der Entwicklung einer Leberschädigung spielen. Möglicherweise kommt es durch das Auftreten von mehreren Noxen auch zu einer Sensibilisierung mit Trig-

gerung dieser Zytokinfreisetzung und damit Verstärkung der Leberfunktionsstörungen.

Makrozirkulation

Die Abnahme des Blutflusses im Rahmen einer Hypovolämie oder kardiogenen Schock über einen kritischen Bereich hinaus führt zu einer Ischämie im Bereich der Leber, wobei primär die zentrolobulären Regionen betroffen sind [23]. Auch in der vor allem im Tierexperiment gefundenen, primären, hypodynamen Phase v. a. nach Endotoxinapplikation sind derartige Ischämiezonen in der Leber gefunden worden. In der Regel besteht aber im klinischen Bereich – abgesehen von der Terminalphase – ein hyperdynamer Zustand. Die Zunahme des Gesamtblutflusses im Rahmen einer hyperdynamen Zirkulation führt auch zu einer Zunahme der Leberdurchblutung. So fanden Dahn et al. [24] bei Patienten mit Sepsis eine 72%ige Zunahme des Leberblutflusses und 60%ige Zunahme des Sauerstoffverbrauches im Splanchnikusgebiet. Allerdings besteht auch ein erhöhter Bedarf [17], daher kann es durch die Zunahme des Sauerstoffbedarfes der Leber im Rahmen des septischen Geschehens im zentrolobulärem Bereich zu einem Abfall der Sauerstoffkonzentration in einen kritischen Bereich kommen, wodurch trotz Zunahme des Sauerstofftransportes eine Hypoxämie in einzelnen Abschnitten nicht ausgeschlossen werden kann [24].

Mikrozirkulation

Mikrovaskuläre Blutflußveränderung im Bereich der Leber wurden im Tierexperiment beobachtet. Inwieweit mikrozirkulatorische Störungen auch bei Patienten mit Sepsis eine Rolle spielen, ist bislang nicht geklärt. In tierexperimentellen Untersuchungen an Schweinen mit induzierter Peritonitis wurde die Mikrozykulation der Leber mit der Laser-Dopplerfluß-Untersuchungstechnik im initialen hypodynamen Schock untersucht. Nach 240 Minuten wurde eine adäquate Volumentherapie durchgeführt und die Mikrozykulation nun im hyperdynamen septischen Schock untersucht. Die Änderungen im Blutfluß der A. mesenterica superior verliefen hierbei parallel zum Gesamtblutfluß mit primärem Abfall in der hypodynamen Phase und einem überschießenden Anstieg in der hyperdynamen Phase. Die Mikrozykulation fiel in allen Organen des Gastrointestinaltraktes in der hypodynamen Phase ab, um in der hyperdynamen Phase im Magen und Jejunum über den Ausgangswert anzusteigen, im Bereich des Pankreas und der Leber konnte jedoch der Ausgangswert nicht mehr erzielt werden [25].

Durch Untersuchung der sublingualen Mikrozykulation konnte erstmals auch eine Störung der Mikrozykulation bei Patienten mit schwerer Sepsis gefunden werden [26]. Als Ursache dürfte hier ein endotheliales „Stunning“ mit Störung der reaktiven Hyperämie im Rahmen des hyperdynamen septischen Kreislaufes in Frage kommen [27, 28]. Direkte Messungen der Mikrozykulation der Leber beim Menschen liegen nicht vor.

Cholestase und hepatozelluläre Schädigung

Die Entstehung der Cholestase ist heute weitgehend geklärt, wobei Zytokine eine entscheidende Rolle für die Veränderungen spielen, die zu einer sinusoidalen und zu einer Portaltrakt-Entzündung und zur Cholestase führen [29]: Endotoxine, aber auch Exotoxine und IL-1 stimulieren die Kupffer'schen Sternzellen zur Freisetzung von TNF- α , IL-6 und IL-8. Aus dem Darm freigesetztes Noradrenalin konnte ebenfalls diese Stimulation der Kupffer'schen Sternzellen mit nachfolgender hepataler Dysfunktion ausüben [30]. En-

dotoxin verstärkt auch die Expression von ICAM-1 an den sinusoidalen Endothelzellen und an den Kupffer'schen Sternzellen und erhöht die Expression des komplementären Neutrophilen Liganden Mac-1. Neutrophile binden an ICAM-1 und setzen Toxine frei, die zur Leberzellschädigung führen. Lokal freigesetztes IL-6 und TNF- α hemmen die hepatozellulären Gallensäureaufnahme und die canaliculäre Sekretion. Neben dieser sinusoidalen Entzündungsreaktion kommt es jedoch auch zu einer Entzündung im Portaltrakt. Es kann dadurch einerseits eine Epithelschädigung der Gallengänge mit einem Leak, durch das Gallensäuren austreten kann, entstehen; andererseits dürfte dies auch zur Down-Regulation des hepatozellulären Gallensäuretransportes beitragen und damit die Cholestase aggravieren [20, 31, 32].

Während in älteren Studien keine relevante Leberzellfunktionsschädigung gefunden werden konnte [10], weisen neue Untersuchungen auf eine mitochondriale Funktionsstörung [33]. Die durch Endotoxin und die verschiedenen Zytokine bedingten Leberzellschäden, bzw. -funktionsstörungen sind bislang nicht vollkommen geklärt. In Zellkulturen – wodurch Mikrozirkulationsstörungen ausgeschlossen wurden – konnte durch Endotoxine nach einem initialen Anstieg des maximalen Sauerstoffverbrauches in der Folge ein Abfall desselben beobachtet werden [34]. Leberzellen aus einem durch Sepsis veränderten Multiorganversagensorgan zeigten eine Schwellung der Mitochondrien als auch Störungen des mitochondrialen Sauerstoffverbrauches [35]. Dies ist in Übereinstimmung mit den Befunden einer mitochondrialen Dysfunktion, die an Skelettmuskelzellen von Patienten mit Sepsis gefunden werden konnten [36]. Als verursachendes Agens wird Stickoxid (NO) angeschuldigt [33]. Es kommt hier zu einer Aktivierung von PARP (Poly-(ADP-Ribose) Polymerase), das wiederum zu einer massiven Depletierung von NAD⁺/NADH führt. Insgesamt sind die Störungen der Leberfunktion im Rahmen der Sepsis, ähnlich wie die Störung der Herzfunktion oder Nierenfunktion, voll reversibel [33].

Andere Faktoren

Parenterale Ernährung: Bei kurzfristiger parenteraler Ernährung wurden in früheren Jahren Leberschäden beschrieben; es waren dies jedoch vorwiegend Fehlernährung durch zu hohe Kalorienzufuhr bzw. Ernährung mit alleiniger Glukose als Substrat [37]. Indirekt kann die parenterale Ernährung möglicherweise jedoch zu einer Leberschädigung führen, wenn diese als alleinige Energiezufuhr zur Anwendung kommt. Durch das Fehlen einer enteralen Ernährung kann es zu einer Zottenatrophie mit erhöhter Translokation und damit Stimulierung der hepatalen Zytokinfreisetzung mit allen beschriebenen Folgen kommen. Zusätzlich könnte das Fehlen einer enteralen Ernährung über einen verminderten Stimulus bzw. verminderter Freisetzung von Hormonen zu einer Verminderung des Gallenflusses und damit Verstärkung der Cholestase führen [32]. Im Rahmen der Sepsis dürfte dies aber eine eher untergeordnete Rolle spielen.

In einer rezenter Studie konnte weiters der schädigende Einfluß einer Hyperglykämie auf die mitochondriale Funktion von Leberzellen bei septischen Patienten gefunden werden [38]. Durch eine intensivierete Insulintherapie mit Normalisierung der Blutzuckerkonzentration wurden diese pathologischen Veränderungen verhindert [38], bzw. die Mortalität von Intensivpatienten reduziert [39].

Weitere Faktoren stellen hepatotoxische Medikamente dar, wobei vor allem Antibiotika bei diesen Patienten beachtet werden sollten [40].

Two-Hit Hypothese: Endotoxine werden sehr häufig über das Splanchnikus-Stromgebiet zur Leber gebracht, ohne daß es zu klinischen Symptomen bzw. Ausschüttung von Zytokinen kommt. Die überschießende Zytokinausschüttung in den Kupffer'schen Sternzellen bei Sepsis könnte einerseits durch die große Menge an stimulierenden Substanzen bedingt sein [34], andererseits könnte jedoch auch ein Priming dieser Zellen durch ein vorhergehendes Ereignis mit nachfolgender erhöhter Antwort auf einen zweiten Stimulus bestehen. So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, daß durch IL-6 stimulierte Hepatozytenprodukte die Lebermakrophagenantwort auf Lipopolysaccharide erhöht wird und dies zu einer verstärkten Leberzellschädigung führt [41].

Therapie

Die Therapie bei Sepsis und Multiorganversagen zielt einerseits daraufhin, die auslösende Ursache möglichst rasch und effektiv zu beseitigen, andererseits Organfunktionen optimal zu unterstützen [42]. Eine sehr früh, d. h. bereits in der Notfallaufnahme eingeleitete, zielorientierte Therapie kann hier zu einer deutlichen Verbesserung des Überlebens führen [43].

Diese zielorientierte Therapie besteht jedoch nicht nur in der Frühphase in der Normalisierung des Volumenstatus, Ausgleich einer Hypoxämie und Verbesserung der Herzleistung sowie der Organperfusion, sondern diese Maßnahmen werden auch in späteren Phasen eingesetzt, wenn gleich hier keine Untersuchungen mit so klaren Ergebnissen vorliegen. Unklar ist auch, wie sich diese Therapiemaßnahmen auf die Leberdurchblutung bzw. Leberfunktion auswirken.

Volumentherapie

Bei 8 Patienten mit einem hyperdynamen septischen Schock, die unter einer kontinuierlichen Therapie mit Noradrenalin standen und einen zentralen Venendruck im oberen Normbereich aufwiesen, konnte durch zusätzliche Volumengabe (10 ml/kg KG einer 10%igen HAES-Lösung) zwar eine Steigerung des Herzminutenvolumens, nicht jedoch eine signifikante Änderung des Splanchnikus-Blutflusses erzielt werden [44].

Dopamin

Dopamin in mittlerer Dosis (4 μ g/kg/min) führt zu einer Erhöhung der Splanchnikus-Durchblutung. Allerdings konnte bei Patienten mit Sepsis unter dieser Dosierung eine Abnahme des lokalen Sauerstoffverbrauches beobachtet werden [45]. In einer Dosis von 3 μ g/kg/min konnte bei septischen Patienten bei relativ erniedrigter Splanchnikus-Durchblutung eine Zunahme, bei allen anderen keine Änderung der Durchblutung beobachtet werden, der Sauerstoffverbrauch im Splanchnikus-Gebiet blieb bei allen unverändert [46]. Untersuchungen zur Beeinflussung der Mortalität liegen nicht vor.

Dobutamin

Dobutamin in einer Dosierung von 5 μ g/kg/min und 10 μ g/kg/min führte zu einer Zunahme des Gesamtblutflusses und des Splanchnikus-Blutflusses, als auch des Sauerstofftransportes in das Splanchnikusgebiet bei septischen Pati-

enten [47]. Dies ging auch mit einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauches im Splanchnikus-Gebiet einher. Allerdings konnte durch Erhöhung von 5 µg/kg/min auf 10 µg/kg/min eine Erhöhung des Blutflusses, aber keine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches im Splanchnikus-Gebiet global gesehen werden. Es zeigte sich jedoch eine Untergruppe von Patienten mit einer signifikant niedrigeren Sauerstoffsättigung in der Lebervene, bei denen durch Dobutamin ein Anstieg des Sauerstoffverbrauches im Splanchnikus erzielt werden konnte. In einer weiteren Studie an 14 Patienten mit Sepsis konnte durch Dobutamin in einer Dosierung von 7,5 µg/kg/min keine Verbesserung einer pathologisch erniedrigten ICG-Plasmaverschwinderate erzielt werden [48].

Noradrenalin

Noradrenalin führte im tierexperimentellen Endotoxinschock des Hundes nach Volumengabe zu einer Zunahme der A. hepatica-Durchblutung bei unveränderter Pfortaderdurchblutung [49]. Roukonen et al. [50] untersuchten den Einfluß von Noradrenalin auf die Splanchnikus-Durchblutung und den lokalen Sauerstoffverbrauch bei 10 Patienten mit hyperdynamer Sepsis. Sie fanden hier durch Gabe von Noradrenalin neben der Zunahme der Splanchnikus-Durchblutung auch eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme, entsprechend einer primär inadäquaten Sauerstoffversorgung zuvor.

Adrenalin

Adrenalin führte bei Patienten im septischen Schock zu einer Verschlechterung der Splanchnikus-Durchblutung und des Sauerstoffverbrauches. Weiters kam es zu einem Anstieg des Laktats, sodaß diese Substanz eher nicht zur Anwendung kommen sollte [51].

Vasopressin und Vasopressinderivate

Diese Substanzen führen bereits in geringer Menge bei Tieren im septischen Schock zu einer Verschlechterung der Durchblutung in der A. mesenterica [52]. Bei Patienten mit Sepsis liegen allerdings keinerlei Daten über Beeinflussung der Leberdurchblutung oder metabolische Effekte von Vasopressinen vor. Möglicherweise ein nicht kreislaufbedingter günstiger Effekt von Vasopressinen könnte der bei Patienten im septischen Schock beobachtete Anstieg des Prolaktins durch Vasopressin sein [53]. Prolaktin zeigte in tierexperimentellen Studien einen Anstieg der ntcp-mRNA-Expression, wobei ntcp der Natrium-Gradient-abhängige Transporter für die sinusoidale Gallensäuren und Bilirubinaufnahmen darstellt [54] – einer der Mechanismen, die zur Bilirubinämie im Rahmen der Sepsis ange-schuldigt wird [31].

Normoglykämie

Durch eine intensivierete Insulintherapie mit Erzeugung einer Normoglykämie konnte bei beatmeten Intensivpatienten eine Verbesserung der Mortalität von 8 % auf 4,6 % beobachtet werden [39]. Von der selben Arbeitsgruppe konnte kürzlich nachgewiesen werden, daß durch diese intensivierete Insulintherapie die mitochondriale Funktionsstörung der Leberzellen bei septischen Patienten verhindert werden kann [38].

Gallensäuren

Gallensäuren haben *in vitro* eine bakteriostatische Wirkung. So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen eine reziproke Korrelation zwischen der Gallensäurenkonzentration und der intraluminalen Bakteriendichte gefunden werden. Diese Zunahme der Bakteriendichte bei Gallengangs-ligierten Tieren führte zu einer Zunahme der

Translokation. Durch die Gabe von Gallensäuren intraluminal konnte die Bakteriendichte und auch die Translokation reduziert werden [55–57]. Daraus resultierte auch eine Verminderung der Zytokinaktivierung [58]. Gallensäuren können daher als Teil des intraluminalen Abwehrsystems des Darmes angesehen werden.

Die in der Regel mehr oder minder ausgeprägte Cholestase kann daher *per se* über eine Verminderung des Gallensäurenangebotes im Dünndarm zu einer Erhöhung der Bakteriendichte und damit erhöhten Translokation führen, wodurch sich ein *circulus vitiosus* mit konsekutiver Verschlechterung der Leberfunktion und auch anderer Organfunktionen ergibt. Somit könnte nicht nur der Darm, sondern auch die Leber ein Motor des Multiorganversagens sein. Die therapeutischen Konzepte umfassen daher nicht nur die Verbesserung der mitochondrialen Funktion, sondern auch die Verbesserung des Angebotes an Gallensäuren im Dünndarm, um diesen Kreislauf zu unterbrechen.

Derzeit wird eine multizentrische klinische Studie mit oralen Gallensäuren durchgeführt, um die klinische Relevanz dieser Hypothese zu überprüfen.

N-Acetylcystein

Bei Patienten mit akuter intensivpflichtiger Verschlechterung einer primären Lebererkrankung konnte durch Acetylcystein eine Verbesserung der ICG-Clearance neben einer Verbesserung des globalen Sauerstoffverbrauches beobachtet werden [59]. Rank et al. [60] untersuchten bei 60 Patienten im septischen Schock nach initialer Volumentherapie und Gabe von positiv inotropen Substanzen bis zur Kreislaufstabilisierung den Einfluß von N-Acetylcystein auf die Leberdurchblutung und die mikrosomale Leberfunktion durch den MEGX-Test. Durch N-Acetylcystein kam es zu einer Zunahme des Gesamtblutflusses als auch der Leberdurchblutung, wobei das Verhältnis von Gesamtblutfluß zu Leberblutfluß gleich blieb. Es kam auch zu einer Verbesserung der Leberfunktion, gemessen durch den MEGX-Test, wobei die Werte signifikant mit der Leberdurchblutung korrelierten.

Verbesserung der mitochondrialen Funktion von Leberzellen

In tierexperimentellen Untersuchungen gelang es, die durch Zytokininfusion induzierte mitochondriale Funktionsstörung durch Gabe von Substanzen, die die Poly-(ADP-Ribose) Polymerase zu hemmen [61]. Durch Gabe von Ethylpyruvat, einer antiinflammatorischen Substanz, konnte die durch Endotoxin induzierte Abnahme des hepatalen Sauerstoffverbrauches verhindert werden [62].

Verminderung der Zytokinaktivierung

Glycin verhinderte als prophylaktische Gabe die Leberschädigung in einem Two-hit-Modell (intestinale Ischämie/Reperfusion und Endotoxin) der Ratte. Die Zytokin-RNA-Expression (TNF, IL-1β, IL-10) in der Leber wurde hierbei vermindert [63]. In einer weiteren tierexperimentellen Untersuchung konnte durch Glycin nicht nur die Leberschädigung hintangehalten werden, sondern auch die Mortalität bei Ratten mit Sepsis gesenkt werden [64].

Konklusion

Die Leber kann heute als zentrales Organ beim septischen Schock und Multiorganversagen angesehen werden. Die Leber spielt hierbei in der Aktivierung der systemischen

Entzündungsreaktion eine wichtige Funktion, wodurch sich auch eine entscheidende Rolle der Leberschädigung für die Prognose dieser Patienten ergibt. Da eine Sensibilisierung im Sinne einer verstärkten Zytokinfreisetzung nach einem zweiten Ereignis durch Bakterientoxine aus den Leberzellen durch ein hypoxämisches Ereignis tierexperimentell gezeigt werden konnte, ist eine frühzeitige effektive Kreislauftherapie die effektivste und bislang einzige, klinisch bewiesene Therapie bei Patienten mit Mehrorganversagen.

Eine selektive Beeinflussung der Gewebedurchblutung ist mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht möglich. Die einzelnen, zur Verfügung stehenden, positiv inotropen und vasokonstriktischen Substanzen wiesen in den tierexperimentellen Untersuchungen und auch – soweit verfügbar – Studien bei Patienten im septischen Schock sehr unterschiedliche Effekte, z. T. abhängig von Ausgangsdurchblutung bzw. -stoffwechsel, auf, so daß der Effekt im Einzelfall schwer voraussagbar ist. Nur bei Adrenalin sind die aufliegenden Daten so, daß der Einsatz aufgrund ungünstiger Nebenwirkungen auf das Splanchnikus-Stromgebiet nicht gerechtfertigt erscheint. Acetylcystein zeigte in ersten Studien einen günstigen Effekt auf die Leberdurchblutung und Leberfunktion, weitere Studien sollten zeigen, ob sich dieser positive Effekt bestätigen läßt und vor allem, ob dadurch eine Beeinflussung der Mortalität möglich ist.

Auch die Cholestase *per se* könnte eine wichtige Rolle spielen, deren Auswirkungen therapeutisch jedoch zugänglich sind. So kommt es durch die Leberschädigung zu einer Verminderung der Gallenausscheidung. Dieses führt zu einer Verminderung des Gallensäurenangebotes im Darm, wodurch eine weitere Verschlechterung der Darmintegrität mit konsekutiver Zunahme des Einstroms von Bakterien und deren Toxinen in das Pfortaderstromgebiet resultiert. Dies aktiviert weiter die hepatale Zytokinfreisetzung und propagiert damit das Multiorganversagen. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte durch ein erhöhtes intraluminales Angebot externer Gallensäuren dieser Kreislauf unterbrochen werden. Eine direkte Beeinflussung der Leberzellfunktion gelang bisher in tierexperimentellen Studien. Inwieweit diese Eingang in die Klinik finden werden, muß derzeit noch offen bleiben.

Literatur:

1. Garvin I. Remarks on pneumonia biliosa. *South Med J* 1896; 15: 36.
2. Zimmermann H, Thomas L. The liver in pneumococcal pneumonia. Observation in 94 cases on liver function and jaundice in pneumonia. *J Lab Clin Med* 1950; 35: 556–62.
3. Ealy DF, Hargreaves T, Lambert HP. Jaundice in severe infection. *Brit Med J* 1965; 2: 75–7.
4. Vermillion S, Gregg J, Baggenstossa A. Jaundice associated with bacteraemia. *Arch Intern Med* 1969; 124: 611–6.
5. Gimson AES. Hepatic dysfunction during bacterial sepsis. *Intensive Care Med* 1987; 13: 162–6.
6. Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, Watson D, Grossman S, Donaldson J, Takala J. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-Methyl L arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: Results of a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2004; 32: 1–12.
7. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 1991; 126: 219–24.
8. Fang MH, Ginsberg AL, Dobbins WO. Marked elevation in serum alkaline phosphatase activity as a manifestation of systemic infection. *Gastroenterology* 1980; 78: 592–7.
9. Dirix LY, Polson RJ, Richardson A, Williams R. Primary sepsis presenting as fulminant hepatic failure. *Q J Med* 1989; 73: 1037–43.

10. Pirovino M, Meister F, Rubli E, Karlaganis G. Preserved cytosolic and synthetic liver function in jaundice of severe extrahepatic infection. *Gastroenterology* 1989; 96: 1589–95.
11. Poeze M, Ramsay G, Buurman WA, Greve JWM, Dentener M, Takala J. Increased hepatosplanchnic inflammation precedes the development of organ dysfunction after elective high risk surgery. *Shock* 2002; 17: 451–8.
12. Hawker F. SIRS in the critically ill: Is it all liver disease? *Int J Intensive Care Med* 1995; 113: ???.
13. Schwartz DB, Bone RC, Balk RA, Szidon JP. Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989; 95: 871–5.
14. Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM. Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 1984; 119: 264–8.
15. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29: 1159–63.
16. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the Indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2000; 122: 1715–20.
17. Dahn MS, Mitchell RA, Lange PM, Smitz SS, Jacobs LA. Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 1995; 117: 520–30.
18. Vara E, Aria-Diaz J, Torres-Melero J, Garcia C, Rodriguez JM, Balibrea JL. Effect of different sepsis-related cytokines on lipid synthesis by isolated hepatocytes. *Hepatology* 1994; 20: 924–31.
19. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Cholestatic effects of escheria coli endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976; 70: 248–53.
20. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 946–59.
21. Sheron N, Goka J, Wendon J, Keays R, Keane H, Alexander G, Williams R. Highly elevated plasma cytokines in fulminant hepatic failure: correlations with multiorgan failure and death. *Hepatology* 1990; 12: 939A (abstr).
22. Tador T, Trabe DL, Herndon DN. Hepatic blood flow and oxygen consumption after burn and sepsis. *J Trauma* 2000; 49: 101–8.
23. Lenz K, Kleinberger G, Druml W, Laggner A. Die Schockleber. *Leber Magen Darm* 1982; 12: 198–202.
24. Dahn MS, Wilson RF, Lange MP, Stone A, Jacobs LA. Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis. *Arch Surg* 1990; 125: 441–3.
25. Hildebrand LB, Krejci V, Banic A, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH. Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic organs in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3233–41.
26. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-C, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 98–104.
27. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial „stunning“ following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996; 32: 822–9.
28. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Millien JP, Wattel F. Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 191–5.
29. Brock RW, Lawlor DK, Harris KA, Potter RF. Initiation of remote hepatic injury in the rat: Interactions between kupffer cells, tumor necrosis factor- α , and microvascular perfusion. *Hepatology* 1999; 30: 137–42.
30. Yang S, Koo DJ, Zhou M, Chausry I, Wang P. Gut derived norepinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G1274–G1281.
31. Bolder U, Ton-Nu HT, Schteingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. *Gastroenterology* 1997; 112: 214–25.
32. Crawford JM, Boyer JL. Clinicopathology conferences: Inflammation-induced cholestasis. *Hepatology* 1998; 28: 253–60.
33. Fink MP. Cytopathic hypoxia – Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 219–33.
34. Rosser DM, Manji M, Cooksley H, Bellingan G. Endotoxin reduces maximal oxygen consumption in hepatocytes independent of any hypoxic insult. *Intensive Care Med* 1998; 24: 725–9.
35. Kantrow SP, Taylor DE, Carraway MS, Piantadosi CA. Oxidative metabolism in rat hepatocytes and mitochondria during sepsis. *Arch Biochem Biophys* 1997; 345: 278–88.
36. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360: 219–23.

37. Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 1987; 82: 489–797.
38. Vanhorebeek J, DeVas R, Wouters PJ, DeWolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365: 5–9.
39. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–67.
40. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592–600.
41. Bankey PE, Hill S, Gelson D. Sequential insult enhances liver macrophage-signaled hepatocyte dysfunction. *J Surg Res* 1994; 57: 185–91.
42. Vincent JL, DeBacker D. Inotrope/Vasopressor support in sepsis induced organ hypoperfusion. *Sem Resp Crit Care Med* 2001; 22: 61–73.
43. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–77.
44. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Does the optimization of cardiac output by fluid loading increase splanchnic blood flow? *Brit J Anaesthesia* 2001; 86: 657–62.
45. Jacob SM, Ruokonen S, Takala J. Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002; 18: 8–13.
46. Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 31–7.
47. DeBakker D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL. Does hepatosplanchnic VO₂/DO₂ dependency exist in critically ill patients? *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1219–25.
48. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chicche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF. Effect of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1983–6.
49. Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vincent JL. Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1965–71.
50. Roukoni E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296–303.
51. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hanne-
mann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25: 399–404.
52. Malay MB, Ashton JL, Dahl K, Savage EB, Burchell SA, Ashton RC, Sciacca RR, Oliver JA, Landry DW. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1327–31.
53. Dünser MW, Hasibeder WR, Wenzel V, Schwarz S, Ulmer H, Knotzer H, Pajk W, Friesenecker BWE, Mayr AJ. Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1266–71.
54. Editorial. Sepsis associated cholestasis. *Gastroenterology* 1997; 112: 302–6.
55. Aldemir M, Geyik MF, Kökokoglu F, Büyükbayram H, Hosoglu S, Yagmur Y. Effects of ursodeoxycholic acid, glutamine and polyclonal immunoglobulins on bacterial translocation in common bile duct ligated rats. *A NZ J Surg* 2003; 73: 722–6.
56. Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159: 79–84.
57. Lorenzo-Zuniga V, Bartoli R, Planas R, Hofmann AF, Vinado B, Hagey OR, Hernandez JM, Mane J, Alvarez MA, Ausina V, Gassul MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology* 2003; 37: 551–7.
58. Shee-Chen SM, Chen HS, Ho HT, Chen WJ, Sheen CC, Eng HL. Effect of bile acid replacement on endotoxin induced tumor necrosis factor α production in obstructive jaundice. *World J Surg* 2002; 26: 448–50.
59. Delvin J, Ellis A, McPeake J, Nigel J, Wendon J, Williams R. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1997; 25: 236–42.
60. Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: Results of a prospective, randomized, double blind study. *Crit Care Med* 2000; 28: 3799–807.
61. Kakoullis S, Delude RL, Fink MP. Impaired O₂ consumption in HEP3B hepatocyte like cells incubated with cytomix (TNF + IL1 β + INF- γ): Pharmacological rescue by agents that scavenge peroxynitrite (ONOO-) or inhibit Poly- (ADP-Ribose) Polymerase (PARP). *Crit Care Med* 2003; 30: A52.
62. Kakoullis S, Tawadrous ZS, Delude RL, Fink MP. Ethylpyruvate ameliorates impaired hepatic O₂ consumption in endotoxemic mice. *Crit Care Med* 2003; 30: A10.
63. Grotz MR, van Griensven M, Stalp M, Rohde F, Bock D, Krettek C. Glycine reduces the inflammatory response and organ damage in a two hit sepsis model in rats. *Shock* 2001; 16: 116–21.
64. Yang S, Koo SJ, Chaudry IH, Wang P. Glycine attenuates hepatocellular depression during early sepsis and reduces sepsis-induced mortality. *Crit Care Med* 2001; 29: 1201–6.



OA Dr. med. Christine Kapral

Geboren 1965 in Wien. Von 1983 bis 1989 Medizinstudium in Wien. 2/1990–4/1993 Ausbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin im KH der Barmherzigen Brüder Linz. 9/1993–10/1998 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin im KH Barmherzige Brüder Linz (bis Dezember 1994 unter der Leitung von Prof. Dr. Peter Hans Clodi, seit Jänner 1995 unter Prof. Dr. Kurt Lenz). 1997 Studienaufenthalt in den USA in Dallas, Texas, Baylor University Medical Center als „GI-Research Fellow“ bei Prof. John S. Fordtran. 3/1999 Ernennung zur Oberärztin im KH der Barmherzigen Brüder Linz. 5/1999–5/2002 Ausbildung zum Zusatzfacharzt für Gastroenterologie und Hepatologie im KH der Barmherzigen Brüder Linz. Notarzt, Diplom für Ernährungsmedizin, mehrere Publikationen.

Aktuelle Tätigkeit: Leitung einer allgemeinen internen Station mit 22 Betten, stellvertretende Leitung der Endoskopie, Leitung des Ernährungsteams, Spezialambulanz für Kurzdarmsyndrom und Durchfallserkrankungen, Initiierung der Selbsthilfegruppe für Kurzdarmsyndrom und chron. Durchfälle.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR GASTROENTEROLOGISCHE UND HEPATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
