



# Prä- und Probiotika in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

MARGARET SOMMER • JÜRGEN LORENZ • SIBYLLE ADAM

**Hinsichtlich einer Modulation der intestinalen Mikrobiota haben Prä- und Probiotika ein mögliches therapeutisches Potenzial. Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Gabe von lebenden Bakterien in Form von Probiotika als auch die Kombination mit fermentierbaren Kohlenhydraten (Präbiotika) ein besseres klinisches Erscheinungsbild erzeugte.**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) haben sich seit Beginn des 21. Jahrhunderts zu einer Krankheit mit stetig steigender Prävalenz und Inzidenz weltweit entwickelt (Ng *et al.* 2017). Vor dem Hintergrund der bis heute nicht vollständig geklärten Pathogenese und Ausbreitung der CED stehen auch die Veränderungen im Lebensstil der Bevölkerung im Fokus der medizinischen Forschung. Ergebnisse deuten darauf hin, dass CED eine multifaktorielle Ätiologie aufweisen. Komplexe Interaktionen zwischen Genetik, Epigenetik, Umweltfaktoren wie die Ernährung, aber auch Infektionen, Antibiotika, Hygiene sowie das Immunsystems des Wirts können zu atypischen Immunreaktionen und chronischen Entzündungen führen (Serban 2015). In diesem Zusammenhang wird vermutet, dass die Darmmikrobiota physiologische Funktionen ausübt, die mit Ernährung, Immunsystem und Abwehr des Wirtes verbunden sind (Nishida *et al.* 2017).

## Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die zwei häufigsten Formen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Beide sind rezidivierende Erkrankungen (Nishida *et al.* 2017). Die höchsten Prävalenzen zeigen sich innerhalb Europas in Norwegen mit der Colitis Ulcerosa (505 Fälle auf 100.000 Einwohner) und Deutschland mit Morbus Crohn (322 Fälle auf 100.000 Einwohner) (Ng *et al.* 2017).

Beide entzündlichen Darmerkrankungen manifestieren sich in der Regel erstmals im jungen Erwachsenenalter, können aber grundsätzlich in jedem Alter auftreten.

Morbus Crohn ist eine in Schüben verlaufende entzündliche Erkrankung, die den gesamten Magen-Darm-Trakt vom Mund bis zum Anus befallen kann. Colitis Ulcerosa ist durch eine kontinuierliche Entzündung der Mucosa gekenn-

zeichnet und betrifft vorwiegend das Colon (Wehkamp *et al.* 2016).

Zu Beginn der Krankheit sind die Symptome meist schleichend und reichen von abdominellen Beschwerden, Diarrhöen und Gewichtsabnahme bis hin zu Fieberschüben (Kasper, Burghardt 2014). Grundsätzlich besteht eine hohe Variation innerhalb der Symptomatik. Neben Phasen der beschwerdefreien klinischen Remission kommt es unregelmäßig zu akuten Entzündungsschüben. Dauer und Intensität können hier sehr unterschiedlich sein (Keiner, Atreya 2017). Während der aktiven Krankheitsphasen können sich die Symptome erheblich auf die Lebensqualität der Patienten auswirken (Bernklev *et al.* 2005). Ein weiteres Problem stellt das erhöhte Risiko für Malnutrition und hier vor allem eine unzureichende Versorgung mit energiereichen und essenziellen Nährstoffen dar (Kasper, Burghardt 2014).

Hinzu kommt, dass die Entzündungsreaktionen nicht nur auf dem Darm beschränkt sein müssen. Auch Entzündungen an den Augen, der Haut und an anderen Organen wie der Niere können auftreten (Keiner, Atreya 2017).

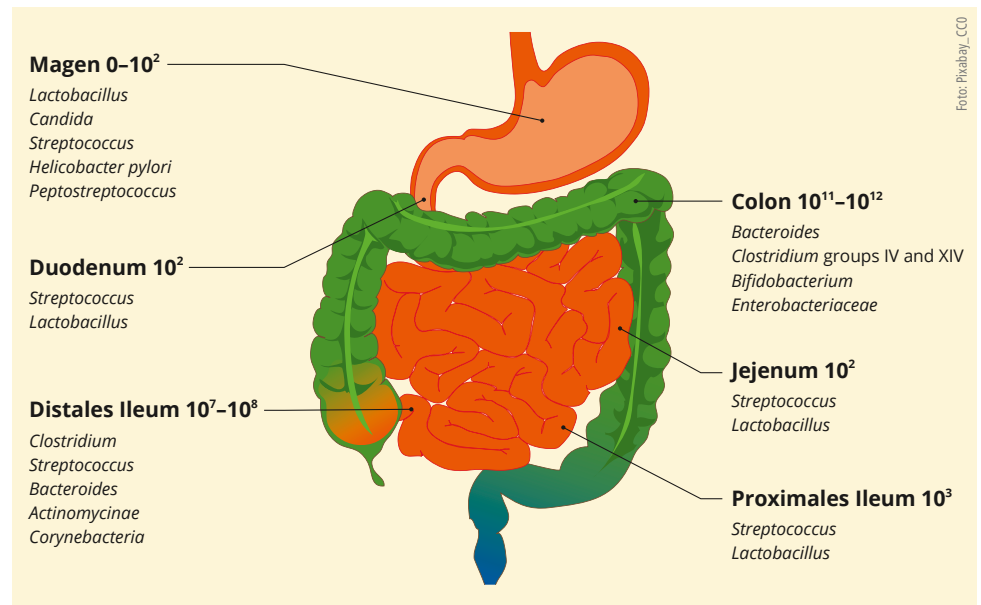
Aufgrund der unklaren Ätiologie fehlen aktuell Ansätze für eine gezielte kausale Therapie sowohl der manifesten Entzündung als auch zum Remissionserhalt. Pharmakologische Wirkstoffe bilden zurzeit die Hauptsäule der therapeutischen Maßnahmen, allerdings mit möglichen Nebenwirkungen und einer Therapieresistenz von Patienten als Folge (Talley *et al.* 2011). Eine weitere Behandlungsmöglichkeit bietet die gezielte Ernährungstherapie. Um eine Remission herbeizuführen oder beizubehalten, dient die Ernährung nicht mehr nur als unterstützende Maßnahme, sondern wird auch als primäre Behandlung vorgeschlagen (Goh, O'Morain 2003).

Es besteht Konsens darüber, dass an Störungen der Immundefunktion und Entzündungen eine abweichende intestinale Mikrobiota pathophysiologisch beteiligt ist (Baker *et al.* 2009; Haller 2010). Wegen ihrer entzündungshemmenden Eigenschaften stellen probiotische Stämme eine ernährungstherapeutische Option für die Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen dar (Orel 2014). Eine weitere Alternative sind Präbiotika, die selektiv Wachstum und Aktivität gesundheitsförderlicher Bakterienstämme stimulieren können (Quigley 2012).

## Die intestinale Mikrobiota

Der menschliche Darm beherbergt 100 Billionen verschiedene mikrobielle Organismen, einschließlich Bakterien, Viren, Pilze und Protozoen, die zusammenfassend die intestinale Mikrobiota bilden (Honda, Littmann 2012). Die Gesamtanzahl aller mikrobiotischen Gene, das Mikrobiom, übersteigt Schätzungen zufolge die Anzahl der menschlichen Gene um den Faktor 100. Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota stabilisiert sich innerhalb des ersten Lebensjahres und nähert sich nach und nach der von Erwachsenen an (Qin et al. 2010). Die intestinale Mikrobiota setzt sich aus der vielfältigen mikrobiellen Gemeinschaft, die den Magen-Darm-Trakt ihres Wirtes besiedelt, zusammen. Bei einem gesunden Menschen sind rund 99 Prozent bakteriellen Ursprungs; der Rest besteht mit nur 0,1 Prozent aus den Methan-produzierenden *Archaea* und in geringer Konzentration aus einzelligen *Eukarya* (Qin et al. 2010) (**Abb. 1**). Die Diversität der Mikrobiota nimmt vom Magen bis zum Colon zu. Am terminalen Ileum findet ein Wechsel von Aerobiern zu Anaerobiern statt (Mondot et al. 2013). In Magen und Duodenum beginnt die Bakterienanzahl mit 0 bis 1.000 Bakterienzellen pro Gramm Darminhalt, steigt im Verlauf des Darms an und erreicht im Colon eine Menge von  $10^{12}$  Bakterien pro Gramm Darminhalt (Sartor 2008) (**Übersicht 1**).

Die Bakterien lassen sich sechs Phyla zuordnen. Am häufigsten vertreten sind *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* und *Actinobacteria* (Lloyd-Price et al. 2016). *Firmicutes* und *Bacteroidetes* machen 90 Prozent der Bakterien im Dickdarm aus (Honda, Littman 2012) (**Abb. 1**). Die Zusammensetzung der Phyla variiert im Gegensatz zu den Gattungen und Spezies relativ wenig. Hier lassen sich große interindividuelle Unterschiede finden. Auch innerhalb eines Individuums treten im Lauf des Lebens Veränderungen in der Zusammensetzung der Mikrobiota auf (Qin et al. 2016). Es ist bekannt, dass die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota zwischen verschiedenen Kohorten stark variiert. Ursachen sind höchstwahrscheinlich genetische, kulturelle und ernährungsbedingte Unterschiede (Goodrich et al. 2014; Tanca et al. 2017). Für die Gesundheit des Menschen spielt ei-



**Abbildung 1:** Verteilung bestimmter Bakterienstämme im Darm (Adam 2018 nach Sartor 2008)

ne dichte und vielfältige Mikroorganismenlandschaft im Darm eine wichtige Rolle. Nach Tanca et al. (2017) übt die Mikrobiota eine Reihe von Kernfunktionen aus. Dazu zählen die Lieferung von Nährstoffen und Energie, der Schutz vor Krankheitserregern und die Entwicklung und Funktion des Immunsystems.

Im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nimmt die Entwicklung des Immunsystems durch eine funktionierende intestinale Mikrobiota eine zentrale Stellung ein.

Das Fehlen von Bakterien mit immun- oder barrierschützenden Wirkungen kann chronisch entzündliche Darmerkrankungen begünstigen. Auch Dysbiose, die breite Veränderung von Bakterienarten, gilt als möglicher Auslöser für CED (Huttenhower et al. 2014). Studien konnten zeigen, dass eine Veränderung von Bakterienarten sowie ein Rückgang der Bakterienvielfalt stark mit den Krankheitssymptomen von CED-Patienten korrelierten (Manichanh 2006; Sepehri et al. 2007; Gevers et al. 2014).

Übersicht 1: Wichtige Gruppen von Mikroorganismen im menschlichem Darm (Blaut 2015)				
Domäne	Phylum	Ordnung	Gattungen	Anteil
Bacteria	Firmicutes	Clostridiales	<i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Butyrivibrio</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Dorea</i> , <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Subdoligranulum</i> , <i>Lachnospira</i>	
		Lactobacillales	<i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Streptococcus</i>	< 50 %
	Bacteroidetes	Bacteroidales	<i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Pophyromonas</i> , <i>Alistipes</i>	< 40 %
	Proteobacteria	Enterobacteriales	<i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i>	
		Desulfovibrionales	<i>Desulfovibrio</i> , <i>Bilophila</i>	< 2 %
	Actinobacteria	Bifidobacteriales	<i>Bifidobacterium</i>	
		Coriobacteriales	<i>Atopobium</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Adlercreutzia</i> , <i>Slackia</i> , <i>Eggerthella</i>	< 10 %
	Fusobacteria	Fusobacteriales	<i>Fusobacterium</i>	< 2 %
Verucomicrobia	Verrucomicrobiales	<i>Akkermansia</i>	< 3 %	
Archaea	Euryarchaeota	Methanobacteriales	<i>Methanobrevibacter</i> , <i>Methanosphaera</i> , <i>Methanomassiliicoccus</i>	< 1 %
Eukarya	Ascomycota	Saacharomycetales	<i>Candida</i>	< 1 %

**Übersicht 2: Prä- und Probiotika bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen** (nach Bischoff, Manns 2005; Meier, Lochs 2007; Markowiak, Śliżewska 2017)

Präbiotika	Probiotika	
Fruktooligosaccharide (FOS) Galaktooligosaccharide (GOS) Inulin	Typ <i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus, amylovorus, bulgaricus, casei, gasseri, Gorbach-Goldin, helveticus, johnsonii, pentosus, plantarum, reuteri, rhamnosus</i>
Xylooligosaccharide Laktosucrose	Typ Bifidobakterien	<i>adolescentis, animalis, bifidum, breve, longum, infantis, lactis</i>
Soja-Oligosaccharide Transgalaktooligosaccharide (TOS)	andere Milchsäure-Bakterien	<i>Enterococcus faecium, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus</i>
Oligofruktose Lactitol Laktulose	andere Mikroorganismen	<i>Bacillus clausii</i> , Hefe <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>E. coli</i> Nissle 1917

**Übersicht 3: S3-Leitlinien für die Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa** (nach Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), www.awmf.org)

Leitlinienartikel	Stand	Gültigkeit
Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	31.07.2014	31.07.2019
Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn	01.01.2014 (in Überarbeitung)	31.12.2018
Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa	15.05.2018	15.05.2022

## Einsatz von Pro- und Präbiotika als Modellierungsfaktor der Mikrobiota

### Definitionen

Probiotika werden als lebende, nicht pathogene Mikroorganismen definiert, die einen präventiven oder therapeutischen Effekt haben. Vermutlich können sie zur normalen Funktion der intestinalen Mikrobiota beitragen, indem sie krankheitserregende Mikroben verdrängen, die Barrierefunktion der Wirtsschleimhaut verbessern und die angeborene Immunfunktion des Wirtes modulieren (Bischoff et al. 2014; Kasper, Burghardt 2014).

2002 verfasste die FAO eine Definition für Probiotika: „Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die nach Anwendung in angemessener Keimzahl eine gesundheitsförderliche Wirkung auf den Menschen ausüben“ (FAO 2002).

Zur Ernährung unterscheidet man probiotische Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimitteln. Zu den bekanntesten probiotischen Lebensmitteln gehören Milchprodukte wie Joghurts, denen probiotische Milchsäurebakterien (hauptsächlich *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*) zugesetzt wurden. Probiotische Nahrungsergänzungsmittel werden meist als Kapseln oder Pulver angeboten. Eine definierte

und deutlich höhere Menge an probiotischen Bakterien weisen Probiotika auf, die als Arzneimittel eingesetzt werden. Sie unterliegen dem Arzneimittelgesetz.

**Präbiotika** werden als unverdauliche, aber fermentierbare Nahrungsmittel definiert. Sie dienen einer begrenzten Anzahl an gesundheitsförderlichen Bakterien als Nährsubstrat und werden im Colon fermentiert. Dadurch entstehen kurzkettige Fettsäuren (SCFA = short chain fatty acids), die den intestinalen pH-Wert senken. Dieser wiederum stimuliert das Wachstum und den Metabolismus schützender Bakterien. Kurzkettige Fettsäuren, vor allem Butyrat, wirken als Hauptenergiequelle für Colonepithelien und steigern die Apoptose entzündlicher Zellen (Bischoff et al. 2014; Quigley 2012).

**Synbiotika.** Wenn Pro- und Präbiotika in einem Produkt kombiniert werden, um synergistische Effekte zu erzielen, heißen sie Synbiotika. Diese zielen darauf ab, das Überleben und die Aktivität von Probiotika *in vivo* zu erhöhen sowie Bifidobakterien und Lactobacillen zu stimulieren (Orel 2014).

Eine Übersicht der in Lebensmitteln oder Supplementen vorkommenden Prä- und Probiotika zeigt **Übersicht 2**.

## Therapie nach Leitlinien

Für beide Krankheitsbilder, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, stehen deutsche S3-Leitlinien zur Verfügung (**Übersicht 3**). Die S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 4) – Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ umfasst 24 Empfehlungen zur klinischen Ernährung bei CED (Bischoff et al. 2014). Eine fachgerechte Ernährungsberatung gilt als wichtiger Bestandteil der Therapie. Sie kann in vielen Fällen den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Patienten verbessern. Da eine CED häufig mit Mangel- oder Unterernährung sowie einem Mikronährstoffmangel assoziiert ist, ist ein Screening gemäß Leitlinie initial und im Verlauf mindestens alle sechs Monate empfehlenswert.

In der Ernährungstherapie können Supplemente, orale Trinknahrung, aber auch enterale oder parenterale Ernährung eingesetzt werden. Der Einsatz ausgewählter Pro- und Präbiotika wird zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa, nicht jedoch bei Morbus Crohn, genannt (Bischoff et al. 2014). Die beiden S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa enthalten dagegen keine ernährungstherapeutischen Empfehlungen hinsichtlich der Gabe von Pro- und Präbiotika. Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn merkt jedoch an, dass Studien mit positiven Ergebnissen publiziert wurden: vor allem bei Colitis ulcerosa zur Remissionsinduktion und -erhaltung (Preiß et al. 2014).

### Ernährungstherapie bei Morbus Crohn

Bei Morbus Crohn besteht das Risiko einer Mangelernährung bei ausgedehntem Dünndarbefall, so dass zusätzlich eine enterale Ernährungstherapie zum Einsatz kommen könnte (Empfehlung 3-9). Darüber hinaus kann die Ernährungstherapie bei Kindern und Jugendlichen zur Remissionserhaltung dienen, wobei nicht näher beschrieben ist, wie diese Ernährungstherapie aussehen könnte (Empfehlung 4-9). Als extraintestinale Manifestation kann sich eine Unterversorgung mit verschiedenen Mikronährstoffen zeigen wie Eisen, Vitamin B<sub>12</sub> und Vitamin D. Die Leitlinie empfiehlt

hier jeweils eine Abklärung auf Vorliegen einer Malnutrition (Empfehlung 7-2 und 7-3). Sofern eine Eisenmangelanämie auftritt, ist in Abhängigkeit des Schweregrads eine orale oder intravenöse Substitution erforderlich (Empfehlung 7-7). Bezüglich eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels ist eine parenterale Substitution angezeigt (Empfehlung 7-8). Liegt ein suboptimaler Vitamin-D-Status vor, sollte eine ausreichende Vitamin-D-Substitution erfolgen (Empfehlung 7-36). Im Zusammenhang mit dem Auftreten von Nierensteinen wird eine oxalatarne Ernährung empfohlen (Empfehlung 7-38). Ernährungsberatung und gegebenenfalls Ernährungstherapie wird in Abhängigkeit des individuellen Verlaufs und Schweregrads der Erkrankung generell und besonders beim Auftreten von Untergewicht empfohlen (Empfehlung 9-4). Eine spezielle Diät ist laut Leitlinie bisher wissenschaftlich nicht belegt (Preiß et al. 2014).

## Ernährungstherapie bei Colitis ulcerosa

Als primäres Ziel der Colitis-ulcerosa-Therapie gibt die S3-Leitlinie an, dass „das rasche Erreichen einer klinischen Remission und die Bewahrung einer langfristigen steroidfreien klinischen und endoskopischen Remission“ anzustreben ist (Kucharzik et al. 2018). Kapitel 6 der Leitlinie betrachtet die „Ernährung und komplementäre Verfahren“. Bezüglich der Ernährungstherapie wird darauf hingewiesen, dass ein Risiko für Mangelernährung (Empfehlung 6.1.2) und einen Mangel an Mikronährstoffen (Empfehlung 6.1.3) besteht, das abgeklärt werden sollte. Die Behandlung soll durch orale oder parenterale Supplemente erfolgen (Empfehlung 6.1.6). Zur Remissionsinduktion wird außerdem darauf hingewiesen, dass eine enterale und/oder ausschließliche parenterale Ernährung nicht als primäre Therapie durchgeführt werden sollte/n (Empfehlung 6.1.4). Ebenso empfiehlt die Leitlinie keine spezielle Diät oder Ernährungstherapie zur Remissionserhaltung (Empfehlung 6.1.5). Sofern eine Operation im Rahmen der CED-Therapie notwendig wird, sollte präoperativ bei schwerer Mangelernährung oder starkem Gewichtsverlust über mindestens sieben Tage eine Ernährungstherapie erfolgen (Empfehlung 6.1.7) (Kucharzik et al. 2018).

## Studienlage

Verschiedene Studien haben den Effekt von Pro- und Präbiotika auf den Gastrointestinaltrakt und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen untersucht (Meier, Lochs 2007; Orel 2014; Wasilewski et al. 2015; Markowiak, Śliżewska 2017).

## Probiotika

Vor allem Probiotika zeigten positive Effekte hinsichtlich der Modulation der intestinalen Mikroflora und der Behandlung verschiedener Erkrankungen wie CED, Reizdarmsyndrom und Durchfallerkrankungen. Ebenso waren positive Auswirkungen auf die Immundefunktion erkennbar. Zudem zeigte sich, dass Probiotika eine Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa unterstützen (Bischoff, Manns 2005; Wehkamp et al. 2016; Bischoff et al. 2014).

In den meisten Studien verwendete man das Gemisch VSL#3 (enthält 8 verschiedene Bakterien) oder das Bakterium *E. coli* Nissle 1917 (Derikx, Dieleman, Hoentjen 2016).

Bezüglich der Therapie von Morbus Crohn konnten bisher keine Erfolge erzielt werden (Lichtenstein, Avni-Biron, Ben-Bassat 2016).

Eine 2018 publizierte Metaanalyse konnte die Effekte von Probiotika auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Wesentlichen bestätigen, allerdings verweisen die Autoren auf eine große Heterogenität (bezüglich Anzahl der Probanden, eingesetzter Probiotika, Dauer der Intervention etc.) der Studien, so dass sich keine allgemein gültigen Schlussfolgerungen bezüglich einer effektiven Behandlung ziehen lassen (Ford et al. 2018). Gleichzeitig scheint eine Kombination aus verschiedenen Probiotika hilfreich zu sein, obwohl das nur eine sehr kleine Anzahl an Studien untersucht hat. Günstig wirkten insbesondere *Lactobacillus plantarum*, *E. coli* DSM 1752 und *Streptococcus faecium*. Auch *Bifidobacterium* scheint Symptome lindern und den Krankheitsverlauf verbessern zu können (Ford et al. 2018).

## Präbiotika

Präbiotika zeigen ebenfalls ein hohes Potenzial, das Mikrobiom positiv zu beeinflussen (Bischoff, Manns 2005). Ergebnisse mit hohem Evidenzgrad zur

Wirkung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gibt es nur sehr wenige. Ein effektiver Zusammenhang konnte bisher nicht gezeigt werden (Ford et al. 2018).

## Fazit

Der Einsatz von Pro- und Präbiotika in der täglichen Ernährung zeigt grundsätzlich positive gesundheitliche Effekte. Hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zeigen verschiedene Studien vielversprechende Ergebnisse, die jedoch deutlich von Art, Menge und Dauer der Gabe von Pro- und/oder Präbiotika abhängen. Insbesondere der Einsatz von Probiotika zur Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa ist belegt. Dennoch ist die bisherige Studienlage zu heterogen, um allgemein gültige, effektive Empfehlungen für die Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ableiten zu können. Zukünftig sind mehr Studien mit größeren Stichprobenumfängen, vergleichbaren Interventionen, längeren Laufzeiten und klar definierten Studiendesigns mit einem möglichst hohen Evidenzlevel erforderlich, um die vielversprechenden Ergebnisse der bisherigen Studien zu überprüfen und zu verifizieren. ■

>> Die Literaturliste finden Sie im Internet unter „Literaturverzeichnisse“ als kostenfreie pdf-Datei. <<



### FÜR DAS AUTORENTEAM

Prof. Dr. Sibylle Adam ist seit 2015 Professorin für Ernährungswissenschaften an der Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Hamburg. Nach dem Studium zur Diplom-Ökotrophologin arbeitete sie viele Jahre im Bereich der Prävention. Ihre Arbeits- und Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen Ernährungskonzepte und Ernährungsverhalten.

Prof. Dr. Sibylle Adam  
Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg  
Fakultät Life Science/Department Ökotrophologie  
Ulmenliet 20, 21033 Hamburg  
sibylle.adam@haw-hamburg.de