

# Unser Immunsystem verstehen

Eine Einführung in die Immunbiologie in 3 Teilen

## Teil 2

Ioannis Vogiatzis, MD - Arzt in Biologischer Medizin  
Vogiatzis BioLogic, Korfu , Griechenland

1

## Allergie und Immunität

### Allergie

- Immunantwort gegen harmlose Stoffe ( Pollen, Lebensmittel, Insektengifte...)
- Hypersensitivitätsreaktion/-erkrankung
  - I- III → Antikörpervermittelt
  - IV → T- Zell vermittelt ( TH 1 )

### Autoimmunerkrankung

- Immunsystem reagiert gegen körpereigene Strukturen

2

## Allergie und Immunität

### Erstkontakt

- Allergenspezifische naive T-Zellen werden durch DC's aktiviert:
  - Typ I-III → CD4+ T Zellen aktivieren spez. B – Zellen
  - Oft symptomlos ( AG verschwindet meist bevor AK-Produktion einsetzt)

### Zweitkontakt

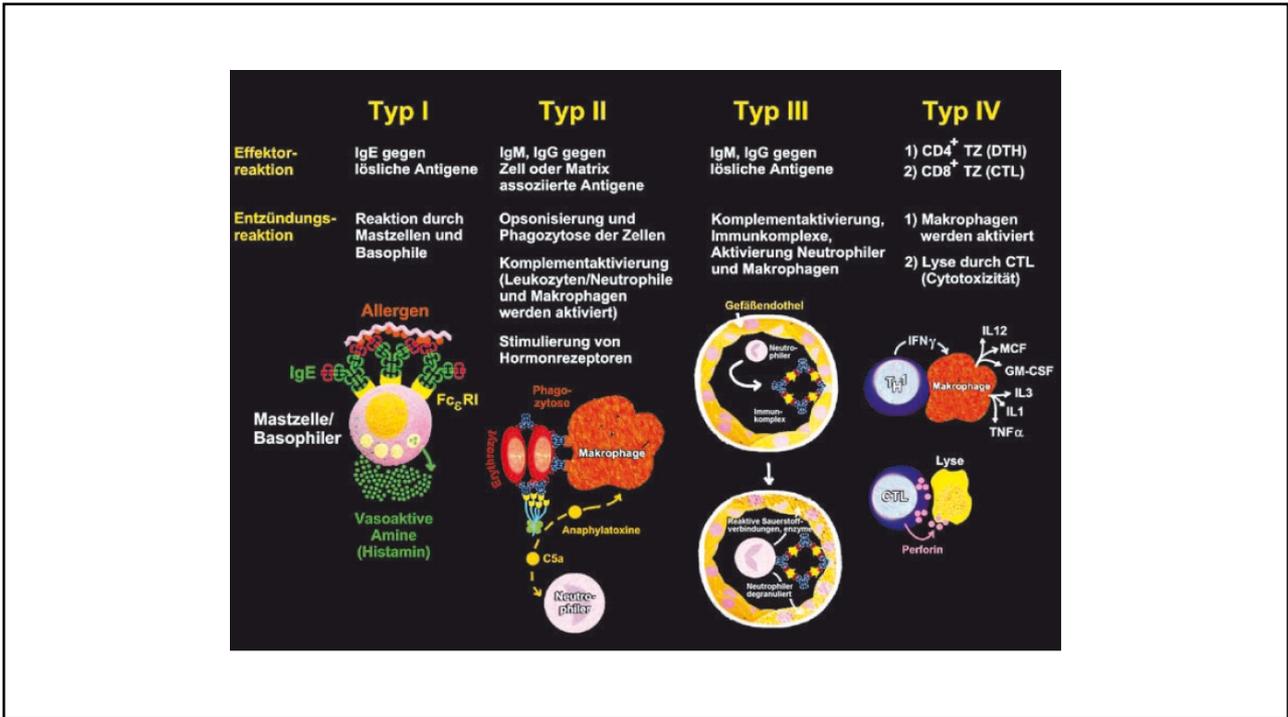
- AK- Produktion setzt sehr schnell ein( Gedächtnis Lymphozyten und AG spezif. Ak bereits vorhanden).

3

## Allergie

- Die Mechanismen der Immunantwort gegen Allergene oder körpereigene Strukturen unterscheiden sich nicht von den Mechanismen der Immunantwort gegen pathogene Keime, wie Bakterien oder Viren.

4



5

## Hypersensitivitätserkrankungen

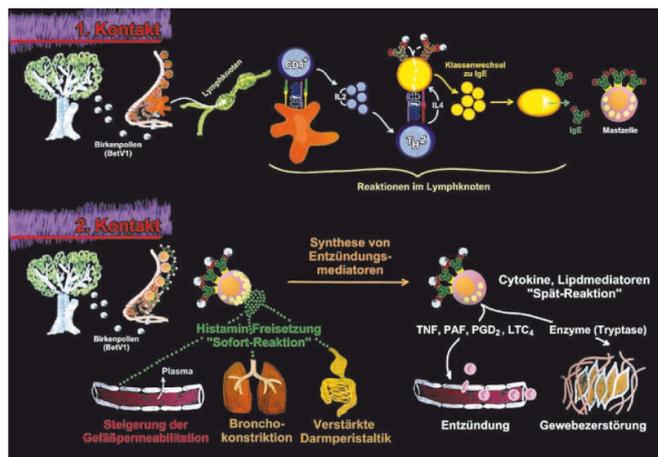
### Typ I:

( Soforttyp,,z. B Heuschnupfen, Atopiker, Allergiker)

- Häufigste Form
- IgE Ak vermittelt

Bindung an Mastzellen und Basophile Granulozyten ( vasoaktive Substanzen und Entzündungsmediatoren) → Histaminausschüttung

Abhängig von genetischen – und sozio-ökonomischen Faktoren

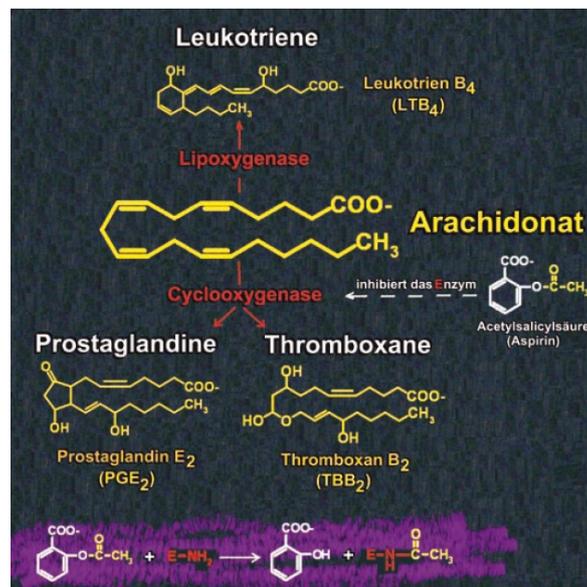


6

## Anaphylaxie

- Systemische Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I
- Die Ausprägung ist davon abhängig, von der systemischen Aktivierung von Mastzellen und Basophilen und der damit verbundenen systemischen Freisetzung von Entzündungsmediatoren:
  - Vasodilatation → Blutdruckabfall → ggf. Schock
  - Bronchokonstriktion

7



8

## Hypersensitivitätserkrankungen

### Typ II:

- IgM oder IgG Ak vermittelt
- Bindung an zellassozierte Antigene

9

## Hypersensitivitätserkrankungen

### Typ III: (als Folge chronischer Entzündungen, Autoimmunkrankheiten...)

- Ablagerungen von Immunkomplexen ( gebildet von IgM oder IgG AK und der jeweiligen löslichen AG)
- Überschuss and diesen Immunkomplexen führt zur aktivierung von Komplementsystem und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, Sauerstoffradikale → Pahgozyteneinstrom → Entzündungsverstärkung
  - → u.a Microangiopathien

10

## Hypersensivitätserkrankungen

Typ IV: ( verzögert, 24h bis 72h, Kontaktallergien)

- T Zell Aktivierung (TH1, CTL's)
- wandern zum Ort der AG Freisetzung →aktivieren Makrophagen → Cytokin- und Chemokinausschüttung → Phagozyten → Schädigung des Gewebes und Lyse der AG präsentierenden Zellen Mithilfe der zytotoxischen Zellen (CTL)

11

## Entstehung von Autoimmunkrankheiten -Toleranz-

- Selbstreaktive B- und T-Zellen werden während ihrer Reifung in den primären lymphatischen Organen (Knochenmark, Thymus) durch die Mechanismen der **zentralen Toleranz** ausgeschaltet.
- Daneben existieren aber auch Mechanismen, die in der Peripherie (außerhalb von Knochenmark und Thymus) potentiell autoreaktive T-Zellen unterdrücken und „Überreaktionen“ des Immunsystems im Verlauf von Infektionen regulieren, die Mechanismen der **peripheren Toleranz**.

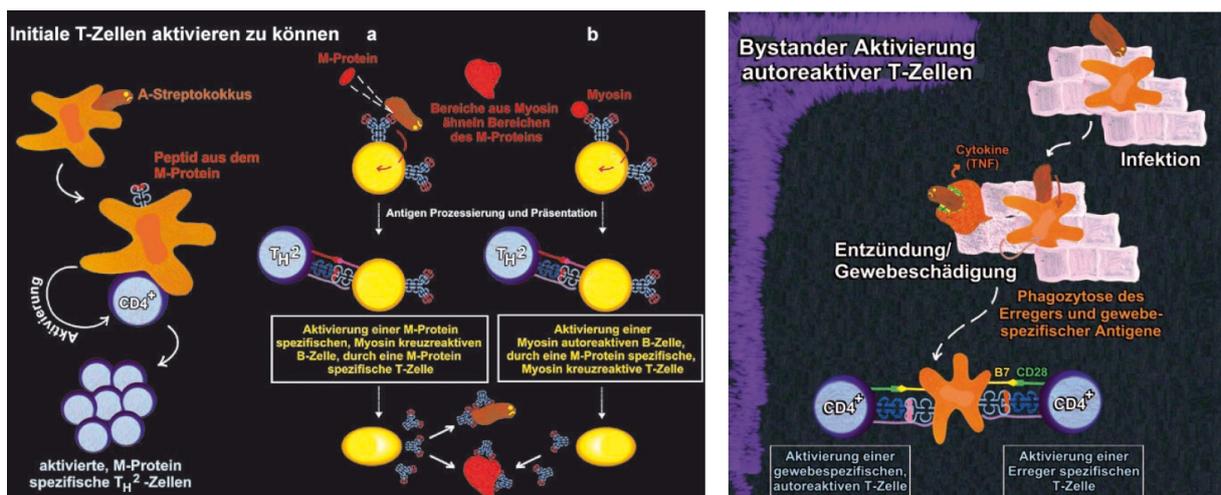
12

## Entstehung von Autoimmunerkrankungen

- Multifaktoriell:
  - Genetische Disposition ( i.d.R. polygen)
  - Häufig gehen Infektionen voraus:
    - Molecular Mimicry
    - Bystander aktivierung autoreaktiver T-Zellen
      - TLR's scheint hierbei eine grosse Rolle zu zukommen
- Zugrundeliegender Mechanismus ist die Durchbrechung der Toleranzmechanismen:
  - → Ak und T- Zellen richten sich gegen körpereigenen Strukturen

13

## Entstehung von Autoimmunerkrankungen



14

## Abwehr aus dem Bauch heraus

15

"Der dramatische Wandel von Krankheits- und Gesundheitsmustern während unserer Menschheitsgeschichte ist zugleich Spiegelbild sozialer und ökologischer Veränderungen."

(Barrett et al. 1998, McMichael 2001)

16

“World is ‘on notice’ as major UN report shows one million species face extinction.”

17

## Biodiversität

- Die biologische Vielfalt oder Biodiversität bezeichnet die Vielfalt von Leben in allen seinen Formen.
- Gemeint sind damit die **Vielfalt der Arten**, deren **genetischer Variationen** und das Zusammenspiel dieser Lebensformen in komplexen **Ökosystemen**.

18

## Bedeutung der Biodiversität

- Gesunde Ökosysteme erbringen lebenswichtige Leistungen, die wir als selbstverständlich erachten.
- Die Artenvielfalt hilft uns im Kampf gegen den Klimawandel und reduziert die Auswirkungen von Naturgefahren.
- MILLIEU !

19

## Biodiversity is threatened severely

- Increased numbers of households
  - Steady decline of multi-generational households
  - Increased per capita consumption of natural resources
- Even in regions where population size decreased

Jianguo (Jack) Liu of MSU and Stanford colleagues Gretchen C. Daily, Paul R. Ehrlich and Gary W. Luck in the Jan. 12 advance online publication of the journal Nature.

20

"Die Biodiversität ist die Existenzgrundlage für den Menschen und für die Wirtschaftsleistung eines Landes.

... Der Verlust der Biodiversität stellt eine Bedrohung der Existenzgrundlage für die Menschen und für die Wirtschaftsleistung unseres Landes dar."

BAFU, Schweiz

21

"Mehr als ein Drittel der weltweiten Landfläche und fast 75 Prozent der Süßwasserquellen werden heute für die pflanzliche oder tierische Produktion genutzt."

(Aus dem Abschlussbericht der Vereinten Nationen, Mai 2019)

22

## Was hat das denn nun alles mit unserem (menschlichen) Mikrobiom zu tun ?

23

- ...Until recently, almost no epidemiologists, nor medical schools, were framing questions of human infectious disease prevention in terms of, say, habitat structure, promoting genetic diversity in non-human species, or protecting animal predators as ecosystem regulators. Human diseases, goes the conventional thinking, are best understood and treated by looking at humans.
- "Now there is the beginning of a movement to bring epidemiology and ecology together," says Pongsiri.
- "We're not saying that biodiversity loss is the primary driver for all of these emerging diseases," says Roman, "but it appears to be playing an important role."

(University of Vermont biologist Joe Roman, EPA scientist Montira Pongsiri, and seven co-authors in *BioScience*.)

24

*Table 2. Summary of case studies linking biodiversity change to health effects in humans.*

Disease system	Component of biodiversity change	Location	Effect on human health	Proposed mechanism	Observations
Lyme disease ( <i>Borrelia burgdorferi</i> )	Host diversity	Northeastern United States	Changes in <i>Peromyscus leucopus</i> mouse abundance influences risk of Lyme disease transmission to humans	Relative abundance of competent reservoirs (small mammals) affects vector (black-legged tick) infection rates	Many hosts vary in reservoir competence and may contribute to disease risk
Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)	Host diversity	Panama	HPS outbreaks associated with less diverse rodent assemblages	Absence of nonreservoir species is associated with higher abundance and infection prevalence in competent reservoir species	Lower diversity increases encounter rates between infected and susceptible hosts
West Nile virus	Host diversity	Louisiana, United States	High avian diversity associated with lower mosquito infection rates and human disease incidence	Presence of alternative host species diverts mosquito blood meals away from more competent hosts	Feeding preferences of mosquito species remain unknown
Schistosomiasis ( <i>Schistosoma haematobium</i> )	Predator diversity	Lake Malawi, Africa	Human prevalence of schistosomiasis rises as populations of snail-eating fish decline	Fish predation on intermediate hosts reduces <i>Schistosoma</i> larval production	
Enteric disease	Structural diversity	Uganda	Human activity and forest fragmentation elevate human-primate microbial exchange	Processes underlying forest fragmentation drive increased contact between humans and sources of infection	Habitat types may influence microbial abundance and community composition
Malaria	Structural diversity; vector diversity	Peru	Deforested sites have greater densities of vectors and higher human biting rates, leading to increased risk of human infection	Change in canopy structure influences density and diversity of malaria-transmitting vectors	Aquaculture activities in newly settled areas may contribute to vector breeding
Asthma	Microbial diversity	Urban areas in the United States and Western Europe	Lack of contact with diverse bacteria is associated with some allergic and inflammatory diseases	Changes in microbial diversity lead to imbalanced immune system responses	Diet, lifestyle, and genetics may also play a role in causing these chronic diseases (see box 1)

25

## Definition

- Die Bezeichnungen Mikrobiom und Mikrobiota sind klar zu differenzieren. Während der Begriff Mikrobiota alle symbiotisch zusammenlebenden.
- Mikroorganismen bezeichnet, bezieht sich die Bezeichnung Mikrobiom auf deren kollektives genomisches Material. Subklassifikationen in Bakteriom, Mykobiom und Virom umfassen wiederum die Gesamtheit der genomischen Information.
- Verschiedener Arten von Mikroorganismen.

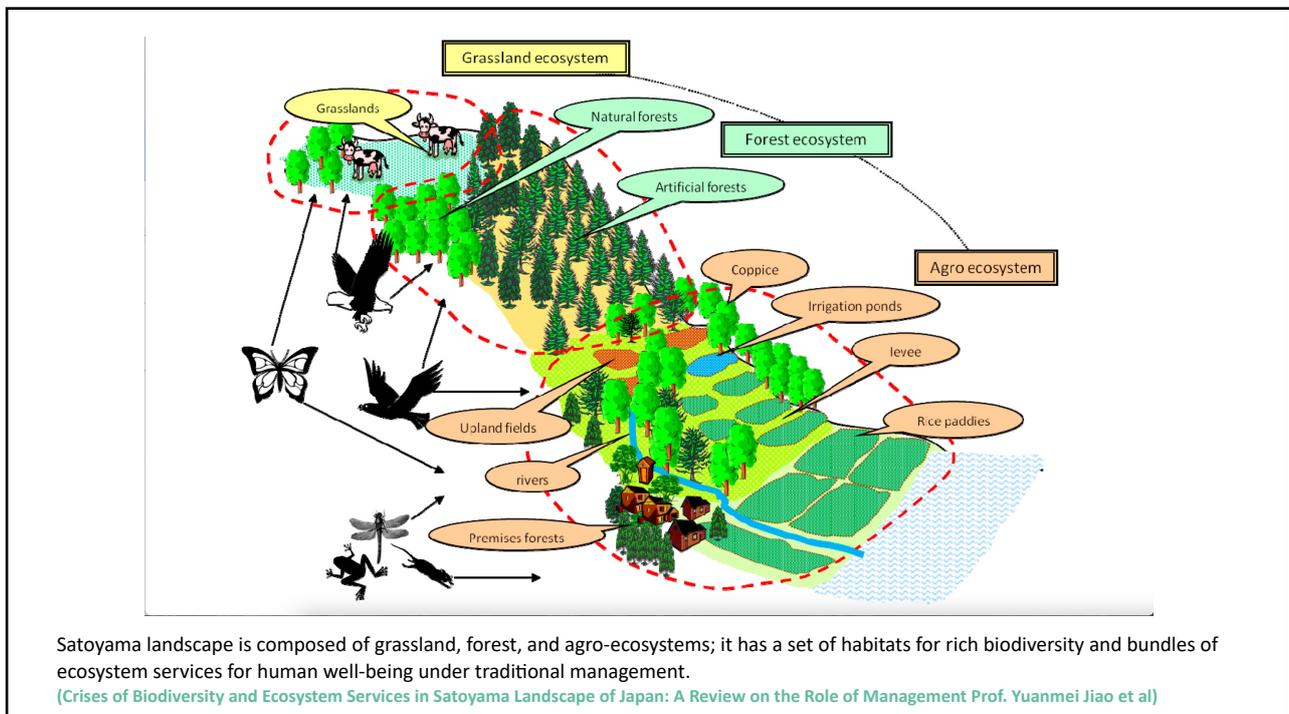
(Vehreschild Maria et al. Modulation des Mikrobioms)

26

## Microbiom

- Ob ein bestimmtes Microbiom für die Gesundheit „gut“ oder „schlecht“ ist, hängt von den jeweiligen Umständen ab.
- Veränderungen des Darm-Microbioms wurden mit einer ganzen Reihe weiterer Krankheiten in Verbindung gebracht.

27



28



29



## Microbiom

---

- Der Name für unser Microbiom, geht auf den US-Amerikaner Joshua Lederberg (1925–2008), einem Mikrobiologen und Genetiker (1958 Nobelpreis für Medizin), zurück – analog zum unserem Genom.
- Human Microbiome Project, das 2008 vom US amerikanischen National Institute of Health (NIH) gestartet wurde.

Qin J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464: 59–65.

30

## Microbiom

- Der Genpool des menschlichen Microbioms ist mit 8 Millionen Genen (d. h. für Proteine kodierende DNA-Sequenzen) 360-mal größer (!) als das menschliche Erbgut mit seinen gerade mal etwa 22 000 Genen.
- Teil unseres Stoffwechsels wird von der Darmflora erledigt!
- Hinweise auf die Bedeutung des Microbioms für die Entstehung von Mangelernährung.

31

## Microbiom

Auch in unserem Körper sind wir nicht alleine und auf die Hilfe zahlreicher "Mitbewohner" angewiesen:

- **Billiarden** an Mikroorganismen koexistieren im menschlichen Körper, darunter Bakterien, Viren, Pilze und Archebakterien.
- In ihrer Gesamtheit bezeichnen wir diese als **Mikrobiota**.

32

## Einfluss auf die Diversität der Mikrobiota

- **Verbreitete Therapieformen der modernen Medizin:**  
Unkontrollierter Einsatz von Antibiotika, Mykotika, Virostatika, Zytostatika u.a
- Polypharmazie
- Toxische Belastung wie z. B mit Schwermetallen, Xenohormonen, EMR , um nur einige zu nennen
- Lifestyle
- Industrialisierung

33

## Mikrobiota

### DEFINITION

- **Billiarden an Mikroorganismen koexistieren im menschlichen Körper:**
  - Bakterien
  - Viren
  - Pilze
  - Archebakterien
- In ihrer Gesamtheit bezeichnet man sie als Mikrobiota.
- Sie besiedeln nahezu jede Körperregion.
- Aufrechterhaltung der menschlichen Homöostase.

34



35

## Mikrobiota

### AUFGABEN

- Regulation der Entwicklung des Epithelgewebes.
- Nährstoffproduktion.
- **Reifung des Immunsystems.**
- Barrierefunktion (Kolonisationsresistenz).
- Knapp 1200 verschiedene den Menschen kolonisierenden Spezies.
- In einem einzelnen Individuum finden sich etwa 200 davon.
- Grosse individuelle Variabilität .

36

## Mikrobiota

- Chronischen Erkrankungen
- Krebs
- Erkrankungen mit
  - ❖ entzündlichen
  - ❖ metabolischen-
  - ❖ kardiovaskulären-
  - ❖ autoimmun-
  - ❖ neurologischen-
  - ❖ psychiatrischen Komponenten

(N Engl J Med 2016; 375:2369-2379)

37

### Gut Microbiota Functions

Influences  
 Immune maturation and homeostasis  
 Host cell proliferation  
 Vascularization  
 Neurologic signaling  
 Pathogen burden  
 Intestinal endocrine functions  
 Bone density  
 Energy biogenesis

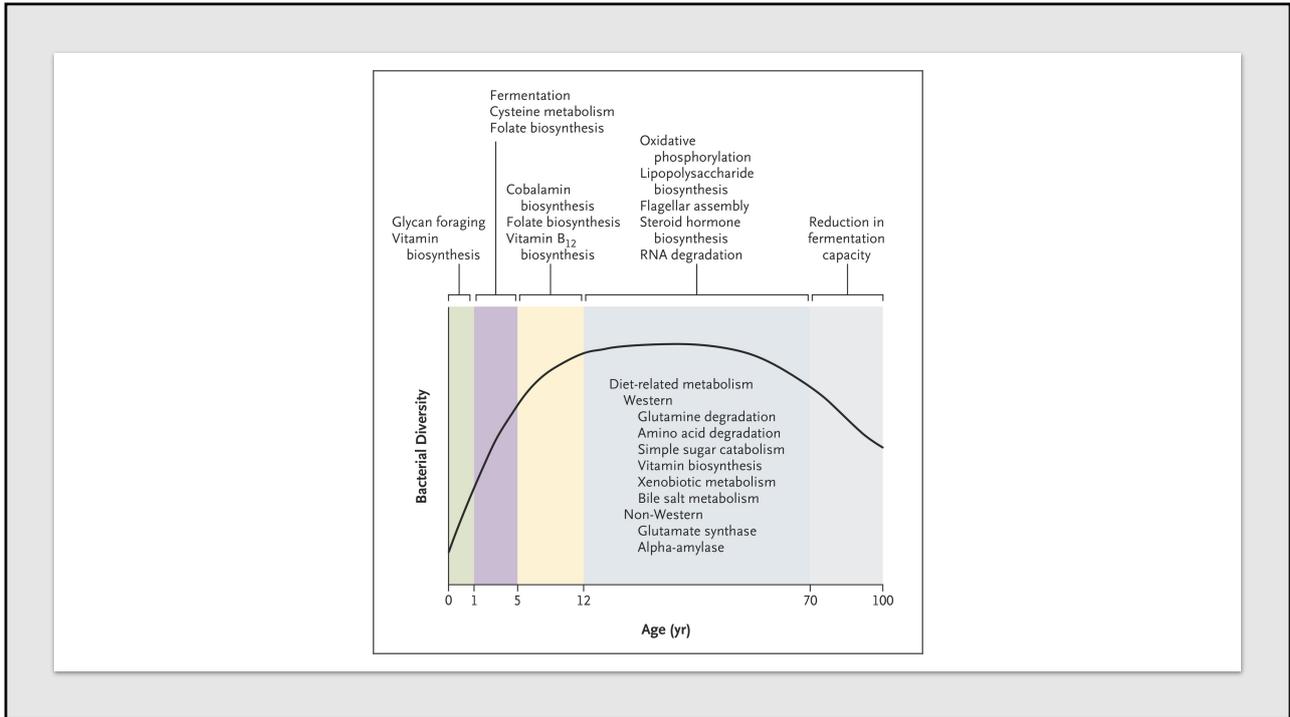
Biosynthesis  
 Vitamins  
 Steroid hormones  
 Neurotransmitters

Metabolism  
 Branched-chain and aromatic amino acids  
 Dietary components  
 Bile salts  
 Drugs  
 Xenobiotics

### Disease Indications

Neurologic  
 Psychiatric  
 Respiratory  
 Cardiovascular  
 Gastrointestinal  
 Hepatic  
 Autoimmune  
 Metabolic  
 Oncologic

38



39

## Bedeutung des Mikrobioms

- Darmbakterien (besonders Bacteroides) wirken als «Löschblatt» für Toxine im Darm.
- Darmbakterien interagieren eng mit dem **Immunsystem** und beeinflussen dessen Entwicklung.
- **Anaerobier entsäuern** den Organismus.

40

## Bedeutung des Mikrobioms

- Darmbakterien sind entscheidend für eine funktionierende **Verdauung**.
- Sie produzieren **Vitamine (z.B. B12 und K2) und Fettsäuren**.
- Darmbakterien sind Träger der **Aufbaukräfte** im Menschen.

41

## Immunsystem

42

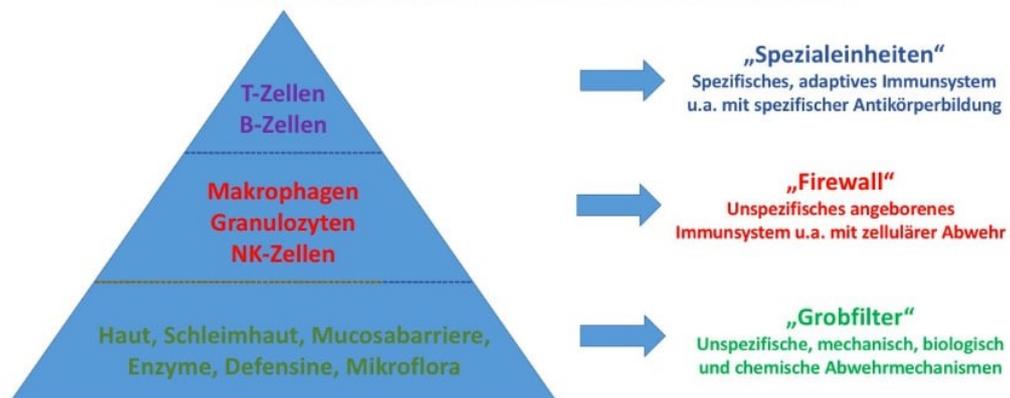
## Abwehrstufen des Immunsystems

Abgesehen von Bewegungs- und Fluchtvermögen, mit dem der Mensch brenzligen Situationen entgehen kann, besteht die Möglichkeit, das Immunsystem selbst zu schützen und zu trainieren, um gewisse kleinere „Angreifer“ abzuwehren.

43

### Aufbau der menschlichen Immunabwehr:

Das menschliche Immunsystem ist mit drei aufeinander aufbauenden Barrieren gegen „körperfremde Substanzen“ ausgestattet:

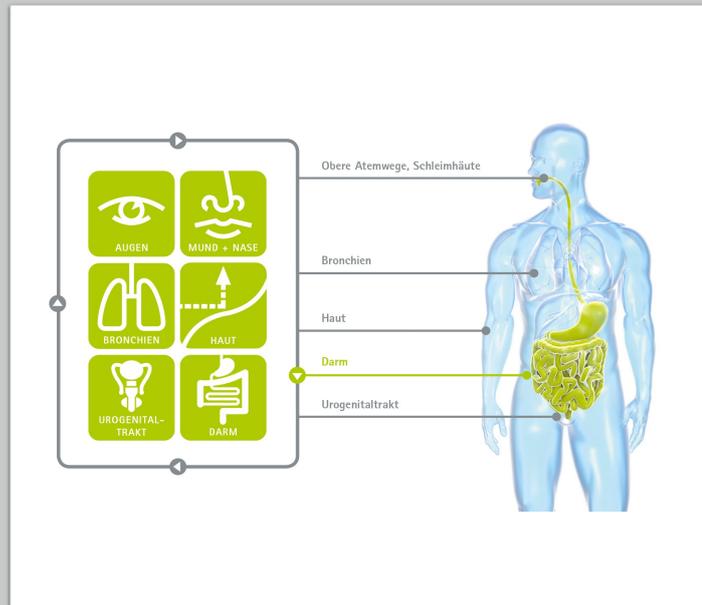


[www.naturheilpraxis-lojdl.de](http://www.naturheilpraxis-lojdl.de)

44

## Erste Schutzbarriere physikalisch und chemisch

- Säuremantel der Haut ( pH Wert 4.7).
- Flimmerepithel der Luftwege.
- Lysozym ( KH verdauendes Enzym) in Tränenflüssigkeit, Nasenschleim, Speichel , Flimmerhärchen etc.
- hemmt die Vermehrung/ Wachstum von Bakterien / Viren, greift deren Zellwand an.
- Muzine ( Glykoproteine) auf Schleimhäuten.
- Antimikrobielle Substanzen im Darm.
- Ausspülung über die Harnwege.



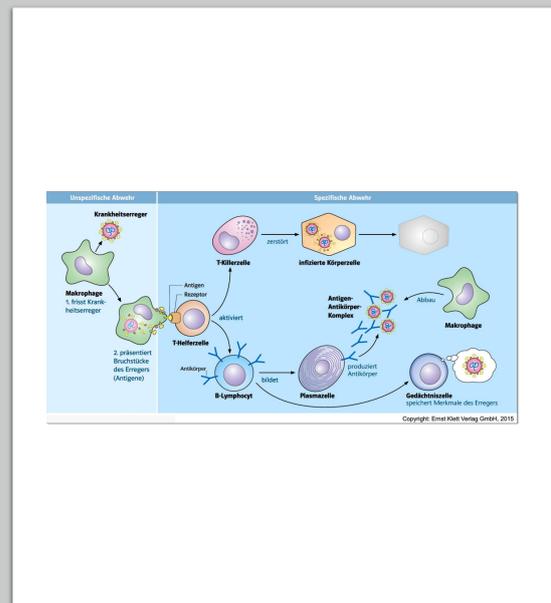
45

## Zweite Schutzbarriere – unspezifisches Immunsystem

Die unspezifische Abwehr ist **angeboren**. Sie dient als rasch einsetzende **Erstverteidigung** und ist **unspezifisch** gegen alle verschiedenen Eindringlinge gerichtet.

Die im Blut **patrouillierenden** Immunzellen erkennen die Eindringlinge anhand ihrer Oberfläche, greifen diese sofort an und vernichten sie durch **Phagozytose (zelluläre Abwehr)**.

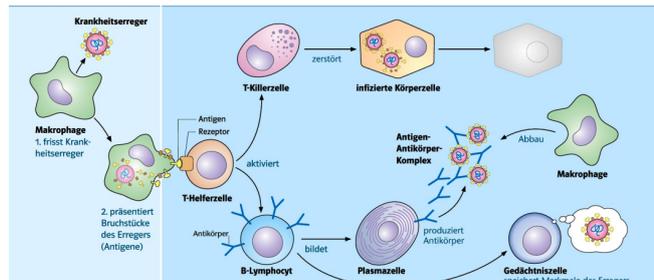
Zudem sorgen diverse **Abwehrstoffe** in Blut und Lymphe für ein schnelles Unschädlichmachen von Fremdstoffen (**humorale Abwehr**).



46

## Dritte Schutzbarriere – spezifisches Immunsystem

- Die spezifische Immunantwort ist **langsamer** einsetzend als die unspezifische Abwehr.
- Wird ein Eindringling im Körper als solcher erkannt, werden **spezifisch** gegen diesen Eindringling **Abwehrmechanismen** entwickelt.
- Bei der humoralen Abwehr werden **Plasmazellen** produziert, welche ihrerseits für die Produktion von **spezifischen Antikörpern** verantwortlich sind.
- Zudem patrouillieren **T-Lymphozyten**, welche für die spezifisch zelluläre Immunantwort verantwortlich sind und sich bei Bedarf vermehren können.
- Bei der spezifischen Immunantwort bilden sich gleichzeitig **Gedächtniszellen**, welche bei erneutem Kontakt mit demselben Eindringling eine schnellere Gegenwehr gewährleisten. So geht das Immunsystem aus jedem überstandenen Infekt gestärkt hervor.

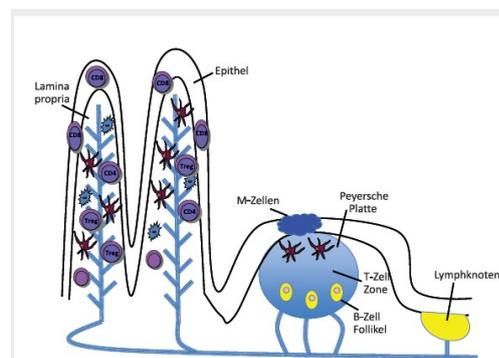


47

## Immunsystem Darm

- Die Verbindung des mukosalen Epithels mit den Immunzellen ist sehr eng.
- Es finden sich inhibierende Makrophagen wie auch toleranz induzierende DC in hohen Mengen im Magen-Darm-Trakt [2]

(Belkaid Y, Harrison OJ. Immunity 2017; 46: 562–576)



► **Abb. 2** Schematische Darstellung des Immunsystems im Darm mit den Darmzotten und den aktivierten Immunzellen, wie auch die Peyer'schen Platten mit den M-Zellen, die eng mit den Dendritischen Zellen (DC) verbunden sind. Quelle: Dr. Sabine Vollstedt

48

## Immunsystem und Mikrobiom

- Im Darmepithel gibt es viele aktivierte zytotoxische T-Zellen, die ständig durch regulierende T-Zellen kontrolliert werden müssen (zum Schutz der Darmschleimhaut).
- Dendritische Zellen orchestrieren dieses Zusammenspiel der unterschiedlichen Immunzellen (über ihre Zytokinmuster).

49

## Immunsystem und Mikrobiom

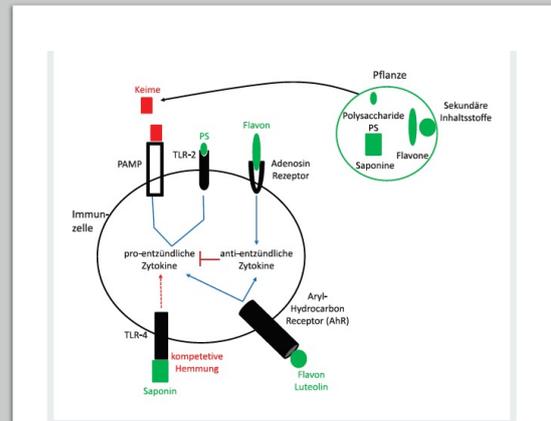
- regulierende und modulierende Effekte:
  - ❖ Verdauung
  - ❖ Darmperistaltik
  - ❖ Versorgung des Darmepithels (Energie und Vitaminen)
  - => Trainingsgrundlage für das Immunsystem
- sorgt dafür, dass sich pathogene Keime nicht ausbreiten können, weil Bakterien und Pilze des Mikrobioms den vorhandenen Platz schon belegen

(Belkaid Y, Harrison OJ. Immunity 2017; 46: 562–576)

50

## Sekundäre Pflanzenstoffe - Immunregulation

- Flavonoide - Entzündungsmodulierend
  - Mariendistel
- Polysaccharide - Schleimhautschützend und Entzündungsmodulierend
  - Leinsamen
  - Bockshornkleesamen
  - Malve
- Saponine – Entzündungshemmend und Sedierend (5-HT2-Rezeptor)
  - Ginseng, Ringelblume



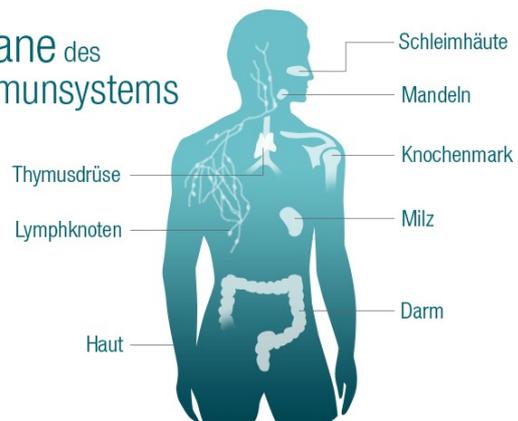
► **Abb. 3** Schematische Darstellung der Interaktionen von sekundären Inhaltsstoffen mit Rezeptoren auf Immunzellen mit einer anschließenden Induktion von pro- oder anti-entzündlichen Zytokinmustern. Quelle: Dr. Sabine Vollstedt

51

## Organe des Immunsystems

- Thymus und Knochenmark sind **primäre Immunorgane**, in denen T bzw. B-Zellen heranreifen.
- Lymphknoten, Milz, und Mukosaassoziierte Gewebe (MALT) gehören zu den **sekundären Immungeweben**. Dort werden unter anderem spezifische Immunantworten initiiert.

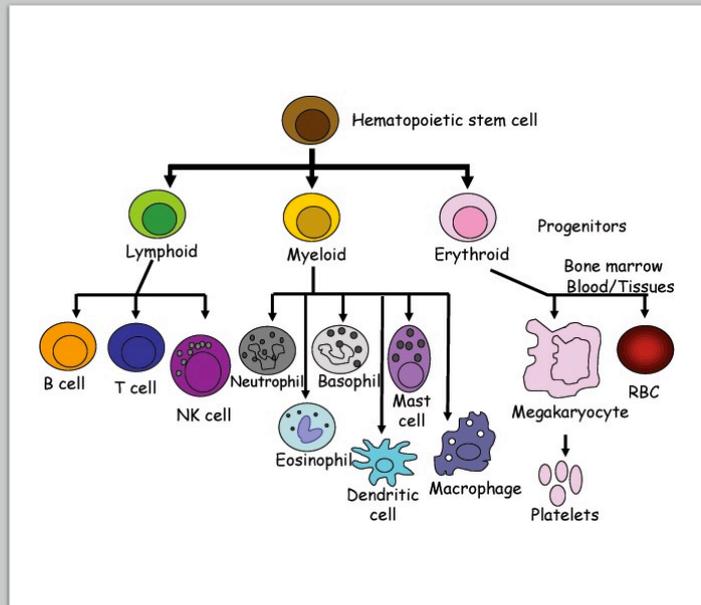
### Organe des Immunsystems



52

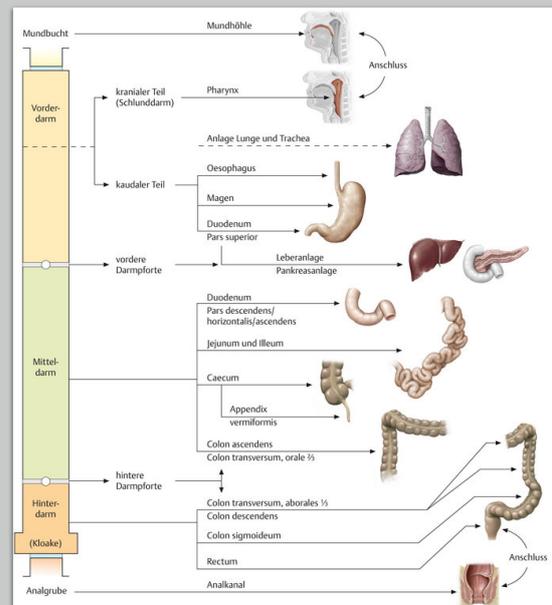
# Immunzellen

- Aus den pluripotenten Stammzellen entstehen im Knochenmark myeloische oder lymphatische Vorläuferzellen.
- Gelangen diese Zellen ins Blut, so entwickeln sie sich zu Granulozyten oder Monozyten, respektive zu Lymphozyten (T-/B-Zellen).
- Nach Aktivierung oder beim Austreten ins (lymphatische) Gewebe differenzieren sie sich weiter in die jeweiligen Effektorzellen.

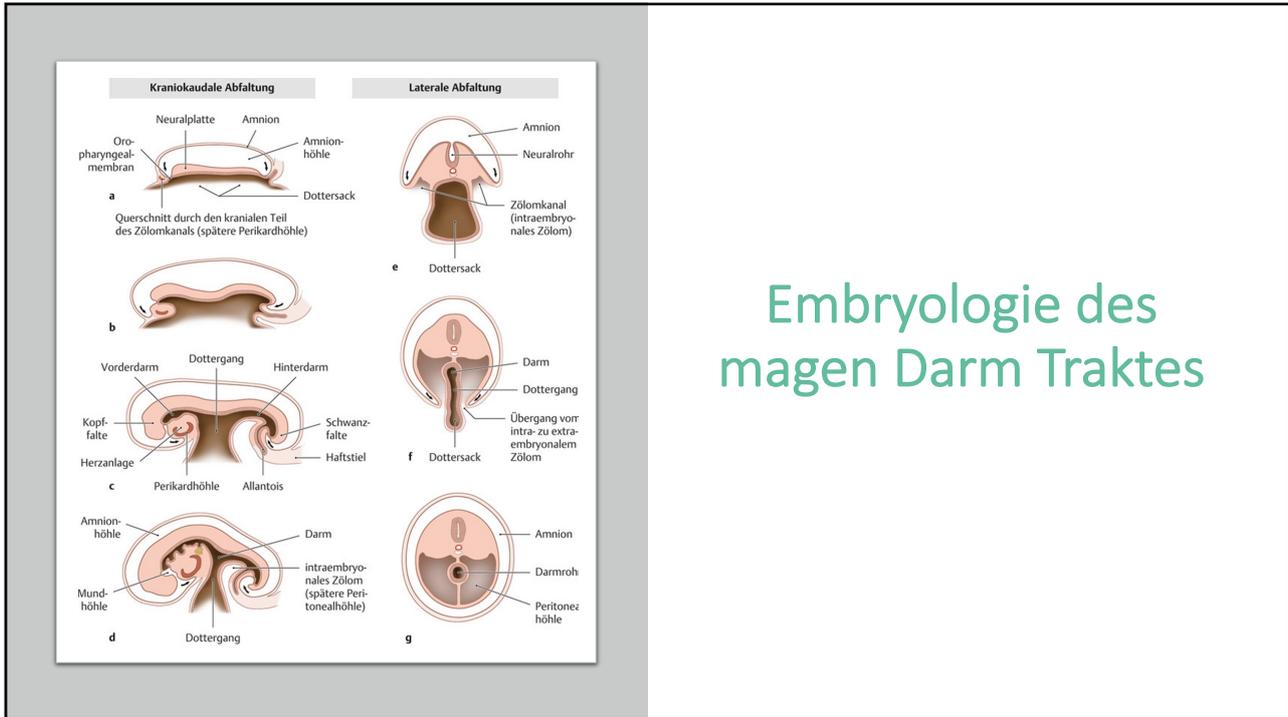


53

# Embryologie des Magen Darm Traktes



54



## Embryologie des Magen Darm Traktes

55

## Dünndarm

- Länge: 5 – 6 Meter
- pH 7 – 7.5
- **Verdauung und Aufnahme** von Nährstoffen.
- Gallen, Magensäure und Pankreas – Enzyme sind nötig.
- **Differenzierung von essbar und giftig.**
- **Immunfunktion** (70 % aller Lymphozyten sind in den Peyerschen Plaques stationiert).

56

## Dünndarm

- Produktion von **Hormonen und Neurotransmittern**.
- **Exkretion** von Schleimstoffen und Giften.
- Drei Abschnitte:
  - ❖ Duodenum
  - ❖ Jejunum
  - ❖ Ileum

57

## Colon- Dickdarm

- Länge: 1 – 1.5 Meter
- pH 5.5 – 6.5
- **Aufnahme von Wasser und Mineralien**, die über die Verdauungssäfte ausgeschieden werden
- Unverdauliche Verdauungsrückstände werden durch Bakterien durch **Gärung und Fäulnis** weiterverarbeitet
- **Vitaminproduktion** durch Darmbakterien (Vitamin K, B12, B1, B3, B6)
- **Schleimproduktion** durch Becherzellen
- Stuhl-Speicherung

58

## Alle organe sind miteinander verbunden

Auch der Darm ist mit anderen Organsystemen verbunden:

- Leber
- Bauchspeicheldrüse
- Herz
- Gehirn
- und alle anderen Organe...

59

## Vegetative Verknüpfungen

- Vegetative Versorgung der Bauchorgane durch **N. vagus** und **Sakralmark** (Parasympathikus) und **Ggl. coeliacum** (Sympathikus).
- Hohe Zahl an Afferenzen aus dem Darm Richtung ZNS: 90 % der Nervenzellen gehen vom Darm zum Gehirn, nicht anders herum.
- Verschaltung im Hirnstamm auf vegetative Fasern zu und von anderen Organen (Herz, Lunge, Bauchorgane).
- Starke Wirkung des Darms auf alle anderen Organe über vegetative Nervenbahnen!!

**Bei chronischen Erkrankungen ist das Vegetativum gestört, meist mit Dominanz des Sympathikus.**

60



## Vegetative Analyse

**Typisches Bild bei Chronischen Erkrankungen:**

- SYMPATHIKUS-DOMINANZ!!
- PARASYMPATHIKUS-SCHWÄCHE

Stärkung des Parasympathikus über intestinale Therapie!!

61

## TCM und meridianlehre

- Herz und Dünndarm sind ein Organ-Paar
  - Herz = Yin (fest, Speicher, Umwandlung)
  - Dünndarm = Yang (hohl, Aufnahme, Verdauung)
- Zuordnung zum Element **Feuer**
- Organzeiten:
 

- Herz	Hochphase 11-13 Uhr, Ruhephase 23-01 Uhr
- Dünndarm	Hochphase 13-15 Uhr, Ruhephase 01-03 Uhr

62

## TCM

- Herz als Herrscher aller Funktionskreise, Durchdringung des Körpers mit Spiritualität, Bewusstsein und Emotionen.
- Dünndarm trennt Reines von Unreinem, schützt die Herzenergie durch Ableitung überschüssiger Hitze.

63

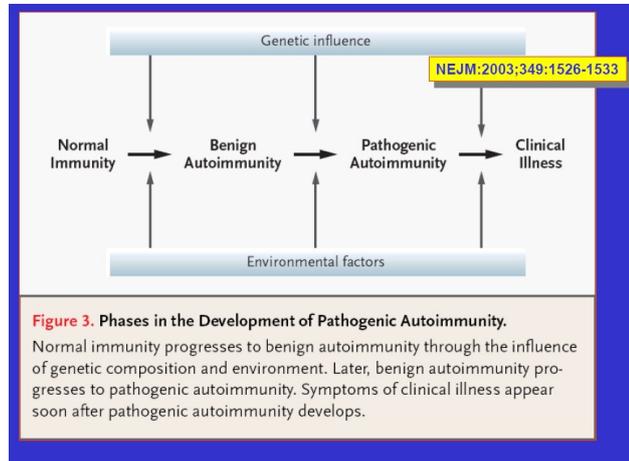
## Mikrobiom und Immunsystem

- Lactophilus, Bacteroides und Bifidobakterien stimulieren die Peyerschen Plaques (Lymphozyten und Makrophagen)



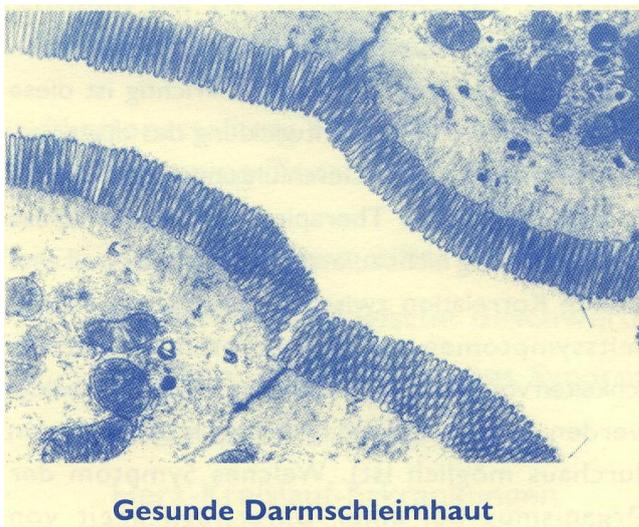
64

## Pathogene Bakterien und Autoimmunerkrankungen



**Figure 3. Phases in the Development of Pathogenic Autoimmunity.**  
 Normal immunity progresses to benign autoimmunity through the influence of genetic composition and environment. Later, benign autoimmunity progresses to pathogenic autoimmunity. Symptoms of clinical illness appear soon after pathogenic autoimmunity develops.

65



**Gesunde Darmschleimhaut**

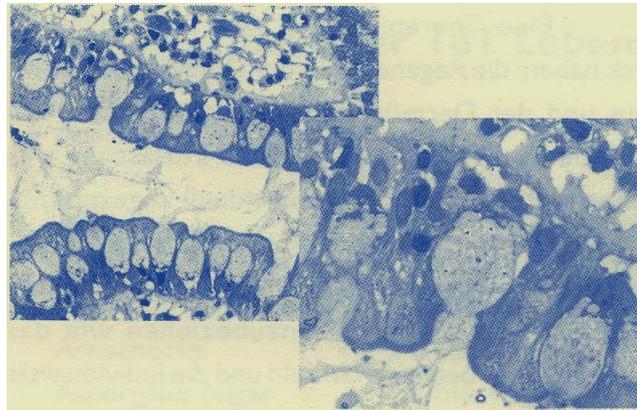
## Darmschleimhaut

Eine gesunde Darmschleimhaut hat hohes und dichtes Epithel.

66

## Gestörte Darmschleimhaut

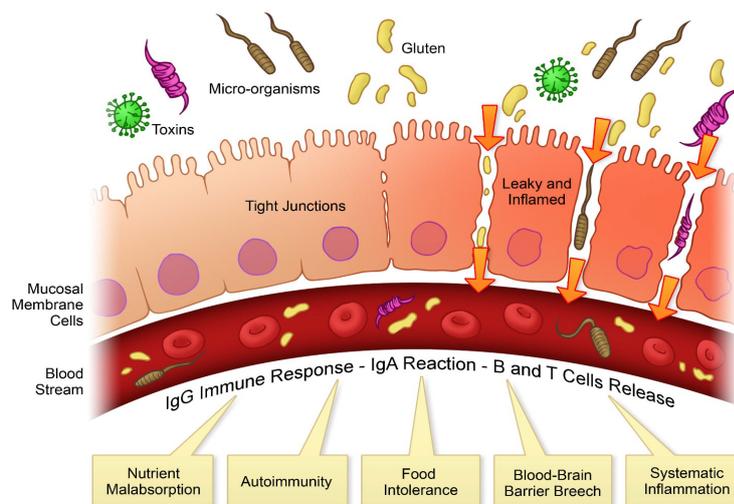
Nahrungsmittel-unverträglichkeiten führen zur Degeneration von Schleimhautgewebe.



Geplatzte Becherzellen

67

## Leaky Gut / Durchlässiger Darm



68



69



70

ANY QUESTIONS ?

71

Vorschau auf Teil 3 am 2. Juni 2021

72