

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

Herz-Lungen-Interaktion bei COPD: eine Übersicht der kardiopulmonalen Pathophysiologie // Cardiopulmonary interactions in COPD – review of cardiopulmonary pathophysiology

Urban M

Journal für Pneumologie 2019; 7 (1), 12-15

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

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 Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. 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 Pneumologie

- ✓ 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.

Herz-Lungen-Interaktion bei COPD: eine Übersicht der kardiopulmonalen Pathophysiologie

M. Urban

Kurzfassung: Herzkreislaferkrankungen wie koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz zählen zu den häufigsten Komorbiditäten der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Sie beeinflussen maßgeblich sowohl Krankheitslast als auch individuelle Prognose des COPD-Patienten. Die potenziellen Mechanismen der kardiopulmonalen Interaktion in der COPD überschneiden sich auf molekularer, genetischer und vor allem atemmechanischer Ebene. Der aktuelle Wissenstand wird im vorliegenden Artikel zusammengefasst und beleuchtet systemische Inflammation, beschleunigte Gewebsalterung und die mechanischen Auswirkungen pulmonaler Überblähung auf linkes und rechtes Herz als relevanteste Mechanismen. Potenzielle therapeutische Implikationen umfassen systematisches Screening nach und Behandlung von kardiovaskulären Begleit-

erkrankungen wie auch eine Upstream-Therapie anhand anti-inflammatorischer Medikamente oder eine pharmakologische sowie interventionelle Behandlung der dynamischen Überblähung von Patienten mit COPD.

Schlüsselwörter: COPD, kardiovaskuläre Komorbiditäten, kardiopulmonale Interaktion, systemische Inflammation, dynamische Überblähung

Abstract: Cardiopulmonary interactions in COPD – review of cardiopulmonary pathophysiology. Cardiovascular disease like coronary artery disease and chronic heart failure are amongst the most frequent comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. They substantially effect the individual burden

of disease as well as prognosis of patients with COPD. Potential mechanisms of cardiopulmonary interaction in COPD cover molecular, genetic and mechanic processes. The current knowledge in the field is summarized in the current article and focuses on systemic inflammation, accelerated aging and mechanic effects of pulmonary hyperinflation on the left and right heart. Potential therapeutic implications comprise a thorough screening for – and treatment of cardiovascular comorbidities besides upstream therapy by means of anti-inflammatory medication as well as pharmacologic or bronchoscopic reduction of hyperinflation in COPD. **J Pneumologie 2019; 7 (1): 12–5.**

Keywords: COPD, cardiovascular comorbidities, cardiopulmonary interactions, systemic inflammation, dynamic hyperinflation

■ Einleitung

COPD und kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten nicht-übertragbaren Erkrankungen weltweit [1]. In puncto subjektiver Krankheitslast sowie sozioökonomischer Auswirkungen haben beide Krankheitsbilder höchste Relevanz in der westlichen Welt [2]. Nicht zuletzt stehen sowohl die COPD als auch kardiovaskuläre Erkrankungen an vorderster Stelle im Ranking der globalen Killer [3]. In der longitudinalen Entwicklung globaler Mortalitätstrends zeigt sich jedoch, dass die kardiovaskuläre Mortalität in den letzten drei Jahrzehnten kontinuierlich sinkt, während die der COPD rapide ansteigt [4]. Bemerkenswert ist hierbei, dass die krankheitsspezifische Mortalität der COPD, nebst respiratorischem Versagen, vor allem in moderaten Erkrankungsstadien vornehmlich durch kardiovaskuläre Ereignisse bedingt wird [5]. Unabhängig vom Krankheitsstadium findet sich bei COPD-Patienten aller Schweregrade ein überproportional häufiges Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Vice versa ist die COPD auch deutlich häufiger als Begleiterkrankung kardiologischer Krankheitsentitäten zu finden [6]. Dieses Zusammenspiel ist laut einer Vielzahl von Studien unabhängig von gemeinsamen Risikofaktoren wie zum Beispiel dem Rauchen. Daher widmet sich der vorliegende Artikel eingehend dem aktuellen Wissensstand von Ätiologie, pathophysiologischen Mechanismen und klinischen Konsequenzen im Zusammenspiel von Herz und Lunge bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

■ Pathophysiologie der COPD

Der unbestritten wichtigste Risikofaktor in der Entstehung der COPD ist der inhalative Zigarettenrauch. Das Risiko, eine COPD zu entwickeln, korreliert mit der Zahl der gerauchten Zigaretten. Außerdem ist bei bereits manifester COPD das fortwährende Rauchen mit beschleunigtem Verlust an Lungenfunktion und rascherem Versterben vergesellschaftet [7]. Darüber hinaus ist auch die Exposition gegenüber Umweltschadstoffen und industrieller Luftverschmutzung mit einem erhöhten Risiko einer irreversiblen Atemflusslimitation im Sinne einer COPD assoziiert. Die Atemflusslimitation, die spirometrisch ermittelt das pathognomonische Charakteristikum der COPD darstellt, resultiert einerseits aus einer chronischen Bronchitis, andererseits aus einem Lungenemphysem.

Die chronische Bronchitis entsteht als Folge einer Entzündungsreaktion. Als physiologische Antwort auf inhalative Noxen wird in den Atemwegen eine lokale Inflammation in Gang gesetzt. Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition zur COPD fällt diese inflammatorische Antwort überschießend aus. Sie umfasst die bronchiale Akkumulation von Entzündungszellen (v. a. Makrophagen, Neutrophile und T-Lymphozyten), welche eine breite Kaskade an inflammatorischen Zytokinen freisetzen [8]. Hierüber entsteht eine Bronchialwandverdickung und schließlich ein fibrotischer Umbau der kleinen Atemwege, welche eine wichtige Determinante der Atemflusslimitation darstellt.

Die zweite pathogenetische Kenngröße der Atemflusslimitation ist die Entwicklung eines Lungenemphysems. Als Entstehungsmechanismus für letzteres wird ein Ungleichgewicht zwischen gewebsdegradierenden Proteasen und gewebsprotektiven Antiproteasen erachtet. Die oben angeführte lokale Inflammation propagiert den enzymatischen Abbau des Lungenparenchyms einerseits und den Verlust an elastischen

Eingelangt am 28.02.2019, angenommen am 28.02.2019

Aus der 1. Internen Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. Matthias Urban, PhD, 1. Interne Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, A-1140 Wien, Baumgartner Höhe 1, E-mail: matthias.urban@wienkav.at

Fasern andererseits [1]. Hierüber trägt das Emphysem durch einen Verlust an elastischen Rückstellkräften wiederum zur Entwicklung der Atemflusslimitation bei. Bei ausgeprägtem emphysematösen Umbau von Lungenparenchym und Bronchien kann die eingeatmete Luft nicht mehr vollständig ausgeatmet werden und es wird eine pulmonale Überblähung begünstigt, welche sowohl die individuelle Krankheitslast als auch die Prognose stark beeinflusst.

■ Prävalenz und Stellenwert kardiovaskulärer Komorbiditäten der COPD

Laut groß angelegten Beobachtungsstudien zeigen sowohl koronare Herzerkrankung als auch die Herzinsuffizienz eine deutlich höhere Prävalenz bei COPD-Patienten im Vergleich zu nicht Erkrankten [9]. Des Weiteren ist aufgrund des teils sehr ähnlichen Erscheinungsbildes von COPD und kardiovaskulären Erkrankungen von einer hohen Dunkelziffer auszugehen. Somit überrascht es nicht, dass laut aktuellen Erhebungen doppelt so häufig Zeichen eines undiagnostizierten Myokardinfarktes im EKG von COPD-Patienten gefunden wurden, als bei lungengesunden Vergleichspersonen [10]. Ähnliches gilt für die Herzinsuffizienz, die in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von unter 5 % ausweist. Bei Patienten mit COPD wird die Häufigkeit der Herzinsuffizienz hingegen auf 10–20 % beziffert [11].

Abgesehen von der begleitenden Morbidität haben kardiovaskuläre Erkrankungen auch einen massiven Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit COPD. Basierend auf lungenfunktionell erhobenen Daten konnte gezeigt werden, dass bei zunehmender Obstruktion mit einem FEV1-Abfall um 10 % die Anzahl tödlicher kardiovaskulärer Events um 20–30 % ansteigt [12]. Die Kombination aus KHK und COPD erhöht nachweislich die Spitalmortalität von 12 auf 20 % im Vergleich zu alleiniger KHK [9]. Somit ist auch nicht verwunderlich, dass laut aktuell verfügbarer Evidenz etwa ein Drittel der COPD-Patienten aufgrund von kardiovaskulären Ursachen versterben [5]. Die Abbildung 1 gibt eine Übersicht über Prävalenz und Assoziation zu Mortalität der wichtigsten kardiovaskulären Begleiterkrankungen in der COPD (modifiziert nach Divo et al. [13]).

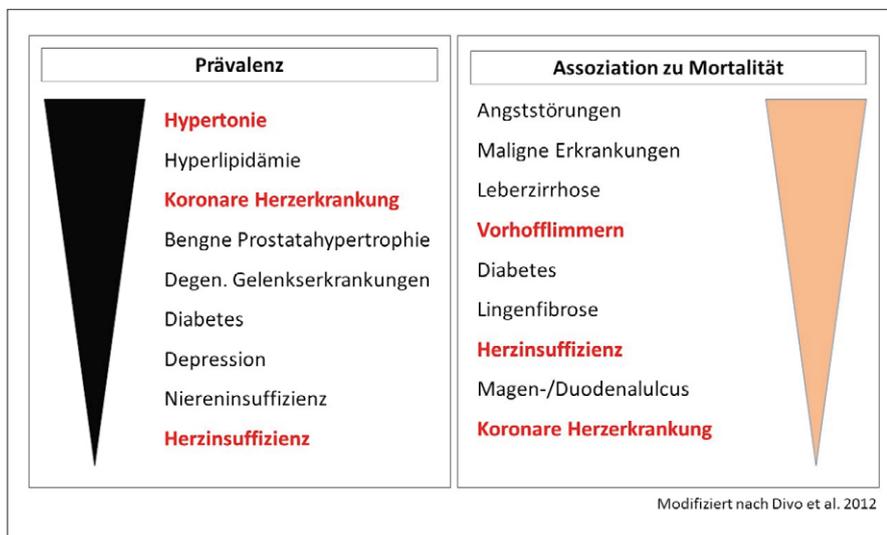


Abbildung 1: Prävalenz und Assoziation zur Mortalität der häufigsten COPD-assoziierten Begleiterkrankungen

■ Mechanismen

Die Ätiopathogenese von COPD und Herz-Kreislaufkrankungen weist wichtige Gemeinsamkeiten bezüglich der relevantesten Risikofaktoren wie Rauchen, inaktivem Lebensstil und ungesunder Ernährung auf. Ein dadurch geförderter Inflammationsprozess ist integraler Bestandteil sowohl der COPD als auch atherosklerotischer Erkrankungen [14, 15]. Ebenso findet sich ein erhöhtes Ausmaß an oxidativem Stress in der pathogenetischen Kaskade beider Erkrankungsbilder, der zumindest in gewissem Maße das überproportional häufige Auftreten dieser Kombination erklären könnte.

Laut aktuellen Erkenntnissen könnte auch eine genetische Prädisposition gegenüber beschleunigten Alterungsprozessen eine relevante Rolle für die kardiopulmonale Komorbidität der COPD spielen [16]. So konnte einerseits gezeigt werden, dass viele pathophysiologische Aspekte des Lungenemphysems einem physiologischen Alterungsprozess der Lunge entsprechen, der jedoch in der COPD deutlich beschleunigt abläuft. Andererseits finden sich auch in atherosklerotischen Erkrankungsbildern Hinweise für Veränderungen einer beschleunigten Gewebsalterung [17]. Sowohl in der erkrankten Lunge, als auch im Herz-Kreislaufsystem konnte ein vermehrter Umbau an extrazellulärer Matrix, vor allem ein rascherer Abbau an Elastin, nachgewiesen werden. Weiters konnte auf zellulärer Ebene eine verstärkte Verkürzung von Telomeren als beschleunigter Alterungsprozess der Erbsubstanz, sowohl bei COPD, als auch Atherosklerose gefunden werden [18]. Schließlich konnten arterielle Gefäßverkalkung und Wandsteifigkeit mit dem Ausmaß des Emphysemschweregrades in Zusammenhang gebracht werden [19].

Abseits von feingeweblichen Veränderungen hat das Emphysem und die damit vergesellschaftete Lungenüberblähung einen substantiellen Einfluss auf die thorakalen Druckverhältnisse. Die dynamische Überblähung der Lunge und der daraus resultierende Druckanstieg im Thorax haben erwiesenermaßen einen direkten Einfluss auf die Pumpfunktion des linken und rechten Herzens. Überblähung reduziert den intrathorakalen Blutfluss, der venöse Rückstrom zum Herzen wird reduziert und die entsprechende Senkung der Vorlast resultiert via Frank-Starling-Mechanismus in einer Reduktion der systolischen Auswurfleistung des linken und rechten Herzens (Abb. 2) [20]. Dieses Konzept konnte rezent in einer prospektiv randomisierten Studie bestätigt werden, die mittels pharmakologischer Entblähung der Lunge eine signifikante Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens nachweisen konnte [21].

Ein weiterer relevanter Mechanismus kardiopulmonaler Interaktion durch pulmonale Überblähung ergibt sich aus der Interaktion zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Der oben beschriebene Anstieg des intrathorakalen Druckes hebt die Nachlast des rechten Ventrikels.

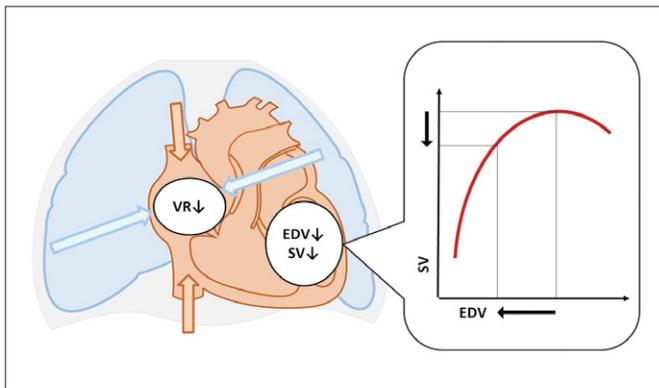


Abbildung 2: Einfluss der COPD-assoziierten Überblähung auf die linksventrikuläre systolische Pumpfunktion: Durch erhöhten intrathorakalen Druck wird der venöse Rückstrom (VR) zum Herzen reduziert. Das hierüber gesenkte enddiastolische Volumen (EDV) schlägt sich als Vorlastsenkung über den Frank-Starling-Mechanismus in einer Reduktion des linksventrikulären Schlagvolumens (SV) nieder.

Diese rechtsventrikuläre Drucksteigerung überträgt sich auf das interventrikuläre Septum und reduziert im Sinne einer sogenannten interventrikulären Dependence linksventrikuläre Volumina und schließlich die Auswurfleistung [22]. Eine schematische Beschreibung der interventrikulären Dependence ist in Abbildung 3 dargestellt.

Eine weitere mechanische Interaktion zwischen Herz und Lunge zeigt sich vermutlich ursächlich für das häufige Auftreten einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels bei Patienten mit COPD [23]. Wiederum bedingt durch dynamische Überblähung der Lunge induzieren die erhöhten Druckverhältnisse um das Herz eine verminderte diastolische Relaxationsfähigkeit, respektive ein eingeschränktes Füllungsverhalten des linken Ventrikels [24]. Eine vereinfachte Darstellung der dynamischen Überblähung und deren Auswirkung auf die diastolische linksventrikuläre Funktion sind in Abbildung 4 schematisiert.

■ Klinische Implikationen

Abgesehen von der allgemein gültigen Primärprävention mit Focus auf Vermeidung von inhalativem Nikotinkonsum hat bei diagnostizierter COPD das Screening nach und die Behandlung von etwaigen undiagnostizierten kardiovaskulären Begleiterkrankungen einen ausgewiesenen Stellenwert in den aktuellen Behandlungsleitlinien [1].

Abgesehen von der *a priori* indizierten Standardbehandlung einer etwaigen Herzinsuffizienz oder einer koronaren Herzkrankung verblieb der gezielte Einsatz von antiinflammatorischen Medikamenten zur Reduktion kardiovaskulärer

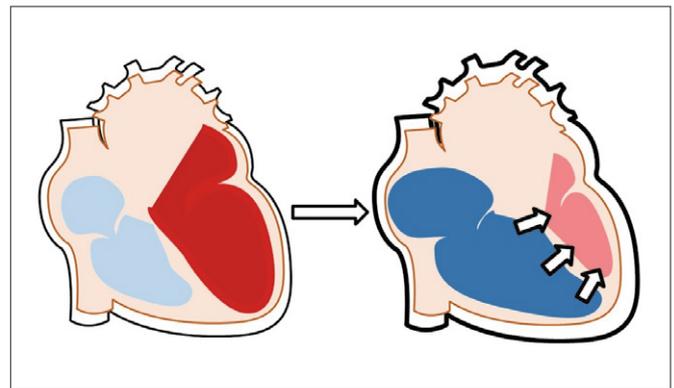


Abbildung 3: Einfluss von Druck und Füllung des rechten Ventrikels via Shift des interventrikulären Septums auf die Funktion des linken Ventrikels (interventrikuläre Dependence)

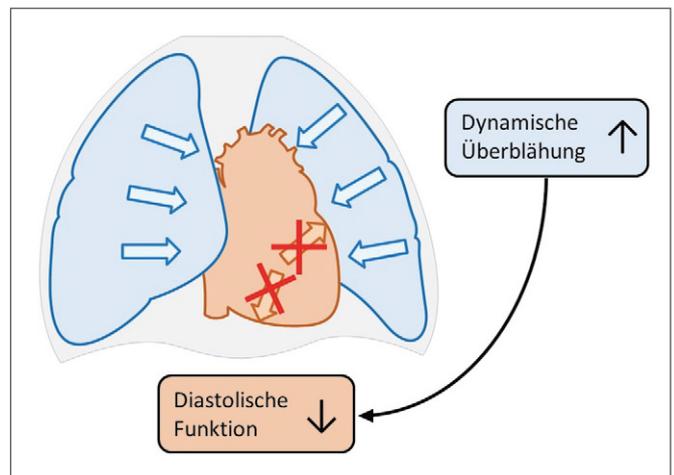


Abbildung 4: Einfluss der COPD-assoziierten Überblähung auf die linksventrikuläre diastolische Funktion und Füllung

Morbidität und Mortalität in der COPD bislang ohne relevante Erfolge. Für den antiinflammatorisch wirksamen Phosphodiesterase-Hemmer Roflumilast gibt es vielversprechende Hinweise auf eine mögliche Reduktion an kardiovaskulären Ereignissen [25]. Jedoch liegt bislang keine ausreichende Evidenz zum spezifischen Einsatz in dieser Indikation vor.

Bezüglich der Beeinflussung kardiovaskulärer Komorbiditäten über Verbesserung der Atemmechanik gibt es aktuell zukunftsweisende Untersuchungen. So konnte in einer rezenten Studie mittels pharmakologischer Entblähung der Lunge eine substanzielle Verbesserung der kardialen Füllungsparameter von COPD-Patienten gezeigt werden [21]. Ob eine bronchologische Lungenvolumenreduktion mittels Endobronchial-Ventilen ähnliche Effekte aufweist und ob diese Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der Patienten haben könnten, bleibt mittels nachfolgender Studien zu klären.

Literatur:

1. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criege CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al., unter Mitwirkung der folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e V, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e V. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian

2. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist SA, Jenkins C, Hutton J, et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. BMC Public Health 2011; 11: 612.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk fac-

4. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. JAMA 2005; 294: 1255–9.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. Thorax 2010; 65: 719–5.

6. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, Ben-Dor I, Maluenda G, Collins SD, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. Am J Cardiol 2010; 106: 305–9.
7. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1: 1645–8.

8. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 16–27.
9. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979–2001. *Chest* 2005; 128: 2005–11.
10. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
11. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, Hoes AW. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887–94.
12. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
13. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186: 155–61.
14. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
15. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? *Proc Am Thoracic Soc* 2009; 6: 638–47.
16. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70: 482–9.
17. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circulation (Jap)* 2010; 74: 2257–62.
18. Rode L, Bojesen SE, Weischer M, Vestbo J, Nordestgaard BG. Short telomere length, lung function and chronic obstructive pulmonary disease in 46,396 individuals. *Thorax* 2013; 68: 429–35.
19. Chae EJ, Seo JB, Oh YM, Lee JS, Jung Y, Lee SD. Severity of systemic calcified atherosclerosis is associated with airflow limitation and emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 743–9.
20. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217–27.
21. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368–78.
22. Verhoeff K, Mitchell JR. Cardio-pulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv Physiol Educ* 2017; 41: 348–53.
23. Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, Gonzalez-Costello J, Ribas J, Manresa F, et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. *PLoS one* 2013; 8: e68034.
24. Cheyne WS, Gelinas JC, Eves ND. Hemodynamic effects of incremental lung hyperinflation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 315: H474–H481.
25. White WB, Cooke GE, Kowey PR, Calverley PMA, Bredenbroker D, Goehring UM, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest* 2013; 144: 758–65.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)