Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Statine in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults

Bodlaj G

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2002; 9 (7-8), 325-327

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft

Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care

In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Statine in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults

G. Bodlaj

Kurzfassung: Neuere Studien zeigen, daß Statine nicht nur das KHK-Risiko, sondern auch das Risiko eines ischämischen zerebralen Insults bei KHK-Patienten vermindern, unabhängig davon, ob die Cholesterinspiegel erhöht sind oder nicht. Neben ihren lipidsenkenden Eigenschaften vermindern Statine entzündliche, proliferative und thrombogene Prozesse in der Plaque und vermindern die endotheliale Dysfunktion und Thrombozytenaktivierung, die mit der Hypercholesterinämie assoziiert ist.

Weitere klinische Studien sind erforderlich, um den Nutzen einer Statintherapie bei Insultpatienten ohne KHK und ihre Bedeutung in der Primärprävention zu untersuchen.

Abstract: Statins in prevention of stroke. Recent trials indicate that treatment with statins reduces not only the risk of coronary artery disease, but also the risk of stroke in patients with a history of coronary artery disease both with and without elevations of serum cholesterol. Beyond their effects on lowering cholesterol, statins reduce inflammatory, proliferative and thrombogenic processes in plaque and reverse the endothelial dysfunction and platelet activation accompanying hypercholesterolaemia.

Further clinical trials are required to evaluate the benefits of statin therapy in patients with cerebrovascular disease but who have no prior history of coronary artery disease and to investigate their role in primary prevention in patients with a high risk for the development of stroke. **J Kardiol 2002; 9: 325–7.**

■ Einleitung

Die Rolle der Hypercholesterinämie als wichtiger Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit ist seit langem unbestritten. Eine Senkung des Cholesterinspiegels führt gleichzeitig zu einer Senkung der koronaren Ereignisrate [1]. Weit weniger klar war der Einfluß von Fettstoffwechselstörungen auf die Häufigkeit ischämischer zerebraler Insulte, die 80 % der Schlaganfälle ausmachen. Zahlreiche Studien ergaben keinen Zusammenhang mit erhöhten Cholesterinwerten. Die Autoren des Multiple Risk Factor Intervention Trials, in dem 707 Schlaganfälle bei 350.977 Personen in 12 Jahren untersucht wurden, erklärten diese negative Korrelation mit einer Abnahme der ischämischen zerebralen Insulte bei gleichzeitiger Zunahme von hämorrhagischen Ereignissen [2]. Eine der größten Metaanalysen, in der 13.000 Schlaganfälle bei 450.000 Personen untersucht wurden, zeigte wiederum keine Assoziation zwischen Cholesterin und Ereignis [3].

Der Grund für die fehlende Korrelation zwischen Hypercholesterinämie und Schlaganfall in früheren Studien war, daß Personen eingeschlossen wurden, die noch kein koronares oder zerebrales Ereignis gehabt hatten und mit lipidsenkenden Maßnahmen vor der Statinära behandelt wurden.

■ Klinische und experimentelle Ergebnisse

Die Scandinavian Simvastatin Survival-Study (4S), die den Effekt von 20 bis 40 mg Simvastatin pro Tag bei Patienten mit bekannter KHK untersuchte, zeigte in einer Nebenanalyse, daß dieses Statin die Häufigkeit ischämischer zerebraler Insulte deutlich vermindern konnte [4]. In der Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE) führten 40 mg Pravastatin pro Tag ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der Insultrate bei KHK-Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinspiegeln [5], und die West of Scotland Primary Prevention Study (WOSCOPS), die das Insultrisiko bei Männern mit Hypercholesterinämie untersuchte, ergab eine nichtsignifikante 11%ige Ereignisreduktion, ebenfalls mit Pravastatin [6].

Korrespondenzadresse: Dr. med. Gerd Bodlaj, AKH Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstr. 9

Der Nutzen einer Statintherapie in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults wird von 2 Metaanalysen untermauert, die zeigten, daß Statine das Insultrisiko um bis zu 30 % senken können [7, 8].

Die ACAPS-Studie ergab eine Verlangsamung oder sogar Rückbildung der Intima-Media-Verdickung der Karotiden bei Patienten, die mit Lovastatin über 3 Jahre behandelt wurden [9]; ähnliche Ergebnisse gibt es für Pravastatin (PLAC-II- und LIPID-Studie) [10, 11].

Da der protektive Effekt jedoch wesentlich früher eintrat, als durch die Lipidsenkung zu erwarten gewesen wäre, lag die Vermutung nahe, daß Statine neben ihrer cholesterinsenkenden Wirkung noch andere Effekte haben [12]. Diese Vermutung wurde durch koronarangiographische Untersuchungen, in denen eine nur geringe Plaqueregression bei deutlicher klinischer Prognoseverbesserung beobachtet wurde, bestärkt.

Die Atorvastatin Versus Revascularization Treatment-Study (AVERT) zeigte bereits nach 18 Monaten eine 36%ige Risikoreduktion für ischämische Ereignisse bei KHK-Patienten, die mit 80 mg Atorvastatin pro Tag behandelt wurden, verglichen mit KHK-Patienten, die nur einer Angioplastie unterzogen wurden [13].

Man kann prinzipiell 2 Arten von Statineffekten unterscheiden:

1. Cholesterinsenkung und damit verbundene Effekte
2. Pleiotrope Effekte

Statine führen zu einer Verminderung des Cholesteringehaltes und der Anzahl von Schaumzellen in der Plaque durch geringere Ablagerung und vermehrtem Efflux. Diese Veränderungen bewirken eine Stabilisierung und vermindern das Risiko einer Plaqueruptur [14].

Weiters konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt werden, daß Pravastatin die Cholesterinsynthese in Makrophagen direkt beeinflußt und deren Aktivität hemmt [15]. Eine Verminderung der Makrophagenaktivität führt ebenfalls zur Plaquestabilisierung, da Makrophagen Metalloproteinasen produzieren (Kollagenase, Gelatinase und Stromelysin), die Teile der fibrösen Plaquekappe auflösen können und so die Rupturgefahr erhöhen [16]. Fluvastatin hemmt die Freisetzung des Tissue Factor aus kultivierten Makrophagen, was zur Verminderung thrombotischer Ereignisse beitragen könnte [17].

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Statine hemmen auch die Proliferation von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und vermindern die Synthese von Intermediärprodukten im Cholesterinstoffwechsel, wie den Isoprenoiden, die eine Rolle bei der Zellproliferation spielen [18, 19].

Weiters haben Statine eine immunmodulierende Wirkung und können die Regulation der DNA-Transkription verändern wie auch die Zytotoxizität natürlicher Killerzellen und die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität [20]. Es wird vermutet, daß diese immunologischen Mechanismen in der Atherogenese eine zentrale Rolle spielen und Statine so der lokalen Entzündung in der Gefäßwand entgegenwirken.

Vom Endothel produzierte vasoaktive Substanzen haben einen großen Einfluß auf den Tonus der Hirngefäße. NO wird vom Endothel gebildet und vermittelt die endothelabhängige Vasodilatation. Diese ist bei Patienten mit Atherosklerose und Hypercholesterinämie verändert [21]. LDL wird in vaskulären Endothelzellen zu oxLDL oxidiert und verursacht eine Dysfunktion des Endothels durch Störung der NO-Funktion [22]. Dies wiederum begünstigt Thrombozytenadhäsion, Makrophagenmigration, Vasokonstriktion und Leukozytenadhäsion.

Einige Studien haben gezeigt, daß sich diese endotheliale Dysfunktion unter Therapie mit Statinen rückbildet [23–25].

Da Thrombozyten eine große Rolle sowohl in der Atheroskleroseentstehung als auch in der Thrombosebildung spielen, wurde ihre Bedeutung in der Pathogenese des ischämischen zerebralen Insults in mehreren Studien untersucht. Es fanden sich eine erhöhte Aggregationsneigung, eine Zunahme des Durchschnittsvolumens und eine Verminderung der Thrombozytenzahl in der akuten und subakuten Phase der zerebralen Ischämie [26, 27]. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie ist die Aggregationsneigung auf bestimmte Reize ebenfalls erhöht [28], eine cholesterinsenkende Therapie führt aber zu deren Verminderung. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß Lovastatin die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation bei Patienten mit einer Typ-IIa-Hypercholesterinämie reduziert [29]. Die Mechanismen, die dazu führen, daß Statine die Plättchenaggregationsneigung vermindern, sind noch nicht ganz geklärt. Man nimmt an, daß dieser Effekt auf eine verminderte Thromboxanproduktion und eine Normalisierung der beim Hypercholesterinämiepatienten erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration in den Thrombozyten zurückzuführen ist [30, 31].

Neben diesen plättchenassoziierten Effekten entfalten Statine aber auch antithrombotische Wirkungen in der plasmatischen Gerinnung. So können sie zu einer Reduktion der bei der Hypercholesterinämie erhöhten Fibrinogen-, Thrombin-Antithrombin-III-Komplex-, Fibrinopeptid A-, Thrombomodulin- und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Spiegel führen [32–35]. All diese prothrombotischen Veränderungen scheinen auch beim ischämischen zerebralen Insult eine zentrale Rolle zu spielen.

■ Konklusion

Trotz zahlreicher älterer Studien, die keinen Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und ischämischen Insulten herstellen konnten, ist mittlerweile unbestritten, daß die Hypercholesterinämie ein wichtiger Risikofaktor ist. Allein die Tatsache, daß viele ischämische Schlaganfälle durch Thromboembolien hervorgerufen werden, die ihren Ursprung außerhalb des Gehirns haben, meist in den Karotiden [36], dem Aortenbogen [37] oder dem Herz [38], wo Fettstoffwechselstörungen ein wichtiger Atheroskleroserisikofaktor sind, zeigt die Bedeutung der Hypercholesterinämie in der Pathogenese des ischämischen Insults.

Der Einsatz von Statinen kann das Risiko eines ischämischen zerebralen Insults bei Gefäßpatienten um bis zu 30 % vermindern, wobei neben der Cholesterinsenkung den pleiotropen Effekten eine besondere Bedeutung zukommt.

Doch welches Statin bringt in welcher Dosierung den größten Nutzen? Und welchen Effekt haben Statine bei Personen ohne KHK? Die Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels-Studie (SPARCL) ist eine placebokontrollierte, prospektive Doppelblindstudie, die derzeit den Nutzen einer Therapie mit 80 mg Atorvastatin pro Tag bei 4200 Insultpatienten ohne KHK untersucht. Weiters ist derzeit die Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study im Laufen, in die auch 2706 Insultpatienten ohne KHK eingeschlossen sind. Diese Studie untersucht den Nutzen von 40 mg Simvastatin pro Tag versus Placebo.

Weitere Studien müssen klären, ob Statine bei Hochrisiko-Patienten nicht bereits in der Primärprävention eingesetzt werden sollten.

Literatur

1. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 1995; 332: 512–21.

2. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six year mortality from stroke in 350.977 men screened for the Multiple Risk Factor Interventional Trial. N Engl J Med 1989; 320: 904–10.

3. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective studies. Lancet 1995; 346: 1647–53.

4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.

5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.

6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301–7.

7. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AHM, Westendorp RGJ. Stroke, statins and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebocontrolled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997; 28: 946–50.

8. Crouse JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. Arch Intern Med 1997; 157: 1305–10.

9. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Circulation 1994; 90: 1679–87.

10. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). Am J Cardiol 1995; 75: 455–9.

11. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J, White H. Effect of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. Circulation 1998; 97: 1784–90.

12. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1996; 348: 1079–82.

13. Pitt B, Waters D, Brown VW, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease: Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 70–6.

14. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993; 87: 1781–91.

15. Keidar S, Aviram M, Maor I, Oiknine J, Brook JG. Pravastatin inhibits cellular cholesterol synthesis and increases low density lipoprotein receptor activity in macrophages: in vitro and in vivo studies. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 513–9.

16. Galis Z, Sukhova G, Lark M, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaque. J Clin Invest 1994; 94: 2493–503.

17. Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 265–72.

18. Rogler G, Lackner KJ, Schmitz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro. Am J Cardiol 1995; 76: 114A–116A.

19. Munro E, Patel M, Chan P, Betteridge L, Clunn G, Gallagher K, Hughes A, Schachter M, Wolfe J, Sever P. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis. Eur J Clin Invest 1994; 24: 766–72.

20. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV, Pross HF. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. J Clin Immunol 1993; 13: 439–44.

21. Harrison DG, Freiman PC, Armstrong ML, Marcus ML, Heistad DD. Alterations in vascular reactivity in atherosclerosis. Circ Res 1987; 61: 1174–80.

22. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. J Biol Chem 1995; 270: 319–24.

23. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. Circulation 1994; 89: 2519–24.

24. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1995; 332: 481–7.

25. O´Discroll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. Circulation 1997; 95: 1126–31.

26. Dougherty JH, Levy DE, Weksler BB. Platelet activation in acute cerebral ischemia: serial measurements of platelet function in cerebrovascular disease. Lancet 1977; 309: 821–4.

27. O´Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. Stroke 1995; 26: 995–9.

28. Badimon JJ, Badimon L, Turitto VT, Fuster V. Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels: in vivo study in the rabbit model. Arterioscler Thromb 1991; 11: 395–402.

29. Mayer J, Eller T, Brauer P, Solleder EM, Schafer RM, Keller F, Kochsiek K. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. Ann Hematol 1992; 64: 196–201.

30. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, La Placa FP, Patrono C. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia: Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 247–51.

31. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca++ and membrane dynamics in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 759–64.

32. Wada H, Mori Y, Kaneko T, Wakita Y, Nakase T, Minamikawa K, Ohiwa M, Tamaki S, Tanigawa M, Kageyama S, Deguchi K, Nakano T, Shirakawa S, Suzuki K. Elevated plasma levels of vascular endothelial cell markers in patients with hypercholesterolemia. Am J Hematol 1993; 44: 112–6.

33. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. Ann Intern Med 1992; 117: 371–5.

34. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor-1 in stroke patients. Stroke 1996; 27: 1066–71.

35. Altes A, Abellan MT, Mateo J, Avila A, Marti-Vilalta JL, Fontcuberta J. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke: a study of 86 patients. Acta Haematol 1995; 94: 10–5.

36. Autret A, Saudeau D, Bertrand P, Pourcelot L, Marchal C, De Boisvilliers S. Stroke risk in patients with carotid stenosis. Lancet 1987; 329: 888–9.

37. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. N Engl J Med 1994; 331: 1474–9.

38. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. Lancet 1992; 339: 589–94.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**