

In westlichen Industrie-Nationen wird heutzutage jeder zweite Mensch zu irgendeiner Zeit seines Lebens von einer Hirnerkrankung betroffen. Der Schlaganfall als eine Erkrankung überwiegend des fortgeschrittenen Lebensalters liefert zusammen mit den entsprechenden Begleit- und Folgekrankheiten rund zehn Prozent der Todesursachen in unserem Lande und stellt darüber hinaus den häufigsten Grund für schwere Behinderung im Erwachsenenalter dar. Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Parkinson nehmen in ihrer Häufigkeit mit der Zunahme der Lebenserwartung in der Bevölkerung stetig zu. Hirnerkrankungen von erheblicher sozioökonomischer Bedeutung, die sich durch einen frühen Krankheitsbeginn auszeichnen, stellen Schädel-Hirnverletzungen, Multiple Sklerose und Schizophrenie dar. Bei allen genannten Erkrankungen ist unser Verständnis von Ursachen und/oder Krankheitsverlauf bislang mehr oder weniger lückenhaft. Eine kausale Therapie oder gar Prophylaxe existiert nur in den wenigsten Fällen. Therapeutische Ansätze der Gegenwart müssen daher auf Schadensbegrenzung abzielen. Schadensbegrenzende, hirnfunktionsschützende Maßnahmen werden unter dem Begriff »Neuroprotektion« zusammengefasst. Sie zielen relativ unspezifisch ab auf Mechanismen der so genannten »gemeinsamen Endstrecke« und/oder das Gleichgewicht zwischen Abbau und Regeneration.

Konzept des »final common pathway« – der gemeinsamen Endstrecke

Trotz der Vielfalt der oben genannten Hirnerkrankungen im Hinblick auf die jeweils führende Symptomatik, das vornehmlich betroffene Lebensalter, den Verlauf und die Prognose finden sich bei allen eine Reihe pathophysiologischer Reaktionen, die eine

relative Uniformität der Abläufe von akuter oder protrazierter Gewebszerstörung anzeigen. Das Spektrum involvierter Mechanismen reicht von Apoptose (programmierte Zell-Selbstzerstörung), vermehrter Freisetzung

Störung/Noxe zu rasch auftretenden Funktionsdefiziten und häufig strukturellen Konsequenzen führt. Neuroprotektion kann prinzipiell einen oder mehrere Mechanismen der »gemeinsamen Endstrecke« angehen.

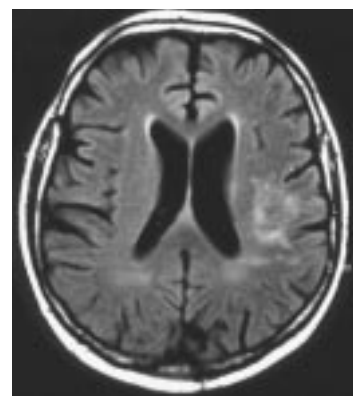
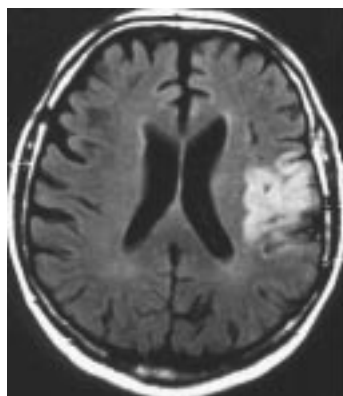
EPO: Neuroprotektion bei Hirnerkrankungen

Hannelore Ehrenreich, Anna-Leena Sirén

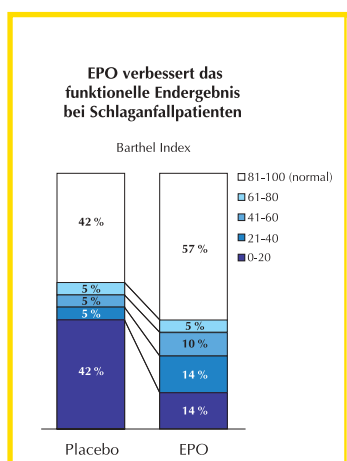
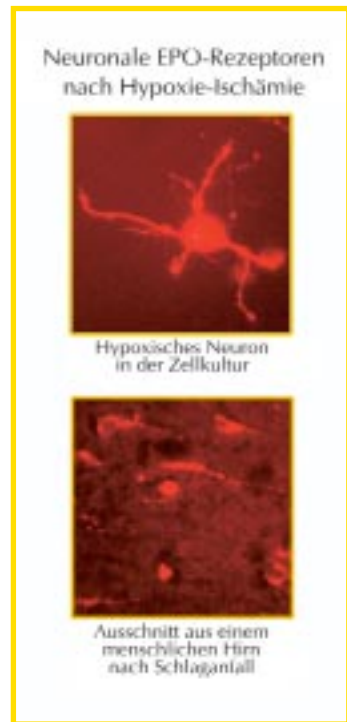
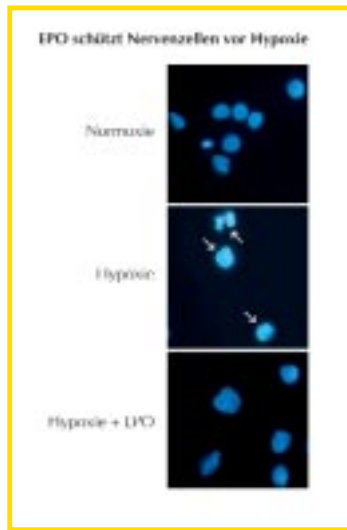
excitotoxischer Aminosäuren (vor allem von Glutamat) mit der Folge exzessiver Energieverluste, reduzierter Funktion zellerhaltender Ionenpumpensysteme, intrazellulärer Anhäufung von Kalzium, oxidativer Schädigung durch radikale Sauerstoffspezies bei reduzierter antioxidativer Kapazität des Gehirns, Entzündungsreaktionen mit Invasion und Migration von Entzündungszellen bis hin zu einer dadurch induzierten und unterhaltenen »globalen metabolischen Notlage« größerer Gewebsbezirke. In Abhängigkeit von der vorliegenden Erkrankung kann sich selbst in solchen Situationen noch ein Balancezustand einpendeln, der einen weitgehenden Funktionserhalt gewährleistet, jedoch schon bei minimaler

Konzept des »steady state« – Abbau und Regeneration

Die Erkenntnisse der letzten zwei Jahrzehnte zeigen, dass das Gehirn potenziell wie jedes andere Organ zu einer hohen Regenerationsleistung befähigt ist. Es zeigt sich, dass im gesunden erwachsenen Gehirn ein ständiger Aufbau und Abbau im Sinne eines »steady state« stattfindet, erkennbar unter anderem an der Präsenz multipotenter Vorläuferzellen, welche in funktionsfähige Nervenzellen differenzieren können. Kommt es zu Störungen in diesem »steady state«, so resultiert ein Funktionsverlust, welcher sich subtil und sukzessive einstellen kann. Bestimmte Aspekte des normalen Alterungsprozesses können als physiologische Verschie-



Magnetresonanztomografische Aufnahmen eines mit Erythropoietin (EPO) behandelten Schlaganfallpatienten. Links: Tag drei nach dem Schlaganfall, rechts: Tag achtzehn. Abbildungen: Hannelore Ehrenreich, Anna-Leena Sirén



bung dieses »steady state« von Degeneration und Regeneration zu Ungunsten der regenerativen Kapazität verstanden werden. Tritt zum physiologischen Altern eine Störung im Sinne einer degenerativen Erkrankung hinzu, so überwiegt als Nettoeffekt (aus einem auch in dieser Situation immer noch vorhandenen Nebeneinander von Auf- und Abbau) bei weitem die Degeneration. Das therapeutische Ziel neuroprotektiver Ansätze kann hier demnach (1) eine Beeinflussung von Mechanismen des Abbaus oder (2) eine Förderung des regenerativen Potenzials sein.

Therapeutische »Neuroprotektion«

Neuroprotektion kann also weitläufig definiert werden als der Versuch eines bestmöglichen Erhalts beziehungsweise Wiedererwerbs zellulärer Interaktionen im Gehirn mit dem Resultat eines maximalen Schutzes neuraler Funktionen. In diesem Sinne mag auch »physiologische Neuroprotektion« verstanden werden. Leistungsanforderung beispielsweise stellt einen »trigger« für Aufbau und Regeneration dar, treffend skizziert durch die alte Regel »use it or loose it«, wenn es um Erlernen, Üben oder Wiedererwerben von Hirnfunktionen geht. Daraus ergibt sich die Basis neuropsychologischer und physiotherapeutischer Neuroprotektion.

Pharmakotherapeutische Ansätze der Neuroprotektion im oben genannten Sinne sind bei vielen Hirnkrankheiten bislang gescheitert. Glutamatantagonisten oder Wachstumsfaktoren beispielsweise wurden als Neuroprotektiva bei Schlaganfall oder Morbus Alzheimer getestet. Diese Ansätze basierten auf ausgezeichneten Ergebnissen der präklinischen Forschung. Die Gründe für deren Scheitern sind vielfältig und erstrecken sich von Problemen in der Übertragung von Tierversuchsergebnissen auf den Menschen (Speziesunterschiede,

Dosis und Applikationsart, Timing, Eignung des verwendeten Tiermodells als Vergleich zur jeweiligen menschlichen Erkrankung) über Toxizität und Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zu einer zu hohen Heterogenität menschlicher Zielpopulationen mit Studien an zu wenig klar definierten Zielgruppen.

Erythropoietin: ein blutbildender Wachstumsfaktor im Gehirn

Mit Erythropoietin, einem Eiweißhormon, das ursprünglich in der Niere entdeckt und als blutbildender Wachstumsfaktor identifiziert wurde, liegt seit einigen Jahren ein viel versprechender Kandidat für neuroprotektive Ansätze bei menschlichen Hirnerkrankungen vor. Dieses Eiweißhormon besteht aus 165 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von etwa 30.000 Dalton. Erythropoietin bindet an spezifische Rezeptoren, die der Familie der Zytokin-Rezeptoren angehören. Obgleich seine Rolle im Rahmen der Blutbildung, vor allem der Vermehrung roter Blutkörperchen, lange bekannt ist, beginnen wir jetzt erst, mehr über seine Funktion im Gehirn zu lernen. Während Erythropoietin und sein Rezeptor im normalen adulten Gehirn nur schwach nachweisbar sind, weiß man mittlerweile, dass dieses System als Antwort auf Sauerstoffmangel (Hypoxie) oder Stoffwechselstress von Nervenzellen auch beim Erwachsenen hochreguliert wird. Es dürfte sich dabei um ein ontogenetisch frühes Schutzsystem handeln, das eine wichtige Rolle in der Embryogenese spielt und mit dem Fortschreiten der Hirnentwicklung vom Embryo zum Erwachsenen in einen weitgehenden Ruhezustand eintaucht, aus dem es nur dann erweckt wird, wenn Nervenzellen in Bedrängnis geraten. Es handelt sich also um ein körpereigenes System zum Schutz von Nervenzellen vor Degenera-

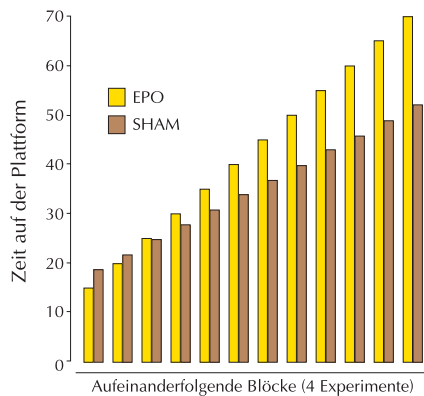
Neuroprotektion durch Erythropoietin (EPO) beim Schlaganfall: Von der Zelle zum Patienten

tion. Die Eigenschaften, die Erythropoietin dabei entfaltet, machen diesen Eiweißstoff zu einem idealen Kandidaten für pharmakotherapeutische Neuroprotektion: Es wirkt antiapoptotisch, antioxidativ, entzündungshemmend, glutamatinhibitorisch, neurotroph und angiogenetisch.

Erythropoietin als Neuroprotektivum: Von der Zelle zum Patienten

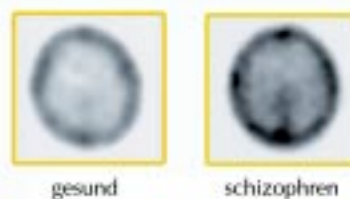
Seit etwa sieben Jahren wissen wir aus eigenen Arbeiten und aus Beiträgen anderer Autoren, dass Erythropoietin sehr effiziente neuroprotektive Eigenschaften in einem Spektrum unterschiedlicher Tiermodelle zeigt. Diese reichen von Ischämie / Hypoxie über Neurotrauma und Rückenmarksverletzungen bis hin zu entzündlichen / autoimmunologischen Erkrankungen, von Epilepsie bis Parkinson. Auf Grund dieser Erkenntnisse entschlossen wir uns bereits 1997, eine erste Neuroprotektionsstudie beim Menschen mit Erythropoietin durchzuführen. Dabei bot es sich an, mit einer Akutsituation zu beginnen und zunächst Schlaganfallpatienten zu behandeln, um das im Tierversuch exzellente neuroprotektive Wirkprofil des Hormons beim Menschen zu explorieren. Der rasche Übergang vom Tierversuch zum Mensch erschien mehr als plausibel, da es sich bei Erythropoietin um eine seit vielen Jahren millionenfach in den Indikationen Blutarmut in Folge von Nierenversagen, Tumoranämie oder Gewinnung von Blutkonserven aus Eigenblut in der Klinik eingesetzte, bestens verträgliche Substanz handelt. Es gelang uns, mit dem Einsatz von Erythropoietin in einer klinischen Studie an Patienten die weltweit erste erfolgreiche neuroprotektive Behandlung bei Schlaganfall durchzuführen. Die »Göttinger EPO-Schlaganfallstudie«, eine Pilotstudie vor der Zulassung für den klinischen Einsatz (»proof-of-

EPO verbessert bei jungen Ratten die Leistung im Morris Watermaze (Gedächtnistest)



Neuronale EPO-Rezeptoren im Gehirn eines schizophrenen Patienten

EPO gelangt nach intravenöser Gabe ins Gehirn (SPECT-Untersuchung an gesunden und schizophrenen jungen Männern)



Neuroprotektion durch Erythropoietin (EPO) bei Schizophrenie: Von der Zelle zum Patienten

concept«), wurde nach nahezu experimentellen Bedingungen konzipiert (»human rat study«).

Unser Ziel war es, bei dieser klinischen Studie eine Aussagekraft vergleichbar derjenigen bei Tierexperimenten zu erreichen. Die meisten Feldstudien am Menschen haben den Nachteil, dass eine zu große Variabilität und Inhomogenität der Population in Kauf genommen wird und dadurch die Ergebnisse oftmals unbefriedigend sind. Die an solch heterogenen Populationen gewonnenen retrospektiven »post hoc« Auswertungen wiederum haben nicht den gleichen Gültigkeitsgrad wie entsprechend klar definierte prospektive Ansätze.

Die Göttinger EPO-Schlaganfallstudie: Beispiel für Neuroprotektion bei einer akuten Erkrankung

Zwei Kriterien unseres Studiendesigns sind bislang einzigartig

für klinische Schlaganfallstudien:

1. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Schlaganfall im Gebiet der mittleren Hirnarterie erlitten hatten (Media-Ischämie), um die Vergleichbarkeit der klinischen und bildgebenden Befunde zu optimieren.
2. Es wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen in der Akutsituation mittels Magnetresonanztomografie eine klare Diagnosestellung vorgenommen werden konnte.

Durch diese strengen Einschlussvorgaben konnten in den Jahren 1998 bis 2001 von insgesamt rund 500 für die Studienteilnahme evaluierten Patienten letztlich nur 53 eingeschlossen werden. Die EPO-Schlaganfallstudie gliederte sich in zwei aufeinander folgende Teile, eine Sicherheitsstudie und eine Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Erythropoietin. In die Sicherheitsstudie

wurden 13, in die Doppelblindstudie 40 Patienten eingeschlossen.

Aus der Sicherheitsstudie ergaben sich keine unerwünschten Nebenwirkungen. Die Konzentration von Erythropoietin innerhalb der Hirnflüssigkeit stieg nach intravenöser Erythropoietingabe auf das 60 bis 100fache im Vergleich zu Kontrollpersonen an. Damit zeigte sich, dass Erythropoietin trotz seines hohen Molekulargewichts in der Lage ist, zumindest bei Schlaganfall in nennenswertem Umfang ins Gehirn zu gelangen, also die in dieser Situation bekanntlich kompromittierte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermag. Die Wirksamkeitsstudie ergab, dass Patienten, welche mit Erythropoietin behandelt wurden, gegenüber den Placebo behandelten Patienten deutlich besser abschnitten: Sie hatten (1) eine geringer ausgeprägte neurologische Symptomatik schon im Verlauf, (2) ein besseres Endergebnis im Hinblick auf die Restitution von Hirnfunktionen, (3) in der Bildgebung kleinere Schädigungsareale im Gehirn und (4) niedrigere Spiegel zirkulierender Schadensmarker im Blut.

Die Tatsache, dass mit einer rein neuroprotektiven Studie ein so positiver Effekt bei Schlaganfall erzielt werden konnte, ist überaus ermutigend. In der Zukunft soll die Erythropoietintherapie jedoch nicht die so genannte Lysetherapie ersetzen, die als einzige zur Akutbehandlung des Schlaganfalls zugelassen ist und darauf abzielt, Gefäß verschließende Blutgerinnsel mittels rTPA (rekombinantem Tissue Plasminogen Aktivator) aufzulösen, sondern soll komplementär dazu, das heißt in Kombination mit Lyse oder alternativ für Patienten, für die die Lysetherapie nicht möglich ist, zur Anwendung kommen. Eine Lysetherapie eignet sich nämlich auf Grund der häufigen und ersten Nebenwirkungen nur für circa fünf Prozent aller Schlaganfallpatienten. Dahingegen wird Ery-

thropoietin später bei einem Notfall gefahrlos bereits beim Transport in die Klinik, also im Notarztwagen, einsetzbar sein. Derzeit läuft in Deutschland die weltweit erste auf dieser Pilotstudie basierende Multicenter-Studie mit Erythropoietin bei Schlaganfall. An dieser Studie nehmen neben der Neurologischen Universitätsklinik Göttingen auch Bremen, Aachen und Berlin teil.

Erythropoietin bei Schizophrenie: Ein Beispiel für Neuroprotektion bei einer chronischen Krankheit

Neuroprotektion ist ein völlig neuer Ansatz in der Behandlung der Schizophrenie. Neben Anomalien in der Hirnentwicklung wird das kontinuierliche Abläufen neurodegenerativer Prozesse pathogenetisch bei dieser Erkrankung immer mehr evident. Dennoch sind die molekularen und zellulären Mechanismen, welche an der Pathogenese der schizophrenen Psychose beteiligt sind, bislang nur wenig klar. Existierende Tiermodelle der Schizophrenie können lediglich Teilaspekte der menschlichen Erkrankung abbilden, so dass viel versprechende neue Konzepte direkt in die Klinik eingeführt werden sollten, insbesondere dann, wenn es sich um die Applikation gut verträglicher Substanzen handelt. Wir wissen, dass es während der frühen Episoden der schizophrenen Psychose zu einer dramatischen Verschlechterung der kognitiven Leistung kommt. Schon Emil Kraepelin (berühmter deutscher Psychiater, 1856 bis 1926) sprach von einer »*Dementia praecox*«. Die herkömmliche Neuroleptika-Therapie zielt ab auf die Koupierung psychotischer Symptome, ohne dass davon der Ablauf neurodegenerativer Vorgänge beeinflusst würde. Aus diesem Grund erschien uns Erythropoietin als eine Substanz mit hohem neuroprotektiven Potenzial geeignet, das Konzept der Neuroprotektion

schizophrener Erkrankungen erstmals zu untersuchen. Dazu mussten vier Schlüsselfragen geklärt werden: (1) Kann Erythropoietin bei intakter Blut-Hirn-Schranke nach intravenöser Applikation ins Gehirn gelangen? (2) Findet man Erythropoietin-Rezeptoren in den Hirnen schizophrener Patienten? (3) Ist chronische Erythropoietingabe sicher in dieser Indikation? (4) Kann damit gerechnet werden, dass Erythropoietinbehandlung kognitive Funktionen bei schizophrenen Menschen verbessert? In Vorbereitung der geplanten Behandlungsstudie, welche derzeit in acht Zentren in Deutschland startet (Göttingen, Kiel, Marburg, Hannover, Bonn, Köln, Homburg und München) gelang es uns, diese vier Fragen mit »ja« zu beantworten. Erste Ergebnisse der Multicenter-Studie werden voraussichtlich Ende dieses Jahres vorliegen.

Fazit und Ausblick

Mit Erythropoietin liegt erstmals ein erfolgreicher und sicherer Weg zur pharmakologischen Neuroprotektion bei menschlichen Hirnerkrankungen vor. Dieser Weg muss weiterverfolgt, verbessert und ausgebaut werden. Geplant sind demnächst eine Kombination von EPO/EPO-Analogen mit anderen neuroprotektiven Substanzen sowie mit neuropsychologischen und physiotherapeutischen Maßnahmen. Therapeutische Neuroprotektion bei weiteren Krankheiten (zum Beispiel Schädel-Hirn-Trauma, Parkinson, Multiple Sklerose) steht dabei ebenso auf dem Programm wie der prophylaktische Einsatz neuroprotektiver Strategien bei Hochrisikogruppen (zum Beispiel Schädelbestrahlung oder Chemotherapie). ◀

Weitere Informationen sind im Internet unter den Adressen www.EPO-study.de und www.neuroprotection-schizophrenia.de zu finden.

Literatur:

Bernaudin, M.; Marti, H. H.; Roussel, S.; Divoux, D.; Nouvelot, A.; MacKenzie, E. T.; Petit, E. (1999): A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19: 643-651.

Brines, M. L.; Ghezzi, P.; Keenan, S.; Agnello, D.; de Lanerolle, N. C.; Cerami, C.; Itri, L. M.; Cerami, A. (2000): From the cover: erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 10526-10531.

Ehrenreich, H.; Sirén, A.-L. (2001): Special issue-editorial: Neuroprotection - what does it mean? - What means do we have? *Eur. Arch. Psychiat. & Clin. Neurosci.* 251: 149-151.

Ehrenreich, H.; Hasselblatt, M.; Dembowski, C.; Cepek, L.; Lewczuk, P.; Stiefel, M.; Rustenbeck, H.-H.; Breiter, N.; Jacob, S.; Knerlich, F.; Bohn, M.; Poser, W.; Rütther, E.; Kochen, M.; Gefeller, O.; Gleiter, C.; Wessel, T.C.; De Ryck, M.; Itri, L.; Prange, H.; Cerami, A.; Brines, M.; Sirén, A.-L. (2002): Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol. Med.* 8: 495-505.

Ehrenreich, H.; Degner, D.; Meller, J.; Brines, M.; Béhé, M.; Hasselblatt, M.; Falkai, P.; Knerlich, F.; Jacob, S.; Maier, W.; Rütther, E.; Cerami, A.; Sirén, A.-L.; Becker, W. Erythropoietin: A candidate compound for neuroprotection in schizophrenia. *Mol. Psychiat.* (in press).

Jelkmann, W. (1992): Erythropoietin: Structure, Control of Production and Function. *Physiol. Rev.* 72: 449-489.

Lewczuk, P.; Hasselblatt, M.; Kamrowski-Kruck, H.; Heyer, A.; Unzicker, C.; Sirén, A. L.; Ehrenreich, H. (2000): Survival of hippocampal neurons in culture upon hypoxia: effect of erythropoietin. *Neuroreport* 11: 3485-3488.

Sakanaka, M.; Wen, T. C.; Matsuda, S.; Masuda, S.; Morishita, E.; Nagao, M.; Sasaki, R. (1998): In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95: 4635-4640.

Sirén, A.-L.; Ehrenreich, H. (2001): Erythropoietin - a novel concept of neuroprotection. *Eur. Arch. Psychiat. & Clin. Neurosci.* 251: 179-184.

Sirén, A.-L.; Knerlich, F.; Poser, W.; Gleiter, C.; Brück, W.; Ehrenreich, H. (2001): Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain. *Acta Neuropathol.* 101: 271-276.

Sirén, A.-L.; Fratelli, M.; Brines, M. L.; Goemans, C.; Casagrande, S.; Lewczuk, P.; Keenan, S.; Gleiter, C.; Pasquali, C.; Capobianco, A.; Mennini, T.; Heumann, R.; Cerami, A.; Ehrenreich, H.; Ghezzi, P. (2001): Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98: 4044-4049.

Every other person in the Western industrial world will suffer from a brain disease at some point in their lives. Stroke together with a wide spectrum of neuropsychiatric illnesses such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, traumatic head injury and schizophrenia all lead to severe disability. However, targeted effective therapies for treatment of these diseases are lacking. Even more frustrating is the fact that we do not yet clearly understand the basic mechanisms underlying the disease process in these conditions. This review presents a novel neuroprotective concept for treatment of brain disease: Erythropoietin

(EPO). The approach is based on the hypothesis of a loss of neuronal function via a final common deleterious pathway. EPO is a natural protein-hormone produced by the body that has been used for treatment of anemia for more than a decade. The neuroprotective approach using EPO in brain disease opens a totally new frontier. The »Göttingen EPO-stroke study« represents the first effective use of a neuroprotective therapy in an acute brain disease while the experimental EPO therapy to combat cognitive decline in patients with schizophrenia will be introduced as an example of a neuroprotective strategy for a chronic brain disease.



Prof. Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich, Jahrgang 1955, studierte Veterinärmedizin und Medizin in Hannover und München. Sie hatte eine Reihe von Stipendien mit längeren Auslandsaufenthalten in den USA, England und den Philippinen. Sie ist Professor für Neurologie und Psychiatrie und leitet am Göttinger Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin die Arbeitsgruppe Klinische Neurowissenschaften. In den vergangenen sieben Jahren war sie als Oberärztin in den Kliniken für Neurologie und Psychiatrie des Universitätsklinikums Göttingen tätig. Seit über 15 Jahren forscht sie zur Neuroprotektion bei neuropsychiatrischen Erkrankungen »von der Zelle zum Patienten« im Sinne einer »translational medicine«. Prof. Ehrenreich war von 2000 bis 2002 Vizepräsidentin der Georg-August-Universität Göttingen.



Privatdozentin Dr. Anna-Leena Sirén, Jahrgang 1955, studierte Medizin in Oulu (Finnland). Bevor sie 1996 nach Göttingen kam, hatte sie eine Position als »Research Professor of Neurology and Neuroscience« an der Uniformed Services University in Maryland (USA) inne. Sie ist stellvertretende Leiterin der Arbeitsgruppe Klinische Neurowissenschaften am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin und lehrt am Universitätsklinikum Göttingen. Ihr wissenschaftliches Hauptinteresse gilt der Neuroprotektion. Sie habilitierte sich 1999 in Göttingen im Fach Experimentelle Neurowissenschaften.

Klinik Prof. Kahle

Leiter: Dr. med. Kahle
51069 KÖLN
 Bergisch Gladbacher Str. 1302

Telefon
0221 - 68 1016

Abhängigkeiten
Depressionen
Angst

Entziehungen - 28 Tage -