

IBDnet Nurse Workshop Zurich 2024

Theorie 3: Wie psychologische Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen

PD Dr. med. Stefan Begré, EMBA
stefan.begre@ztpz.ch
www.ztpz.ch



Psychologische Faktoren (1/3)

- **Psychiatrischen Erkrankungen**

- Depression, monopolar, rezidivierend, bipolar, Manie
- Phobien, Panikstörung, Generalisierte Angststörung, Zwänge
- Akute Belastungsreaktion, PTBS, Anpassungsstörungen, dissoziative (Konversionsstörungen)
- Somatoforme Störungen
- Verhaltensauffälligkeiten: Anorexie, Bulimie; Substanzenabhängigkeit, nicht organische Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion, Wochenbett, usw.
- Persönlichkeit, Impuls, Intelligenzminderung, Entwicklungsstörungen, Autismus
- Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS)
- Störungen Sozialverhalten und Emotionen in Kindheit und Jugend, Tics, Enuresis, Enkopresis, u.a.
- Schizophrenie, Demenzen

Psychologische Faktoren (2/3)

- **Neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen**
 - M. Alzheimer u.a. Demenzformen
 - M. Parkinson
 - Multiple Sklerose
 - Migräne
 - Neurologische medikamentöse Komplikationen

Psychologische Faktoren (3/3)

Psychosoziale Stressoren

Emotionsregulation

Persönlichkeitsfaktoren

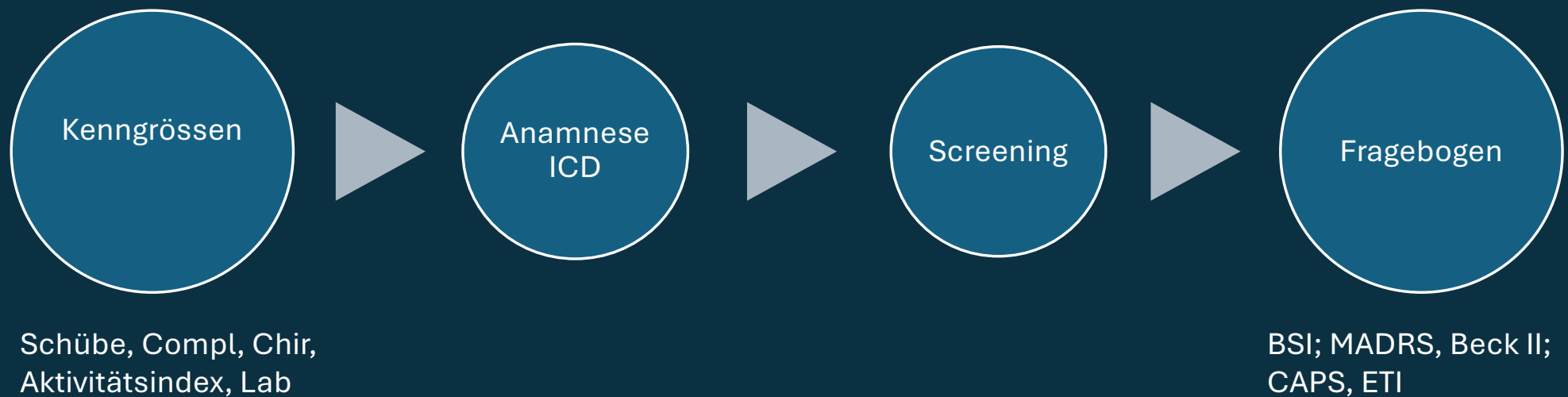
- Typ D (negative Affekte und soziale Inhibition), Aktivität, Ärgerbereitschaft, Feindseligkeit, Überengagement, Leistungsorientierung, Perfektionismus
- Selbstvorwürfe, Selbstwertprobleme, Konfliktscheuheit, Ängstlichkeit, Ohnmacht, Hoffnungslosigkeit,
- Sicherheitsbedürfnis, Bindungsverhalten, Entspannungsfähigkeit,
- Müdigkeit, Erschöpfung, Schlafmangel, Burnout, usw.

Fatigue

Viszeraler Schmerz

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Erfassung des Krankheitsverlaufs bei IBD



DEPRESSION

3

Screeningfragen
Sensitivität
96%, Spezifität
86%!

- *Fühlten Sie sich im letzten Monat deprimiert, niedergeschlagen oder hoffnungslos? ja/nein*
- *Hatten Sie im letzten Monat weniger Interesse oder Freude an Ihren Aktivitäten? ja/nein*
- *Brauchen Sie dafür Hilfe? ja/ ja, aber nicht heute/nein*
- *Woohley et al. J Gen Int Med 1997*
- *Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) + Frage 3*

Diagnose der unipolaren Depression nach ICD-10

Hauptsymptome

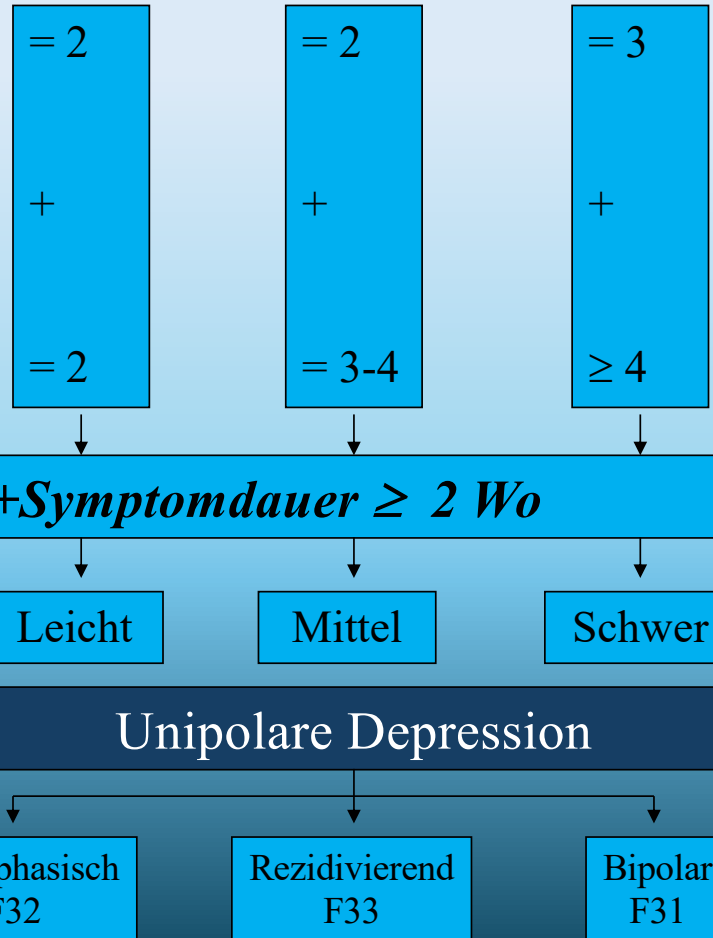
- Stimmung ↓
- Freude↓/Interesse↓
- Antrieb↓/Müdigkeit↑

Nebensymptome

- Konzentration/Aufmerksamkeit ↓
- Selbstbewusstsein/Selbstvertr. ↓
- Schuldgefühle/Wertlosigkeit ↑
- Negative Zukunftsideen ↑
- Suizidgedanken ↑
- Schlaf ↓ ↑
- Appetit ↓

Schweregrad

Verlauf



Angst

1 Screeningfrage

- **Haben Sie in letzter Zeit das Gefühl, sich übermäßig zu sorgen oder ängstlich zu fühlen, auch wenn es keinen offensichtlichen Grund dafür gibt?**

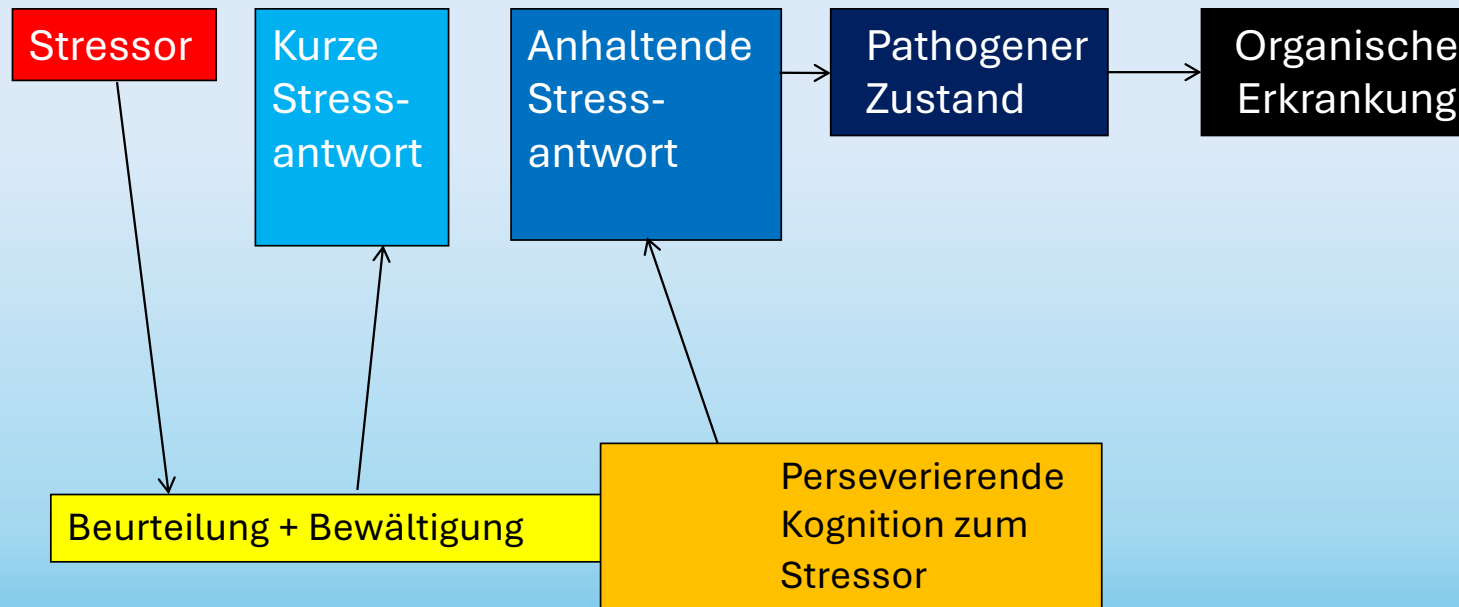
• *Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*

- Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu entspannen oder ruhig zu bleiben?
- Haben Sie in letzter Zeit körperliche Symptome wie Herzklopfen, Atemnot oder Schweißausbrüche erlebt, die Sie nicht erklären können?
- Fällt es Ihnen schwer, alltägliche Aufgaben zu bewältigen, weil Sie sich ängstlich fühlen?
- Gibt es Situationen, in denen Sie sich besonders unwohl oder ängstlich fühlen, wie z. B. in sozialen Situationen oder bei bestimmten Aktivitäten?



Anhaltender psychischer Stress kann körperliche Erkrankungen verursachen und deren Verlauf ungünstig beeinflussen

- Anhaltender Stress führt zu einer **erhöhten Entzündungs- und Gerinnungsbereitschaft** begleitet von **Veränderungen des Immunsystems, der Hypophysen-Nebennieren-Achse und dem autonomen Nervensystem** und des **Mikrobioms**
- Anhaltender psychologischer Stress kann so über verschiedene biologische Mechanismen zu einem **Organschaden** führen



Wie kann psychologischer Stress zu einer organischen Erkrankung führen?

Nach Lazarus & Folkman 1984: Stress, Appraisal & Coping

Kommunikationskanäle: die Darm-Hirn Achse

1. Vagusnerv, enterisches Nervensystem,
Neurotransmitter im Darm

2. Endokrine Einwirkungen aus den
enteroendokrinen Zellen

3. Humoral-metabolische Faktoren über
bakterielle Stoffwechselprodukte

4. Immunologische Pfade

5. Darmmikrobiota

1. Vagus

- 80% afferent, 20% efferent
- Signale über Magendehnung, pH-Wert, Sensorik wie Smz/unwohl
- Beeinflusst Verdauung über Peristaltik, enterisches NS und Sekretion von Verdauungssäften
- GABA, Serotonin, Melatonin, Histamin, Acetylcholin lokal freigesetzt und biologisch aktive Katecholamine im Darmlumen generiert
- Aktivierung des Immunsystems mit Antwort der Makrophagen und Mastzellen auf luminale Bakterien
- Nahrungsmittel und Medikamente beeinflussen die Darmschleimhaut und über vagale und hormonelle das Hirn

2. Hormone

- Freisetzung von Hormonen wie bspw. Ghrelin aus dem Magen und wenig aus Dünndarm, Pankreas sowie Hypothalamus und Hypophyse -->
- Regulation des dopaminergen Belohnungssystems und von Lernen, Gedächtnis, Schlaf-Wach-Zyklen, Appetit, Geschmackempfinden, Energiehaushalt, Muskelaufbau und auch wie der Vagus die Peristaltik
- Corticotropin Releasing Hormon (CRH) stimuliert Motilität des Sigmoids und führt zu Stuhldrang
- CRH aus Hypocampus vermittelt innerhalb der HHN über ACTH Erhöhung des BZ, steuert Entzündungsreaktionen und hemmt Immunprozesse über Zytokinfreisetzung und Synthese von Arachidonsäure-Derivaten für die Bildung von Prostaglandinen und Leukotrienen
- Enteroendokrine Zellen produzieren auch Hormone wie bspw. Somatostatin das über die Freisetzung anderer Hormone die Kommunikation mit dem Hirn reguliert
- Über das von den Darmmikrobiota beeinflusste Nährstoffangebot werden über biologisch aktive Neuropeptide wie bspw. Galanin wichtige neurobiologische Funktionen moduliert wie die Nociception, Schlaf-Wach-Zyklus, Nahrungsaufnahme, Stimmung, Blutdruck, elterliches Verhalten und neurotrophe Funktionen

3. Humoral- metabolische Faktoren

- Bakterielle Stoffwechselprodukte wie bspw. kurzkettige Fettsäuren, Butyrat oder Lipopolysaccharide werden von den Enterozyten metabolisiert:
 - kurzkettige Fettsäuren haben immunmodulatorische Eigenschaften, modulieren auch die Blut-Hirn-Schranke und stimulieren sympathische Nervenbahnen des ANS, regulieren die Serotoninfreisetzung aus den enterochromaffinen Zellen des Darmes, das dann lokal afferente Nervenendigungen zum ZNS aktiviert (95% des gesamten Serotonins im Körper stammt aus dem Darm)
 - Butyrat induziert die Expression von Tight-Junction-Proteinen (Diffusionsbarriere) zur Aufrechterhaltung der Darmepithelbarriere → Schutz vor Verlagerung der Darmmikrobiota ins Blut, die über Immunzellen proinflammatorische Zytokine anregen und Entzündungsvorgänge auslösen
 - Lipopolysaccharide hauptsächlich aus Zellwänden gram pos Darmbakterien, gelangen über humorale Störungen der Darmbarriere ins Blut und haben über systemische Entzündungen Einfluss auf Stimmung, Kognition und geistige Gesundheit.

4. Immuno- logische Pfade

- Bakterielle Lipopolysaccharide gelangen über Schleimhautschäden i.S. von Barriere-Störungen des Darmepithels vom Darm ins Blut, wo T-Helferzellen Zytokine freisetzen, die wiederum den Entzündungsstoffwechsel im Darm beeinflussen
- Beim postinfektiösen Reizdarmsyndrom kommt es im Rahmen einer Dysbiose zu Immunreaktionen der Schleimhaut, was die Permeabilität des Darmepithels erhöht, die Schmerzsensorik aktiviert und das enterische NS dysreguliert.

5. Mikrobiom

- Die Zusammensetzung der Darm Mikrobiota hinsichtlich Menge u Vielfalt unterscheidet sich deutlich bei IBD gegenüber Kontrollen
- Auch bei Menschen mit unterschiedlichen psychiatrischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Multiple Sklerose unterscheidet sich Menge und Vielfalt der Darm Mikrobiota gegenüber Gesunden und bestimmte, für die jeweilige Erkrankung typische Stämme im Mikrobiom wurden jeweils nachgewiesen.
 - Erstpsychose: gehäuft Stämme von Lactobacillus und Megasphaera und assoziiert mit Veränderungen bakterieller Stoffwechselprodukte wie GABA, Tryptophan, Knynurensäure und kurzkettiger Fettsäuren, alle für Blut-Hirn-Schranke durchgängig
- Zusammenhang zwischen Mikrobiota Zusammensetzung und Ausmaß von Angstzuständen, Depressionen und auch Alzheimer
- Resultierend aus der Dysbiose fehlen sekundär anti-inflammatorische Bakterienmetaboliten wie bspw. kurzkettige Fettsäuren oder bestimmte Gallensäuren, die von nützlichen Darmorganismen produziert werden.
- Stattdessen kommt es umgekehrt durch eine verstärkte Absonderung neurotoxischer Metaboliten durch andere Darmorganismen, die zu einer verstärkten Entzündungstendenz führen mit Aktivierung der Mikroglia und Astrozyten im Hirn

Psychiatrische Erkrankungen bei IBD

Meta-Analysen
Gepoolte Daten

- IBD verglichen mit Allgemeinbevölkerung
 - Depression: 15%, OR 1.42;
 - Angst: 15%, OR 1.3;
 - bipolare Störung: 1.64
 - ¼ vermehrt depressive Sy,
 - 1/3 vermehrt Angstsy;
 - noch häufiger bei Schüben
- Angst: HR 1.48; Depression: 1.55
- PTBS: 20% : 11% Allg.bev.
- Essstörungen: 13-55% bei IBD und höher mit RDS
- 65% der Frauen mit IBD haben depr./ängstl. Sy
- IBD im Kindesalter → HR 1.5 für spätere Depression
- Depr/Angst: RDS vgl. Allg.bev. 3:1

Neurodegenerative Erkrankungen und IBD

Meta-Analysen
Gepoolte Daten

- Bei IBD HR Alzheimer 1.35, Demenz 1.24, MS 2.07, Parkinson 1.23
- Bei IBD HR Alzheimer 2.79, Demenz 1.35
- Meta-analyse über 21 Jahre bei CD HR Demenz 1.48
- GI-Erkr. HR Parkinson 3.36; IBD 1.16, RDS 1.75, Diar 1.27, Konst 4.05, Overgrowth 5.15, Helico 1.65;
- GI-Erkr OR Alzh. 1.52, IBD 2.40, RDS 1.42, Helico 1.4
- CD HR Parkinson 1.28, UC HR Parkinson 1.3
- IBD Migräne Prävalenz 46% resp. 7% Kontrollen; bei RDS 40-80% mehr als Allgemeinbevölkerung
- Bei MS HR IBD 1.87
- Autismus als Kind → später IBD: OR CD 1.91 u. UC 1.47

Kognitive Beeinträchtigungen bei IBD

Meta-Analysen
Gepoolte Daten

- Kognitive Beeinträchtigungen, wenn auch weniger deutlich als bei affektiven und Angststörungen, sind mögliche, extraintestinale Manifestationen einer IBD:
 - Objektive Defizite der Aufmerksamkeit und beeinträchtigte Exekutivfunktionen, Arbeitsspeicher, Lernen und Gedächtnis, Sprache, präkonzeptuelle motorische Funktionen und soziale Kognition
 - Die für Alter- und Bildung korrigierten Defizite korrelierten linear mit der Krankheitsaktivität (1 SD tiefer als erwartet)
- Auch bei M.Crohn strukturelle / funktionelle Hirnveränderungen (bspw. Alzheimer, Autismus, Parkinson):
 - im remittierten Zustand verminderte Hirnvolumina und veränderte Gehirnaktivität in der emotionalen und der Schmerzverarbeitung, im Standardmodusnetzwerk, in zentralen Exekutivnetzwerken und im limbischen System
- Zusammenhang zwischen Fülle und Diversität des Mikrobioms und verbesserter funktioneller und strukturelle Konnektivität im Hirn

Psychischer Stress und IBD

- **Stress** → Veränderungen in Motilität, Sekretion, α viszeraler Smz, α intestinale Permeabilität, δ Regenerationsfähigkeit und Durchblutung der Mukosa, negative Effekte auf Mikrobiota.
- **Chron. Stress** → metab. Dysregulation mit α Gluconeogenese/ Lipolyse, δ Proteinsynthese, α BD, δ Stimmung, δ kognitiver / Gedächtnisfunktionen, δ anti-inflamm. IL, α pro-inflamm.
- **Frühe belastende Lebensereignisse** Fötalzeit und Kindheit → lebenslange Spuren im ZNS und Einfluss auf spätere Stressantworten von ANS, Emotionsregulation, Kogn., Gedächtnis über pfx Amygdala-Kreislauf, HHN-Achse sowie Herunterregulierung Vagus und cholinerg. anti-inflamm. Pfade.
- **Subjektiver** psychologischer Stress bei CED assoziiert mit α Krankheitsaktivität und entzündlicher Schübe
- δ **Vagustonus** b IBD, assoz. mit α Epithelpermeabilität/ Dysbiose
- **Negative Affekte:** Ängstliche, depressive, katastrophisierende Reaktionen u Gefühl δ Selbstwirksamkeit → α Schmerzwahrnehmung mit Hypervigilanz u Enthemmung absteigender Smzmodulationswege unabhängig von akuter intestinaler Entzündung

Belastungs- faktoren als ungünstige Verlaufs- prädiktoren

- **Schlafstörungen:** häufiger, auch in Remission, CD=UC; assoziiert mit EIM und bei UC mit aktiver Erkrankung
- **Tiefer SES** führt v.a. b CD zu mehr Hospitalisationen, mehr Beanspruchung med. Hilfe und erhöhter IBD assoziierte Mortalität
- **Tiefe QoL ist** assoziiert mit schwereren Verläufen, bei CD ungünstigerem Verlauf, je tiefer bei Einschluss desto ungünstiger im Verlauf kontrolliert für Krankheitsaktivität, CD<UC
- **Soziale Unterstützung:** je weniger bei CD desto ungünstiger, OR 1.5 pro SD; falls BMI tief OR 1.8
- **Ungünstige Krankheitsbewältigung** v.a. bei Emotions fokussierte Strategien, Neurotizismus, Stresserleben, Alexithymie, Katastrophisieren

Gilc-Blanariu 2020, Wardle 2017, Càmara RJA 2011, Yongwen 2018, Ishak 2017, Jordan 2016

Suizidrisiko

- Schweden: ↻ CD und UC
 - Höchstes Risiko im 1. Jahr nach Diagnose und mit EIM
 - 1.5x mehr vollendete Suizide b CD
 - 1.7x falls Beginn IBD > 60-j.
- US-Spitäler: ↻vollendeter Suizid, -gedanken, Selbstverletz
 - Retrospekt. Querschnitt: IBD 1% = OR 0.5, CD > UC
- Suizidgedanken prospect. über 18 Mte IBD ambulant (US)
 - 5.25% in Korrelation mit Depressionsschwere, TCA, HRQoL, tiefe Vit D

Ludvigsson 2021, Marchioni 2017, Hashash 2019

Depression assoziiert mit

- **CD:** ∞ Chirurgie, Fatigue, Krankheitsschwere und -aktivität, schlechterem Outcome, IBD assoziierter AUF, schwerere Verläufe
- ∞ Komplikationen, Nikotin, weiblichem Geschlecht, EIM, Bildgebung, NF, Hosp, Corticoide u Biologica, no-show
- ∞ Krankheitsaktivität: OR 2.7, OR für Biologica 2.02
- ∞ Compliance für TNF-alpha: HR 1.5, CD > UC, ∞∞ nach Remission

Ananthakrishnan 2013, Panara 2014, Mikocka-Walus 2016), Garcia-Alanis 2020, Chan 2017, Geiss 2018, Navabi 2018, Marrie 2021, Dolovich 2020), Calloway 2017

Angst assoziiert mit

- **GAD:** ↗ Chirurgie bei CD
- **Angst:** ↗ AUF, Alter bei Dg, Prednisolongabe, Strikturen u Schüben, Chirurgie, Komplikationen, Nikotin, ♀, EIM, Bildgebung, NF, Hospitalisationen, Corticoide u Biologica, No-Shows, generell schwerere Verläufe und ↗ Outcome unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer Depression; ↗ Compliance für TNF-alpha: HR 1.5
- **PTSD:** Je ausgeprägter desto ungünstiger der Verlauf: OR 13.0

Yongwen 2018, Ananthakrishnan 2013, Mikocka-Walus A 2016, Garcia-Alanis 2020, Chan 2017, Navabi 2018, Dolovich 2020, Câmara 2011

Prädiktoren für komorbide Psychiatrische Erkrankungen

- **Sozioökonomische** Deprivation = RF Depression/Angst
- **Chir. Intervent.** = Prädiktor Depression CD / Angst UC
- **Krankheitsaktivität** = Prädiktor Depression
Adoleszente: bis OR 4.6
- **Schlafstörungen** assoziiert mit psychiatrischen
Erkrankungen, IBD > Ges auch in Remission

Nahon 2012, Zangenbeg 2017, van den Brink 2018, Gilc-Blanariu 2020

Resilienz als Verlaufs- prädiktor

- Bei CD und UC **hohe Resilienz** unabhängig je assoziiert mit tiefer Krankheitsaktivität und höherer HRQoL sowie weniger Chirurgie b CD
- **Negative Krankheitsüberzeugungen** bei UC und CD waren deutlich stärker mit tiefer HRQoL, Depression und Angst assoziiert als mit demografischen oder krankheitsspezifischen Faktoren

Sehgal 2020, Bennebroek 2019

Persönlich- keitszüge

- IBD: **Typ-D** assoziiert mit \propto Schüben, negativer Therapieantwort, neuen Komplikationen, EIM, Krankheitsaktivität, Fisteln, Stenosen und neuer systemischer Therapie
 - aHR 1.6 für Typ-D (korrigiert für Depression 1.32);
 - 3.3 f für spätere Depression
 - Typ-D + D 3.98
- IBD: **Aktivität, Selbstvorwürfe und negativer Affekt** als prädisponierende Persönlichkeitszüge wie (NEO-FFI) assoziiert mit prospektiv \propto neuer entzündlicher Schübe u EIM

Jordi 2021, 2023; Prasko 2010

Zentrale Fatigue bei IBD

- **Subjektiv grössere Last als IBD-Symptome selbst**
 - 86% mit aktiver Erkrankung
 - 52% mit milder bis inaktiver Erkrankung, häufigster Grund für AUF
- **Prädiktoren**
 - Depression und Angst , ♀ > ♂ , häufig jüngere, kürzere Krankheitsdauer, nächtliche Diarrhoe, tiefe Bildung
 - Desto häufiger Fatigue je weniger sozialer Support, weniger Akzeptanz, körperliche Aktivität und HRQoL
- **Mögliche Ursachen:** Entzündung, Medikamenten-NW auf Skelett und Hirnphysiologie, Malnutrition, Anämie, Schlafstörungen, psychiatrische Komorbidität, Immunprofil, fäkales Mikrobiom, Dekonditionierung
- **Therapie:** LösTh, hochdosiert B1, biologische Th, körperl Aktivierung unklar

Schreiner 2021, McGing 2021

Somato therapeutische Effekte

- **Standardisierte IBD-Medikation** ohne Psychotherapie
→ \approx depressiver Sy im Verlauf
- **Immunsuppressive Th** (anti-TNF oder immunmod. Th)
→ \approx mittlere und schwere D
- **Antidepressiva** → \approx Krankheitsaktivität, g/i Symptome, Angst und Depression
- **6 Mte AD** → \approx Depression, Angst, \approx HRQoL und sexuelle Funktion sowie \approx Krankheitsaktivität; ungenügende Therapie assoziiert mit tieferer QoL
- **Wirksame Bewältigung u Support Strategien** können einen Teil der Krankheitslast kompensieren
- **Unklar** ob biologische Therapie assoziiert sind mit Depression, Angst, Psychose oder Suizidalität

Zhao 2020, Horst 2015, Tarricone 2017, Kristensen 20219, Yanartas 20216, Rogler 20214, Jain, 2020)

Psychischer Stress und IBD

- **Stress** → Veränderungen in Motilität, Sekretion, α viszeraler Smz, α intestinale Permeabilität, δ Regenerationsfähigkeit und Durchblutung der Mukosa, negative Effekte auf Mikrobiota.
- **Chron. Stress** → metab. Dysregulation mit α Gluconeogenese/ Lipolyse, δ Proteinsynthese, α BD, δ Stimmung, δ kognitiver /Gedächtnisfunktionen, α anti-inflamm. IL, δ pro-inflamm.
- **Frühe belastende Lebensereignisse** Fötalzeit und Kindheit → lebenslange Spuren im ZNS und Einfluss auf spätere Stressantworten von ANS, Emotionsregulation, Kogn., Gedächtnis über pfx Amygdala-Kreislauf, HHN-Achse sowie Herunterregulierung Vagus und cholinerg. anti-inflamm. Pfade.
- **Subjektiver** psychologischer Stress bei CED assoziiert mit α Krankheitsaktivität und entzündlicher Schübe
- δ **Vagustonus** b IBD, assoz. mit α Epithelpermeabilität/ Dysbiose
- **Negative Affekte:** Ängstliche, depressive, katastrophisierende Reaktionen u Gefühl δ Selbstwirksamkeit → α Schmerzwahrnehmung mit Hypervigilanz u Enthemmung absteigender Smzmodulationswege unabhängig von akuter intestinaler Entzündung

Psychotherapie:
Stressreduktion →
QoL, RDS

- **EIGENE SELBSTFUERSORGE**
- Krankheitsakzeptanz – und Bewältigung, Achtsamkeit
- Vagusaktivierung: Pausen, konsequenter u stetes Stressmanagement, Teepause, Meditation, AT, Suggestion, Yoga, Mind Based Stress Relaxation (MBSR), PMR, Biofeedback, Shiatsu, Qigong, Tai-Chi
- Kontinuierliche Einflussnahme im Emotionskreis Wahrnehmung-Gedanke-Körperbefindlichkeit-Handlungsimpuls
- Hypnosetherapie (Manchesterprotokoll bei Reizdarm)
- Ressourcen aufbauend: Imagination, EFT, EMDR, KiP, CBT, CBASP
- Kognitive Restrukturierung und Achtsamkeit im Sinne des Stressmanagements und ACT
- Aufarbeitung individueller Themenkreise narrativ-klärend mittels Situationsanalysen: Prägungen, Schema
- Emotionsfokussierte Bewältigungsstrategien (bspw. über Gefühle reden, anders umgehen mit Emotionen führen zu einer schlechteren Bewältigung als kognitive und verhaltensorientierte Strategien)
- Fallführung und Zusammenarbeit mit Einbezug Angehöriger

Take home
message:

Stressreduktion!

- Psychische Faktoren beeinflussen top down und bottom up die Darm-Hirn Achse und damit den Verlauf bei IBD und postinfektiösem RDS
- Depression und Angst inkl. PTBS müssen gescreent und weiterführende Therapien initiiert werden
- Konsequentes Stressmanagement ist essentiell
- Krankheitsakzeptanz – und Bewältigung fördern
- Fallführung und Zusammenarbeit inkl. mit Angehörigen koordinieren
- Hypnosetherapie nützlich (Manchesterprotokoll bei Reizdarm)

DANKE FÜR

**IHRE
AUFMERKSAMKEIT**

makeameme.org