

Galaktose und Kognition

von Christoph C. Geilen und Werner Reutter*

* In memoriam meines Co-Autors, Prof. Dr. med. Werner Reutter, der während der Verfassung dieses Manuskripts unerwartet verstorben ist.

Glucose ist die einzige Energiequelle des Gehirns. Somit hat jegliche Einschränkung der zerebralen Glucoseversorgung direkte Auswirkungen auf die Hirnfunktionen. Eine wesentliche Rolle spielt dabei der Insulin-Rezeptor, sein Defekt schränkt insbesondere kognitive Leistungen ein. Galaktose, der 4-epimere Zucker zur Glucose, wird Insulin-Rezeptor-unabhängig von Nervenzellen aufgenommen und könnte somit eine ernährungsmedizinische Möglichkeit sein, kognitive Leistungen durch Ausgleich des Energiebedarfs unter diesen Mangelbedingungen zu normalisieren.

Die zerebrale Energieversorgung

Viele körperliche und geistige Funktionen zollen dem Alter ihren Tribut. Gerade die verminderte Durchblutung von Organen und die dadurch eingeschränkte Versorgung mit Sauerstoff und Glucose tragen dazu bei. Glucose ist für das Gehirn die einzige Quelle für die Gewinnung von Energie und für die Aufrechterhaltung des Baustoffwechsels notwendig. Andere Organe wie Leber, Muskulatur oder Fettgewebe können außer Glucose auch Aminosäuren oder Fettsäuren verwerten. Das Gehirn ist hierzu nicht in der Lage. Es benötigt ca. 150 g Glucose pro Tag. Im Gesamtblut sind jedoch nur 5 g vorrätig. Demzufolge ist das Gehirn auf die laufende Zufuhr angewiesen. Somit führt eine eingeschränkte Glucose-Versorgung des Gehirns unweigerlich zu Funktionseinschränkungen. Auch im Gehirn wird die Glucose-Aufnahme teilweise über den Insulin-Rezeptor vermittelt. Eine besonders hohe Insulin-Rezeptordichte findet sich im Hippocampus und im Cortex, was darauf hindeutet, dass die Insulin-vermittelte Glucose-Aufnahme besonders für Lernprozesse und Gedächtnisleistungen wichtig ist [1].

Galaktose, die insulinunabhängige Energiequelle

Seit kurzem sind bisher nicht bekannte positive Eigenschaften von Galaktose für den Energiestoffwechsel des Gehirns bekannt. D-Galaktose unterscheidet sich von der D-Glucose (Traubenzucker) nur durch die Stellung einer OH-Gruppe am C4-Atom des Moleküls; die Summenformel ist identisch (Abb. 1). Dieser stereochemische Unterschied hat weitreichende Auswirkungen für den Stoffwechsel dieser beiden Zucker und kann ernährungsbiologisch genutzt werden.

Beim Menschen ist D-Galaktose wesentlicher Bestandteil von Glycoproteinen und Glycolipiden. Glycoproteine und Glycolipide (Glykokonjugate) sind Bausteine von Plasmamembranen, die als Glycokalix alle Zellen umhüllen. Sie bilden eine Schutzbarriere der Zellen, vermitteln aber auch den Kontakt zum umgebenden Milieu, zur extrazellulären Matrix und zu Nachbarzellen.

Freie D-Galaktose ist ohne exogene Zufuhr nicht im Blut nachweisbar. In Nahrungsmitteln kommt freie D-Galaktose kaum vor. Gebundene D-Galaktose hingegen findet sich in verschiedenen Sacchariden. Das einfachste Galaktose-haltige Saccharid ist das Disaccharid Lactose (Milchzucker). Es besteht aus einem Glucose- und einem Galaktose-Molekül. Lactose kommt vorwiegend in Milchprodukten vor.

Im Zellstoffwechsel können Galaktose und Glucose über die Stufen der aktivierten Monosaccharide (UDP-Glucose und UDP-Galaktose) ineinander überführt werden (Abb. 2). Die Metabolisierung exogen zugeführter Galaktose aus der Nahrung erfolgt über ihre Phosphorylierung mit Hilfe von ATP und der hochspezifischen Galactokinase und der anschließenden Aktivierung zu UDP-Galaktose durch die Uridylyltransferase und UDP-Glucose. Dieses Enzym ist bei der hereditären Galaktosämie defekt.

Die Aufrechterhaltung einer physiologischen Glucose-Konzentration im Blut und in den Zellen ist eine sehr wichtige Aufgabe des Stoffwechsels. Dafür sorgt das Hormon Insulin. Insulin stimuliert den Einstrom von Glucose in die Zellen der Organe (mit Ausnahme der Leber). Um seinen Befehl an Zellen zu vermitteln, benötigt Insulin den

Insulin-Rezeptor, da es als Peptidhormon nicht in die Zellen eindringen kann. Hat Insulin an seinen Rezeptor gebunden, erfolgt die Information an die Zelle, Glucose aufzunehmen. Dafür werden aus einem Speicher in der Zelle Glucosetransportproteine vom Typ GLUT4 von innen an die Plasmamembran gebracht und in sie als Poren eingebaut. Über diese Poren kann Glucose in die Zelle einströmen (Abb. 3). Der Insulin-Rezeptor ist demnach das entscheidende Molekül für die Regulation der Glucose-Konzentration im Blut. Bei einem Mangel an Insulin wie auch bei einem defekten Insulinrezeptor erlischt diese Regulation. Dies trifft besonders für Patienten mit Diabetes mellitus zu. Die resultierende, dauerhafte Blutzuckererhöhung führt langfristig zu den bekannten Organschäden [2].

Morbus Alzheimer – eine zerebrale Diabetesform?

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei der Alzheimer'schen Krankheit sehr häufig eine Schädigung des Insulin-Rezeptors vorliegt und eine Unterversorgung des Gehirns mit Glucose erfolgt. Deshalb wurde auch die Alzheimer'sche Krankheit als Diabetes mellitus Typ III bezeichnet. Der resultierende Hungerzustand des Gehirns führt nach und nach zum Erliegen seiner spezifischen Funktionen, was sich besonders auffällig an der Einschränkung der Gedächtnisses zeigt. Die Schädigung des Rezeptors kann durch verschiedene Stoffe oder Mechanismen erfolgen. Bei der Schädigung unterliegt der Insulin-Rezeptor einer biochemischen Veränderung; es erfolgt die Anheftung des Aminozuckers N-Acetylglucosamin an das Insulin-Rezeptorprotein. Nach dieser Modifikation büßt er seine Funktion ein. Hauptursache für diese biochemische Modifikation sind unterschiedliche zelluläre Stressfaktoren. Viele Alzheimer-typische, morphologische Veränderungen stellen sich erst im Laufe der Erkrankung ein. Daher ist die Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels des Gehirns gerade zu Beginn der Erkrankung von zentraler Bedeutung [3-7].

Eine Störung des Insulinrezeptors kann durch Galaktose umgangen werden

Wenn die zelluläre Energieversorgung durch Glucose wegen der Schädigung des

Insulin-Rezeptors nicht mehr erfolgen kann, dann kann der Energiestoffwechsel durch die Aufnahme von Galaktose trotzdem aufrechterhalten werden. Der Grund hierfür ist die bisher wenig beachtete Eigenschaft von Galaktose, dass sie Insulin- und Insulinrezeptor-unabhängig von Zellen aufgenommen werden kann. Diese einfache Transportmöglichkeit, die keine biologische Energie benötigt, erfolgt ebenfalls über ein spezifisches Transportprotein (Typ GLUT3), das sich aber permanent in der Plasmamembran befindet (Abb.3). Im Zellinneren wird Galaktose wie bereits erläutert rasch in Glucose überführt und der Energiemangel ausgeglichen. Um jedoch in wirksamen Mengen aufgenommen werden zu können, muss Galaktose im Blut in höherer Konzentration vorliegen, als sie durch die Verdauung von Milchzucker-haltigen Nahrungsmitteln freigesetzt wird. Deshalb ist der Verzehr von reiner Galaktose in ausreichender Menge notwendig.

Ein bewährtes Tiermodell zum Studium der Alzheimer'schen Erkrankung ist das Streptozotocin-Modell, bei dem durch die intrathekale Gabe von Streptozotocin der Insulin-Rezeptor inaktiviert wird. Hierdurch wird der Einstrom von Glucose über das Insulin-Rezeptor-abhängige Transportprotein GLUT4 in die Hirnzellen nachhaltig gehemmt. Das Gehirn wird nicht mehr ausreichend mit dem essentiellen Energiesubstrat Glucose versorgt. So kommt es zu neurodegenerativen Veränderungen und die behandelten Tiere büßten messbar ihre Gedächtnisleistung ein. Bemerkenswerterweise konnte durch Zugabe von Galaktose in das Trinkwasser nicht nur das zelluläre Energiedefizit behoben, sondern auch die kognitiven Leistungen der Versuchstiere wesentlich verbessert werden [8].

Fazit

Galaktose kann in Situationen, in denen die zelluläre Glucose-Versorgung durch einen defekten Insulin-Rezeptor gestört ist, die Energieversorgung und somit zelluläre Funktionen aufrecht erhalten. Bei vielen Alzheimer-Patienten kann ein Insulin-Rezeptordefekt nachgewiesen werden. In diesen Fällen unterstützt eine Nahrungsergänzung mit Galaktose die Normalisierung des Energiestoffwechsels neuronaler Zellen und die Verbesserung kognitiver Leistungen.

Merkmale:

- Glucose ist das einzige Energiesubstrat des Gehirns.
- Störungen der Glucose-Versorgung führen zu Störungen der Hirnfunktionen.
- Beim Morbus Alzheimer und bei hepatischen Enzephalopathien wird häufig ein Defekt in der Insulin-Rezeptor-Signalkaskade gefunden.
- Galaktose wird Insulin-Rezeptor-unabhängig aufgenommen und intrazellulär in Glucose umgewandelt.
- Galaktose fördert die Normalisierung des Energiestoffwechsels neuronaler Zellen und die Verbesserung kognitiver Leistungen.

Literatur:

1. Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ: Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27(11):1766-91.
2. Roser M, Josic D, Kontou M, Mosetter K, Maurer P, Reutter W: Metabolism of galactose in the brain and liver of rats and its conversion into glutamate and other amino acids. *J Neural Transm (Vienna).* 2009; 116(2):131-9.
3. Hoyer S, Oesterreich K, Wagner O: Glucose metabolism as the site of the primary abnormality in early-onset dementia of Alzheimer type? *J Neurol.* 1988; 235(3):143-8.
4. Hoyer S: Abnormalities of glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 640:53-8.
5. Hoyer S: Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol.* 2004; 490(1-3):115-25.
6. Morgen K, Fröhlich L: The metabolism hypothesis of Alzheimer's disease: from the concept of central insulin resistance and associated consequences to insulin therapy. *J Neural Transm* 2015;122: 499-504.
7. Freude S, Schilbach K, Schubert M: The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. *Current Alzheimer Research,* 2009; 6(3): 213-223.
8. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic-Barilar J, Knezovic A, Hoyer S, Mosetter K, Reutter W: Long-term oral galactose treatment prevents cognitive deficits in male Wistar rats treated intracerebroventricularly with streptozotocin. *Neuropharmacology.* 2014; 77:68-80.

Abbildung 1:

Die 4-epimeren Hexosen Glucose und Galaktose

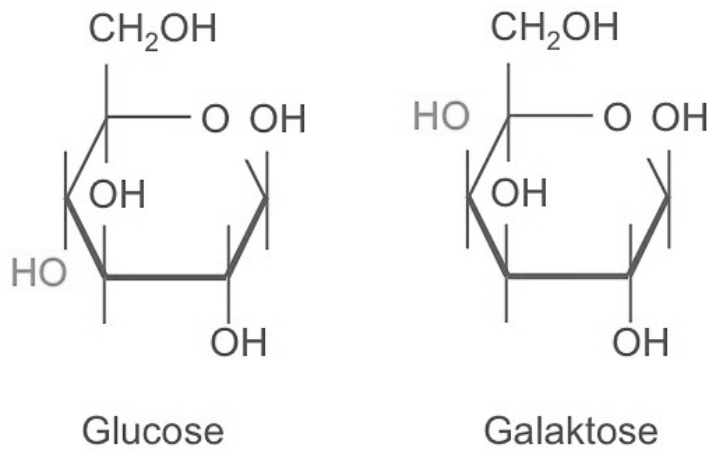


Abbildung 2:

Der Lenoir-Stoffwechselweg

Die intrazelluläre Umwandlung von Galaktose zu Glucose

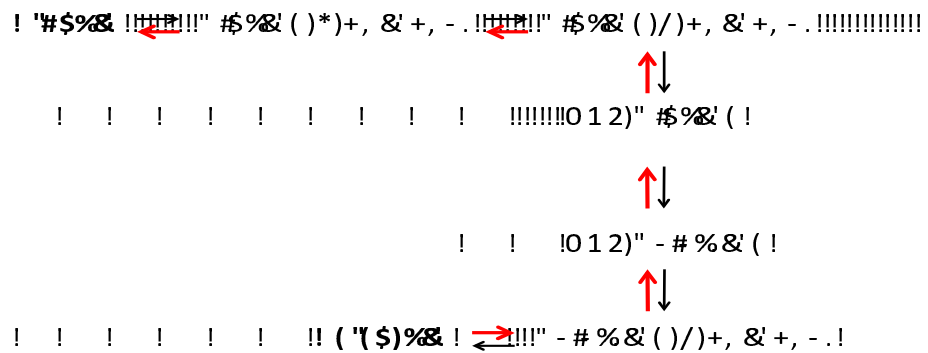
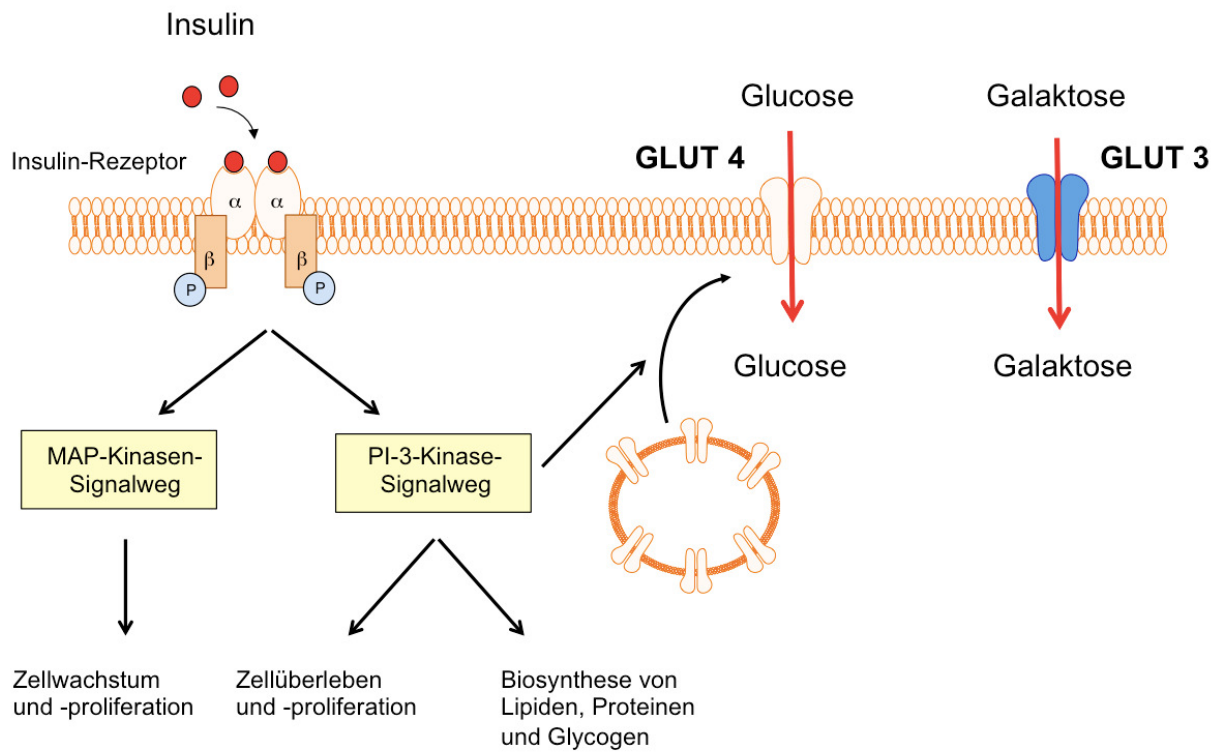


Abbildung 3:

Mechanismen der zellulären Glucose- und Galaktose-Aufnahme. Der Insulin-abhängige Glucose-Transport über GLUT 4 und der Insulin-unabhängige Galaktose-Transport über GLUT 3



Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Christoph C. Geilen, Fakultät für Humanwissenschaften,
Medical School Hamburg, Am Kaiserkai 1, 20457 Hamburg,
email: christoph.geilen@medicalschoo-hamburg.de

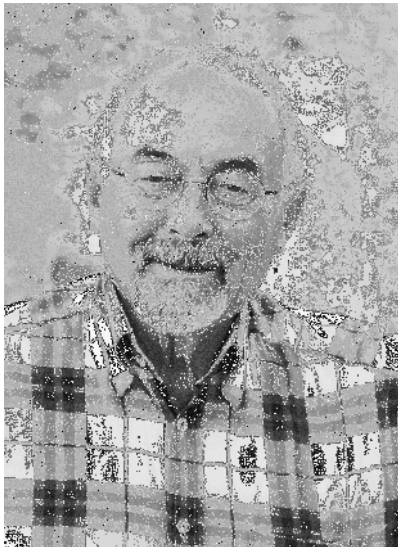
Interessenkonflikt:

Prof. Dr. Dr. Christoph C. Geilen ist geschäftsführender Gesellschafter der Glycana UG (haftungsbeschränkt), einem Biotechnologieunternehmen auf dem Gebiet der Glycobiologie.

Portraitfotos



Christoph Geilen



Werner Reutter