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

Milde therapeutische Hypotherapie beim Myokardinfarkt

Hörmann P, Wanitschek M, Metzler B
Alber H

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2012; 19 (9-10), 274-276

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,–

Medtronic
Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz

Gemeinsam für eine bessere Patientenversorgung.

OmniaSecure | Micra 2 | Aurora | Affera | LINQ II | TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.
Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

Milde therapeutische Hypothermie beim Myokardinfarkt

P. Hörmann[1], M. M. Wanitschek[1], B. Metzler[1], H. F. Alber[1, 2]

Kurzfassung: Eine milde therapeutische Hypothermie kann nach einem Herzstillstand nicht nur das neurologische Outcome verbessern, sondern war im Tiermodell auch mit einer geringeren Herzinfarktgröße assoziiert. Eine Subgruppenanalyse der ersten beiden negativen Studien am Menschen (COOL-MI und ICE-IT) lässt vermuten, dass eine Voraussetzung für eine Infarktgrößenreduktion durch therapeutische Hypothermie das Erreichen einer Temperatur ≤ 35 °C bereits zum Zeitpunkt der Revaskularisation ist. Dadurch scheint vor allem der Reperfusionsschaden eingedämmt werden zu können. Auf Basis einer vielversprechenden Pilotstudie (RAPID-MI-ICE) ist derzeit die multizentrische CHILL-MI-Studie am Laufen, um den möglichen Benefit einer milden therapeutischen Hypothermie zum Zeitpunkt der Reperfusion bei Patienten mit ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkten zu evaluieren.

Schlüsselwörter: Milde therapeutische Hypothermie, Herzinfarkt, Reperfusionsschaden

Abstract: Mild Therapeutic Hypothermia in Myocardial Infarction. Beside an improved neurological outcome after cardiac arrest, a mild therapeutic hypothermia is associated with a reduced infarct size in animal models of myocardial infarction. According to subanalyses of the two first negative trials in humans (COOL-MI and ICE-IT) a prerequisite for the benefit seems to reach the target temperature of ≤ 35°C at the time of revascularisation in order to attenuate mechanisms of reperfusion injury. Hence, based on a safety and feasibility pilot study (RAPID-MI-ICE) the multicentre CHILL-MI trial focuses on the potential benefit of a mild therapeutic hypothermia at the time of reperfusion in patients with ST elevation myocardial infarctions. **J Kardiol 2012; 19 (9–10): 274–6.**

Key words: mild therapeutic hypothermia, myocardial infarction, reperfusion injury

Einleitung

Das Konzept der therapeutischen Hypothermie ist ein altbewährtes. So empfahl schon Hippokrates ca. 400 v. Chr., Kälte bei Blutungen oder Entzündungen anzuwenden. Bereits seit mehreren Jahrzehnten kommt Hypothermie bei verschiedenen kardiochirurgischen Eingriffen zum Schutz des Herzens im Rahmen des Herzstillstands zum Einsatz.

Milde Hypothermie beim kardiologischen Patienten – Nutzen für das Gehirn?

Dieser Frage wurde im vergangenen Jahrzehnt im Rahmen großer klinischer Studien nachgegangen. Bei Patienten nach Herzstillstand zeigte sich sowohl im Hinblick auf das Überleben als auch im Hinblick auf das neurologische Outcome ein positiver Effekt einer milden Hypothermie (32–35 °C) [1]. Die aktuellen Guidelines der American Heart Association empfehlen daher, bei Patienten mit Herzstillstand, die nach ROSC nicht in der Lage sind, verbalen Anweisungen Folge zu leisten, eine milde therapeutische Hypothermie zu überlegen [2]. Ähnlich den Herzinfarkt-Netzwerken bedarf es auch bei der therapeutischen Hypothermie einer engen interdisziplinären sowie extra- und intrahospitalen Kooperation. So geht z. B. in Minnesota die Etablierung eines regionalen Systems zur Umsetzung und Optimierung von therapeutischer Hypothermie bei Patienten mit OHCA („out of hospital cardiac arrest“) bei 80 % der Überlebenden ohne Koronarangiographie und 89 % der Überlebenden mit Koronarangiographie mit einem positiven neurologischen Outcome einher [3].

Eingelangt am 8. Jänner 2012; angenommen am 30. Jänner 2012; Pre-Publishing Online am 24. April 2012..
Aus der [1]Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, und dem [2]Department für Kardiologie, Reha Zentrum Münster, Tirol
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Hannes Alber, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hannes.alber@i-med.ac.at

Milde Hypothermie beim kardiologischen Patienten – Nutzen für das Herz?

Auf Basis des erfolgreichen Einsatzes von Hypothermie bei kardiochirurgischen Eingriffen erfolgte in den vergangenen Jahren eine intensive Auseinandersetzung mit der kardioprotektiven Wirkung einer milden Hypothermie bei Patienten im nicht-operativen Setting, so z. B. beim akuten Myokardinfarkt.

Während bei einer schweren Hypothermie (< 28 °C) die Gefahr von spontanem Kammerflimmern besteht, wird eine milde Hypothermie (32–35 °C) sowohl von Tieren als auch von Menschen gut toleriert [4].

Effekte einer milden therapeutischen Hypothermie

Eine milde Kühlung führt physiologischerweise zu einer Senkung der Herzfrequenz und zu einem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes [5] bei konstantem Schlagvolumen und Blutdruck [6]. Weiters besteht ein positiv inotroper Effekt, der Sauerstoffverbrauch [7] und der zerebrale Metabolismus werden ebenfalls reduziert [8]. Durch eine milde Hypothermie kommt es zur Verschiebung des pH-Werts (+ 0,016/°C) sowie zum Abfall des Kalium-Spiegels aufgrund einer gesteigerten zellulären Aufnahme [9]. Mögliche Nebenwirkungen sind ein erhöhtes Infektionsrisiko, eine milde Koagulopathie sowie Hyperglykämie bei erniedrigten Insulin-Konzentrationen im Blut [9, 10].

Milde therapeutische Hypothermie im Tierexperiment

In verschiedenen Tierexperimenten konnte ein kardioprotektiver Effekt von milder Hypothermie bei akuter Myokardischämie gezeigt werden [11–14]. Interessanterweise lässt sich kein Schwellenwert definieren, ab dem ein kardioprotektiver Effekt vorliegt.

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

Tabelle 1: Subgruppenanalyse COOL-MI und ICE-IT. Mod. nach [4].

	Infarktgröße (in % des linksventrikulären Myokards)		p-Wert
	Hypotherme Gruppe	Normotherme Gruppe	
COOL-MI (392 Patienten)			
Gesamtpopulation	13,8	14,1	0,86
Subgruppe mit Vorderwand-STEMI und < 35°C bei Revaskularisation	9,3	18,2	0,05
ICE IT (228 Patienten)			
Gesamtpopulation	10,2	13,2	0,14
Subgruppe mit Vorderwand-STEMI und < 35 °C bei Revaskularisation	12,9	22,7	0,09

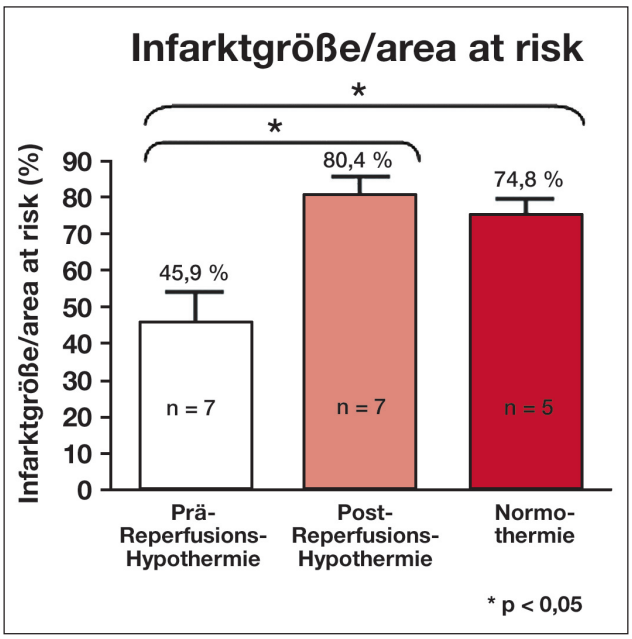

Abbildung 1 Auswirkung von Prä- und Post-Reperfusions-Hypothermie auf die Infarktgröße im Schweinemodell. Mod. nach [21].

Den Benefit einer Kühlung unterstreichend, konnten Chien et al. neben der Reduktion der Infarktgröße durch Hypothermie zeigen, dass Hyperthermie das Infarktareal vergrößert [11]. In einer Arbeit von Dae und Mitarbeitern wurde bei 22 Schweinen 20 Minuten nach chirurgischer Ligation der linken vorderen Koronararterie (LAD) über 40 Minuten (bis 15 Minuten nach Reperfusion) eine therapeutische Hypothermie induziert. Dies führte im Vergleich zur normothermen Kontrollgruppe zu einer relativen Reduktion der Infarktgröße um 80 % [15]. Eine detaillierte Analyse verschiedener Tierexperimente zeigte, dass die kardioprotektive Wirkung von milder Hypothermie sowohl in der Ischämie-, als auch in der Reperfusionsphase zum Tragen kommt. Im Zusammenhang mit der „reperfusion injury" werden verschiedene Mechanismen wie beispielsweise oxidativer Stress, pH-Paradoxon, plötzlicher Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration, Entzündung und Metabolismus diskutiert. Weiters spielt die Aktivierung protektiver Kaskaden während der Ischämie als auch im Rahmen der Reperfusion eine wichtige Rolle [16–18]. Während medikamentös jeweils nur in einen Mechanismus eingegriffen werden kann, liegt der Vorteil einer milden Hypothermie in der positiven Beeinflussung vieler der oben diskutierten Faktoren.

Milde therapeutische Hypothermie beim Menschen

Auf Basis der Arbeit von Dae et al. [15] wurden 2 große klinische Studien zur Erforschung des Effekts milder therapeutischer Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt, COOL-MI (392 Patienten) und ICE-IT (228 Patienten), durchgeführt. Sowohl in COOL-MI als auch in ICE-IT konnte kein signifikanter therapeutischer Nutzen einer milden Hypothermie im genannten Patientenkollektiv gezeigt werden. Ergebnisse dieser beiden Studien sind unseres Wissens nach bisher jedoch noch nicht als komplettes Manuskript publiziert worden [19, 20]. Der Versuch, die Diskrepanz zwischen den Daten aus Tiermodellen und diesen beiden Studien zu erklären, hat diverse Subgruppenanalysen nach sich gezogen. Dabei konnte gezeigt werden, dass innerhalb der Hypothermie-Gruppe nur jene Patienten profitierten, die zum Zeitpunkt der Reperfusion schon die angestrebte Temperatur (< 35 °C) erreicht hatten (Tab. 1).

Im Einklang mit diesen Überlegungen zeigten mehrere Studien an Kaninchen einen abgeschwächten kardioprotektiven Effekt bei verzögertem Beginn der Hypothermie [4]. Götberg et al. [21] zeigten im Tiermodell, dass eine therapeutische Hypothermie nach Beginn der Reperfusion im Gegensatz zur Prä-Reperfusions-Hypothermie die Infarktgröße nicht positiv beeinflussen konnte (Abb. 1). Inwieweit andere Mechanismen neben einer sowohl durch Prä- als auch Post-Reperfusions-Hypothermie zu verbessernden, prognostisch relevanten mikrovaskulären Funktion den Benefit der Kühlung bedingen, ist noch nicht endgültig geklärt und derzeit im Zentrum intensiver wissenschaftlicher Diskussionen [24]. Fakt ist jedoch, dass eine Verlängerung der Hypothermiedauer nach Reperfusion keine weitere Verkleinerung des Infarktareals mit sich brachte [24].

Die zweite wichtige Erkenntnis dieser Studie am Schweinemodell war die Machbarkeit einer schnellen Hypothermie-Induktion mittels Gabe von einem Liter kalter Kochsalzlösung (4 °C). Die Aufrechterhaltung erfolgte im weiteren Verlauf mittels eines endovaskulären Kühlkatheters, welcher nach dem Austauschprinzip funktioniert. Durch externe, transdermale Kühlung kann im Regelfall aufgrund der Vasokonstriktion der Hautgefäße bei Kälte nur eine Temperatursenkung von 1–2 °C/Stunde erreicht werden.

Einhergehend mit einer Reduktion der Infarktgröße konnte zudem eine unterschiedliche Morphologie der Infarkte in der Hypothermie-Gruppe beobachtet werden; diese zeigten ein gesprenkeltes Muster im MRI im Gegensatz zum bekannten Wellenfront-Phänomen der normothermen Gruppe.

RAPID-MI-ICE [25]

Auf Basis dieser neuen tierexperimentell gewonnen Erkenntnisse wurde die RAPID-MI-ICE- (The Rapid Intravascular Cooling in Myocardial Infarction as Adjunctive to Percutaneous Coronary Intervention) Pilotstudie initiiert. Diese

wurde primär als Sicherheits- und Machbarkeitsstudie einer schnellen Hypothermie-Induktion mittels Infusion von kalter Kochsalzlösung und anschließender Kühlung mittels endovaskulärem Kühlkatheter geplant. Als sekundärer Endpunkt wurde eine mögliche Reduktion der Größe des Infarktareals analysiert. Im Rahmen der Studie wurde 20 Patienten mit anteriorem oder großem inferioren Infarkt zunächst 1–2 Liter kalte Kochsalzlösung (4 °C) infundiert und die Kühlung anschließend mittels endovaskulärem Katheter bis 3 Stunden nach der PCI fortgeführt. Die Patienten erhielten zusätzlich Buspiron und Meperidin, um das Kältezittern zu unterdrücken. Der Beginn der PCI verzögerte sich durch die Hypothermieinduktion lediglich um 3 Minuten. Alle Patienten in der Hypothermie-Gruppe erreichten vor Beginn der PCI die Zieltemperatur von ≤ 35 °C. Die Hypothermie-Gruppe sowie die Kontrollgruppe waren hinsichtlich der Baseline-Charakteristika, des Koronarstatus sowie der Art der Intervention vergleichbar. Die Ausdehnung des Infarktes wurde nach 4 ± 2 Tagen mittels MRI untersucht.

In der Hypothermie-Gruppe traten mehr Infektionen auf (3 von 9 Patienten), jedoch kam es im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht zu Kammerflimmern oder Herzinsuffizienz.

Erfreulicherweise konnte auch der sekundäre Endpunkt positiv beeinflusst werden: Das Infarktareal in Relation zum gefährdeten Myokard war in der Hypothermie-Gruppe im Durchschnitt um 38 % kleiner. Weiters zeigte sich eine um 43 % geringere maximale Troponinauslenkung als bei Patienten der Kontrollgruppe.

MR-tomographisch konnte das im Tiermodell als „speckled infarct pattern“ beschriebene, andersartige, morphologische Bild auch beim Menschen bestätigt werden.

Auf Basis dieser Pilotstudie erfolgte im Juni 2011 der Start von CHILL-MI (Rapid Endovascular Catheter Core Cooling combined with cold saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention For the Treatment of Acute Myocardial Infarction) mit einem geplanten Einschluss von 120 Patienten in 10 europäischen Zentren. Als primärer Endpunkt wurde die MR-tomographisch gemessene Infarktgröße in Bezug auf das gefährdete Areal definiert [26].

Zusammenfassung

Durch intravenöse Gabe von kalter Kochsalzlösung (4 °C) und endovaskulärem Kühlkatheter ist die schnelle Einleitung einer milden Hypothermie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne wesentlichen Zeitverlust vor Beginn der Reperfusion möglich. Dies scheint nicht nur im Tiermodell, sondern auch in präliminären Daten beim Menschen zu einer Reduktion der Infarktgröße zu führen. Zur Verifizierung der Resultate im Tiermodell und im RAPID-MI-ICE-Pilotprojekt wurde in der Phase II die CHILL-MI-Studie im Juni 2011 gestartet. Sollten sich diese Resultate in größeren Studien bestätigen, könnte eine milde Hypothermie zusätzlich zur Revaskularisation eine vielversprechende therapeutische Option darstellen, um das Outcome der Patienten mit akutem Myokardinfarkt noch weiter zu verbessern.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

1) Wann empfiehlt die American Heart Association, eine milde therapeutische Hypothermie bei Patienten mit Herzstillstand und ROSC zu überlegen?
2) Was scheint den vorliegenden Daten zufolge eine wesentliche Voraussetzung für den Nutzen einer additiven therapeutischen Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt zu sein?
3) Wozu führt im Tiermodell eine additive milde therapeutische Hypothermie beim akuten Myokardinfarkt?
4) Inwieweit ändert sich das MR-tomographische Infarktmuster nach milder therapeutischer Hypothermie?

Lösung

Literatur:

1. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 2002; 346: 549–56.
2. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation 2010; 122: S768–S786.
3. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: Evaluation of a regional system to increase access to cooling. Circulation 2011; 124: 206–14.
4. Tissier R, Chenoune M, Ghaleb B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? Cardiovasc Res 2010; 88: 406–14.
5. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. Crit Care Med 2003; 31: 2041–51.
6. Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. Chest 2008; 133: 1267–74.
7. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. Acta Physiol (Oxf) 2010; 199: 43–52.
8. Rosomoff HL, Holaday D. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. Am J Physiol 1954; 179: 85–8.
9. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med 2009; 37 (Suppl): S186–S202.
10. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. Chest 1992; 102: 106–11.
11. Chien GL, Wolff RA, Davis RF, van Winkle DM. ‘Normothermic range’ temperature affects myocardial infarct size. Cardiovasc Res 1994; 28: 1014–7.
12. Schwartz LM, Verbinski SG, Vander Heide RS, Reimer KA. Epicardial temperature is a major predictor of myocardial infarct size in dogs. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 1577–83.
13. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myokardial infarction: protection with mild regional hypothermia. Am J Physiol 1997; 273: 220–7.
14. Hamamoto H, Sakamoto H, Leshnower BG, Parish LM, Kanemoto S, et al. Very mild hypothermia during ischemia and reperfusion improves postinfarction ventricular remodeling. Ann Thorac Surg 2009; 87: 172–7.
15. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on enmyocardial temperature, infarct size and cardiac output in human sized pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H1584–H1591.
16. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007; 357: 1121–35.
17. Tissier R, Ghaleb B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. Cardiovasc Res 2011 [Epub ahead of print].
18. Lampe JW, Becker BL. State of the art in therapeutic hypothermia. Annu Rev Med 2011; 62: 79–93.
19. O’Neill WW. A prospective randomized trial of mild systemic hypothermia during PCI treatment of ST elevation myocardial infarction. On behalf of the COOL-MI Investigators. Presented at the 15th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 2003; Washington, DC.
20. Grines CL. Intravascular cooling adjunctive to percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. On behalf of the ICE-IT Investigators. Presented at the 16th Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 2004; Washington, DC.
21. Götberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. BMC Cardiovasc Disord 2008; 8: 7.
22. Choi CJ, Haji-Momenian S, Dimaria JM, Epstein FH, Bove CM, Rogers WJ, Kramer CM. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: The role of microvascular obstruction. J Cardiovasc Magn Reson 2004; 6: 917–25.
23. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 765–72.
24. Götberg M, van der Pals J, Götberg M, Olivecrona GK, Kanski M, et al. Optimal timing of hypothermia in relation to myocardial reperfusion. Basic Res Cardiol 2011; 106: 697–708.
25. Götberg M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. Circ Cardiovasc Interv 2010; 3: 400–7.
26. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01379261?term=olivecrona&rank=1

Richtige Lösung von S. 276:

1. **Bei allen Patienten, die nach ROSC nicht in der Lage sind, verbalen Anweisungen Folge zu leisten.**
2. **Das Erreichen der Temperatur ≤ 35 °C vor Beginn der Reperfusion.**
3. **Zu einer Reduktion der Infarktgröße.**
4. **Das Bild wechselt vom klassischen „Wellenfront“-Muster hin zu einem „gesprenkelten“ Erscheinungsbild.**

⬅ Zurück

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**