

**Die Zuschrift von Herrn Prof. Werner Reutter,  
Charité-Universitätsmedizin/Freie Universität Berlin,  
haben wir mit Interesse aufgegriffen und danken  
für den Kurzbericht zum aktuellen Paper von Salkovic-  
Petrisic et al. in Neuropharmacology 77 (2014),  
DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.002.**

## Hintertür zum Gehirn

Hilft Galaktose bei beginnendem Gedächtnisverlust?

Prof. Dr. Werner Reutter

Der Abkömmling Galaktose des Milchzuckers (Laktose) ist ein möglicher Kandidat, um dem Gedächtnisverlust spürbar entgegenwirken. Dieser überraschende Befund konnte durch eine Untersuchung von Melita Salkovic-Petrisic (Universität Zagreb) und Werner Reutter (Charité, Freie Universität Berlin) in „Neuropharmacology“ publiziert werden.

Die Zellen des Gehirns sind unter normalen Bedingungen ausschließlich auf Glucose (Traubenzucker) als Energiequelle angewiesen. Die Aufnahme in die Hirnzellen wird durch Insulin gesteuert. Dabei hat Insulin die Aufgabe, dafür Sorge zu tragen, dass intrazelluläre Transportbläschen in die Zelloberfläche gebracht werden, die den Glucosetransporter GLUT4 besitzen. Befindet sich GLUT4 in der Zelloberfläche, besorgt er in spezifischer Weise den Einstrom von Glucose in die Zelle (Anm.: Der Transportmechanismus, der Bläschen in die Zelloberfläche leitet, wurde von den Nobelpreisträgern für

Medizin 2013, Thomas Südhof und James Rothman, aufgeklärt). Insulin kann diese Aufgabe jedoch nur erfüllen, wenn es von einem Rezeptorprotein in der Zelloberfläche erkannt wird. Dieser Rezeptor ist mit einer Antenne auf einem Haus vergleichbar, die Radio- oder TV-Wellen erkennt und in ein entsprechendes Gerät in der Wohnung weiterleitet. Ohne eine intakte Antenne, d.h. einen intakten Rezeptor, kann Insulin nicht wirken. Dieser für den Stoffwechsel essentielle Insulinrezeptor (IR) und seine mit ihm verbundenen Signalmoleküle sind sehr störanfällig. Eindrücklich wurde dies für die Alzheimer'sche Erkrankung von Gerald W. Hart (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) gezeigt. Er beschrieb eine biochemische Veränderung des IR, der dadurch inaktiviert wird. Dabei wird die Aminosäure Serin des IR-Proteins und mit ihm verbundene Signalmoleküle mit einem Aminosäure, N-Acetylglucosamin (GlcNAc), verknüpft („O-GlcNAc-ylisierung“).

Ein bewährtes Tiermodell zum Studium der Alzheimer'schen Erkrankung ist das STZ-Modell, bei dem durch die intrathekale Gabe (Hippocampus) von Streptozotocin (STZ) der IR inaktiviert wird. In der Zusammenarbeit mit Prof. Melita Salkovic-Petrisic wurde der IR von Ratten experimentell mit STZ ausgeschaltet, wodurch der Einstrom von Glucose (über das IR-abhängige Transportprotein GLUT4) in die Hirnzellen nachhaltig gehemmt wurde. Damit wurde das Gehirn nicht mehr ausreichend mit dem essentiellen Energiesubstrat Glucose versorgt. Die Folge: Die Tiere büßten messbar ihre Gedächtnisleistung ein, indem sie nicht mehr ihre Futterstelle fanden. Die Behebung dieses metabolischen Defektes ist biochemisch sehr einfach zu erreichen, da die Natur eine Hintertüre offen ließ, die wir bei unserem Vorgehen erstmals und erfolgreich ausnutzten. Der Schwesterzucker zur Glucose, die Galaktose, kann auch ohne die Vermittlung von Insulin in die Hirnzellen ge-

### Leserzuschrift

Im Heft 4.14 von „labor&more“ habe ich den Kurzbericht über Glucosamin gelesen. Auf die Glucosamin-Wirkung wurde auch in der FAZ hingewiesen.

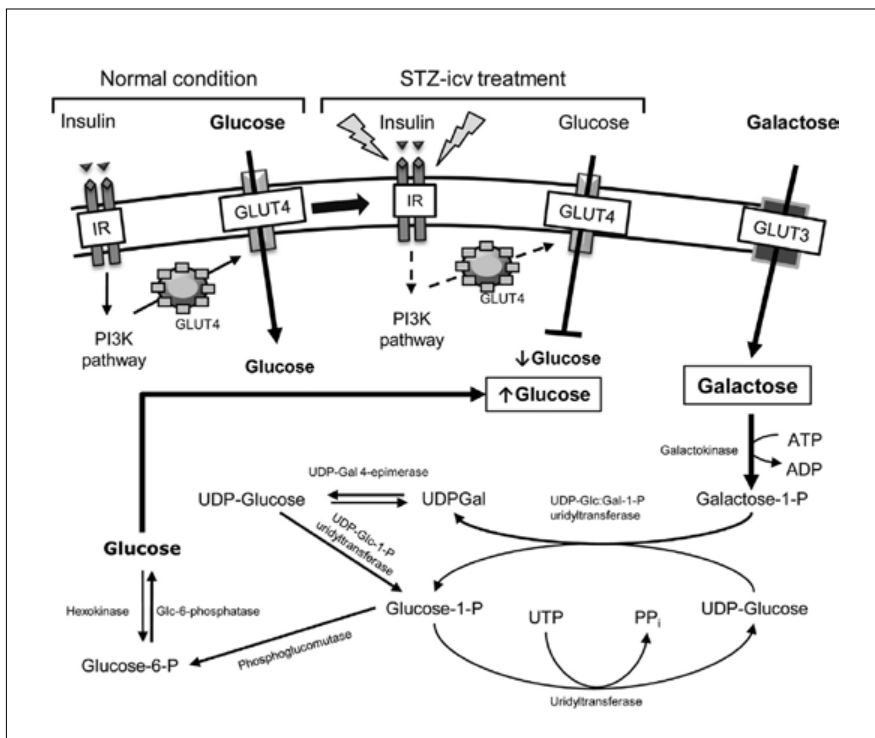
Mit diesem Schreiben wollte ich Sie auf ein anderes, einfaches Monosaccharid hinweisen, das biologisch und vermutlich auch medizinisch bemerkenswerte Eigenschaften zeigt, die Galaktose. In einer Zusammenarbeit mit Frau Prof. Melita Salkovic-Petrisic (Universität Zagreb) konnte gezeigt werden, dass ein durch Streptocotozin erzeugter Gedächtnisverlust nicht auftrat, wenn die Ratten während des Versuchszeitraums von vier Wochen Galaktose im Trinkwasser erhielten. In Einzelfällen konnte die positive Wirkung bereits bei Alzheimerpatienten gezeigt werden.

Vielleicht halten Sie diesen Befund der (biologisch und medizinisch ziemlich vergessenen) Galaktose für mitteilenswert.

Mit freundlichen Grüßen

Werner Reutter

Dr. med. Werner Reutter  
Professor für Biochemie und Pathobiochemie  
Institut für Laboratoriumsmedizin,  
Klinische Chemie und Pathobiochemie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin



Vorgeschlagener Mechanismus über die positive Wirkung von Galaktose auf den intrazellulären Glucosemangel. Grundlage ist das STZ-Rattenmodell, bei dem der Insulinrezeptor (IR) durch intrazerebrale Injektion (Hippocampus) von Streptozotocin (STZ) ausgeschaltet wird. Bei Stimulation des IR durch Insulin werden über mehrere Signalmoleküle wie IR-Substrat (IRS) 1 und 2 sowie die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3-K) der Glucose-transporter GLUT4 aus dem Zellinneren an die Zelloberfläche gebracht und damit der Glucoseeinstrom in die Zelle ermöglicht. Der Neuronen-

spezifische Transporter GLUT3 befindet sich immer (konstitutiv) in der Zelloberfläche und transportiert Galaktose ohne die Vermittlung von Insulin in die Zelle, benötigt dazu jedoch ein Konzentrationsgefälle. In der Zelle wird Galaktose rasch und quantitativ in die essenzielle Energiequelle Glucose umgewandelt (über den Leloir-Weg) und der intrazelluläre Glucosemangel bei defektem IR ist behoben.

(Bild: © 2014, Elsevier, Quelle: DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.002)

langen, da es ein anderes Transportprotein gibt, das sich permanent in der Zelloberfläche befindet, es ist das neuronale Transportprotein GLUT3. Einmal in die Zelle gelangt, wird Galaktose rasch und quantitativ in Glucose über den Leloir-Weg umgewandelt (wofür Leloir 1970 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde), und die Glucosekonzentration ist wieder normalisiert. Daher verloren Ratten in unserem Versuch ihr Gedächtnis nicht, wenn sie trotz STZ-Schädigung Galaktose im Trinkwasser erhielten. Galaktose kann jedoch nur in die Zelle transportiert werden, wenn ihre Konzentration im Blut hoch genug ist. Ihr Transport benötigt wohl keine Energie, dafür jedoch einen Konzentrationsgradienten. Durch dieses Vorgehen steht wieder ausreichend die essentielle Energiequelle, Glucose, zur Verfügung.

Bei einzelnen Alzheimer-Patienten konnte bereits eine positive Wirkung von Galaktose u. a. auf Aufmerksamkeits- und soziales Verhalten erzielt werden. Damit wird ein bisher wenig be-

achteter Befund von S. Hoyer (Universität Heidelberg) bestätigt, der bereits vor nahezu 30 Jahren einen verminderten Glucoseverbrauch bei Alzheimer-Patienten beschrieb.

Leider fehlt aus finanziellen Gründen eine Doppelblindstudie, durch die die überraschend positive Wirkung der Galaktose einer größeren Patientengruppe zugeführt werden könnte.

Anstelle von Galaktose darf keinesfalls der galaktosehaltige Milchzucker (Laktose) gegeben werden, da etwa 25% der Weltbevölkerung an einer Milchunverträglichkeit (Laktoseintoleranz) leiden, die bei Laktosegenuss zu quälenden Magen-Darm-Attacken führt. Galaktose darf nicht bei der relativ seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankung, der hereditären Galaktosämie, eingenommen werden, die jedoch gleich nach der Geburt noch in der Klinik diagnostiziert wird, und nicht in der Schwangerschaft (da in diesem Stadium diese Stoffwechselerkrankung noch nicht diagnostiziert wird).



**Werner Reutter** ist Professor (em.) am Institut für Molekularbiologie und Biochemie der Freien Universität Berlin, wo er den Lehrstuhl für Physiologische Chemie innehatte. Zu seinen Forschungsschwerpunkten gehört die Glykomiik. Sein Interesse gilt hierbei u. a. der Galactosamin-Hepatitis, der Mikrodynamik von Membranglykoproteinen, der biochemischen Modifikation der N-Acylseitenkette der Neuraminsäure, Galaktose bei Insulinresistenz, z. B. in der Demenztherapie, Glykosidierte Phospholipidanaloga (InoPAF) als neue Antiproliferativa (mit K. Danker).

Der therapeutische Wert von Galaktose am Menschen wurde bereits in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts an der Charité durch Hans Kosterlitz und H. Wedler erkannt. Bei ihren Patienten ging es nicht um Gedächtnisverlust, sondern um Patienten mit fortgeschrittenem *Diabetes mellitus*, die bereits an einer Ketonämie litten. Nach oraler Behandlung mit Galaktose verschwand die Ketonämie, und trotz hoher Galaktose-Gabe änderte sich die Blutzuckerkonzentration nur unwesentlich. Daher können auch Diabetiker Galaktose problemlos einnehmen (Kosterlitz und Wedler, 1933).

→ [werner.reutter@charite.de](mailto:werner.reutter@charite.de)

In einem Beitrag für labor&more stellte Prof. Reutter Forschungsansätze und Potenzial der Glykomiik dar: Reutter, W. (2008) labor&more, 5, 44–45.

Bild: © panthermedia.net | mtkang