

Barbara WALTHER, Brita REHBERGER, Bern, Schweiz

# Galakto-oligosaccharide (GOS) in der menschlichen Ernährung

## Eine Übersicht – Teil 1

In den letzten Jahren wurde die Zusammensetzung der Darmflora, insbesondere jene des Dickdarms, intensiv untersucht und die Komplexität dieses Systems mehr und mehr erfasst. Heute legt die Forschung ihr Augenmerk vermehrt auf die Faktoren, die diese Zusammensetzung beeinflussen. Diese Faktoren sind vielfältig, dazu gehören unter anderem das Nährstoffangebot für die Darmbakterien, die Temperatur, der pH-Wert, die Sauerstoffspannung und die Kolonisationsorte innerhalb des Darms, aber auch die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bakterienarten<sup>(23, 84)</sup>. Natürlich liegt das Ziel der Forschung darin, Faktoren und Stoffe zu finden, die das Wachstum von erwünschten Keimen, wie zum Beispiel von Bifidobakterien und Laktobazillen, den sogenannte Probiotika, fördern und jenes von unerwünschten (pathogenen) Keimen hindern. Die Suche konzentrierte sich u. a. auf die Substrate, auf denen diese Darmbakterien wachsen, und dabei fanden sich Stoffe, die selektiv einzelne Bakterienstämme fördern. Diese Stoffe dürfen im oberen Verdauungstrakt nicht hydrolysiert oder absorbiert werden, damit sie überhaupt den Dickdarm erreichen und den dort lebenden Bakterien als Substrat dienen können. Jene Stoffe, die die probiotischen Stämme fördern, werden Prebiotika genannt. In der Folge verschiebt sich die Zusammensetzung der Dickdarmflora in eine für den Wirt günstige Rich-

tung, und damit können Prebiotika im Darm aber auch in anderen Organen Wirkungen induzieren, welche für die Gesundheit des Wirtes vorteilhaft sind. Die ursprüngliche Definition für Prebiotika stammt von Gibson und Roberfroid aus dem Jahr 1995<sup>(31)</sup>. Nach diesen sind Prebiotika „Nicht verdaubare Lebensmittelbestandteile, die ihren Wirt günstig beeinflussen, indem sie das

Effekt zeigen als kurzkettige Fructo-Oligosaccharide und resistente Stärke<sup>(9)</sup>.

### Entstehung und Struktur der GOS

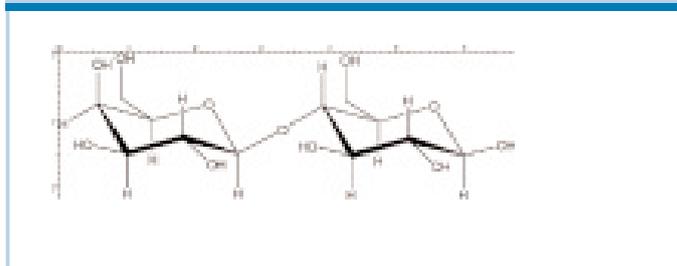
Galakto-Oligosaccharide (GOS) entstehen durch enzymatische Transgalaktosylierung unter Verwendung von  $\beta$ -Galaktosidase aus Laktose. Sie werden deshalb

mehrere Sialinsäurereste, welche negativ geladen sind<sup>(33)</sup>. Nach Aussage in der Literatur hängt der Gehalt an Oligosacchariden in der Milch einer Spezies u. a. von der Syntheserate der Laktose ab. Je langsamer die Laktose synthetisiert wird, umso mehr binden spezifische Enzyme weitere Monosaccharide an die Laktose. Die Synthese der Laktose hängt quantitativ und bezüglich der Geschwindigkeit von der Konzentration des Molkenproteins  $\alpha$ -Lactalbumin ab, welches ein Teil der Laktose-Synthetase ist<sup>(66)</sup>.

### Vorkommen von GOS in Lebensmitteln

Die Galakto-Oligosaccharide kommen natürlicherweise in Muttermilch vor, wo sie mit 10 bis 14 g/l nach Laktose und Fett der dritthäufigste Inhaltsstoff sind<sup>(47, 46, 79)</sup>. In geringen Mengen (<1 g/l) sind sie auch in Kuhmilch zu finden<sup>(56)</sup>. Der Anteil ist in der Kolostralmilch beider Spezies am höchsten und nimmt mit zunehmender Reife der Milch kontinuierlich ab<sup>(33, 47)</sup>. Nicht nur von der Menge, auch von der strukturellen Zusammensetzung her unterscheiden sich die Oligosaccharide der Muttermilch von jenen der meisten Haustiere deutlich. In Humanmilch wurden über 130 verschiedene neutrale und säurebildende Oligosaccharide gefunden, in Kuhmilch sind es gerade zehn säurebildende und acht neutrale Oligosaccharide<sup>(59)</sup>. Fucosylierte Oligosaccharide, d. h. Oligosaccharide mit einer Fucose am nicht-reduzierenden Ende, bilden den Hauptbestandteil der Oligosaccharide in der Mutter-

Abbildung 1: Laktose [Gal(1-4) Glu]



Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten im Dickdarm gezielt anregen und somit die Gesundheit des Wirtes verbessern.“ Alle bisher bekannten prebiotischen Stoffe sind Kohlenhydrate, die meist aus drei bis zehn Einfachzuckern zusammengesetzt sind. Es gibt aber auch Prebiotika, die aus nur zwei Einfachzuckern bestehen sowie solche die aus bis zu 70 Einfachzuckern aufgebaut sind. Neben pflanzlichen Bestandteilen wie Inulin und Oligofruktosen wurden die präbiotischen Eigenschaften auch bei den in der Milch gefundenen Galakto-Oligosacchariden (GOS) festgestellt. Dabei stellte sich in einem in vivo Versuch heraus, dass Galakto-Oligosaccharide nach einer Anwendungsdauer von sieben Tagen einen stärkeren bifidogenen

Effekt zeigen als kurzkettige Fructo-Oligosaccharide (TOS) bezeichnet. Die Transgalaktosylierungsreaktion führt zur Bildung einer Mischung von Oligosacchariden, aus Glucose- und Galaktose-Einheiten, welche vorwiegend  $\beta$ -1,4, aber auch  $\beta$ -1,2,  $\beta$ -1,3 und  $\beta$ -1,6 Bindungen aufweisen. Der Polymerisierungsgrad der GOS liegt zwischen 2 und 7. Das am meisten gebildete Galakto-Oligosaccharid weist folgende generelle Struktur auf:  $\alpha$ -D-Glu-(1-4)-[ $\beta$ -D-Gal-(1-6)-]<sub>n</sub> wobei  $n=2-5$  ist<sup>(74)</sup> (siehe Abbildung 1).

Die Milch-Oligosaccharide werden in zwei große Klassen eingeteilt, neutrale und säurebildende Oligosaccharide. Die neutralen Oligosaccharide enthalten keine geladenen Monosaccharidreste, die säurebildenden Oligosaccharide hingegen haben einen oder

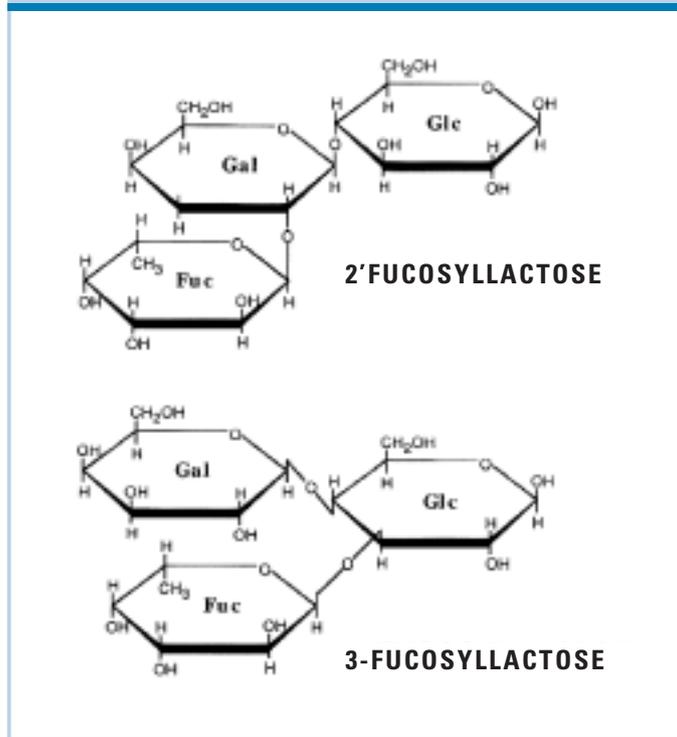
\* Forschungsanstalt Agroscope Liebefeld-Posieux ALP, Schwarzenburgstrasse 161, 3003 Bern, Schweiz

milch. In der Milch von Kuh, Schaf, Ziege und Pferd können sie jedoch nicht nachgewiesen werden<sup>(28)</sup> (siehe Abbildung 2). Es wird vermutet, dass der Gehalt an Oligosacchariden abhängig ist von der neuronalen Entwicklung des Neugeborenen. In der Literatur heißt es daher<sup>(48)</sup>, dass bei Arten wie dem Menschen oder den Elefanten, bei denen bei der Geburt das Nervensystem noch nicht vollständig ausgebildet ist, die in den Milch-Oligosacchariden enthaltene Galaktose und Silainsäure für eine optimale Entwicklung des kindlichen Gehirns nötig sind. Es wird sogar vermutet, dass ein Teil der Galakto-Oligosaccharide unverdaut im Darmtrakt absorbiert werden können und einen Einfluss haben auf die Zusammensetzung der Glycoconjugate (Glycolipide und Galactocerebride) des Gehirns<sup>(15, 47)</sup>. Insbesondere bei Frühgeburten kann sich die Ernährung mit Muttermilch positiv auf die Gehirnentwicklung, den IQ und die Entwicklung des Sprachvermögens auswirken<sup>(50)</sup>.

Industriell werden GOS vor allem aus Laktose unter Verwendung der  $\beta$ -Galaktosidase hergestellt. Dieses Enzym hydrolysiert normalerweise Laktose zu Glucose und Galaktose. Unter bestimmten Prozessbedingungen überwiegt jedoch die Transgalaktosylierungsreaktion, was zur Bildung von Oligosacchariden führt<sup>(65)</sup>. Heute werden diese GOS verschiedenen Lebensmitteln als Prebiotika zugesetzt. 1996 wurden in Japan 6.500 t GOS produziert und auch in Europa entwickelt sich der Markt für Prebiotika enorm<sup>(88, 89)</sup>.



**Abbildung 2: Struktur der beiden einfachsten fucosylierten Oligosaccharide in Muttermilch**



### Verdauung und Absorption

Das menschliche Verdauungssystem verfügt nicht über die  $\beta$ -Galaktosidase, weshalb GOS im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes (Magen und Dünndarm) kaum hydrolysiert und absorbiert werden und der größte Teil davon unverdaut in den Dickdarm gelangt<sup>(12, 73)</sup>. Dort werden sie dann mikrobiell zu Mono- und Disacchariden hydrolysiert, welche in die Zellen transportiert und dort weiter zu kurzkettigen Fettsäuren (SFA) verstoffwechselt werden.

Diese Endprodukte der bakteriellen Fermentation, vor allem Acetat, Propionat und Butyrat, führen zu einem Abfall des pH-Wertes im Dickdarm, was das Wachstum von probiotischen Mikroorganismen wie Bifidobakterien und Laktobazillen fördert. Diese Bakterien produzieren ihrerseits Milchsäure, was zu einem weiteren pH-Abfall im Darm führt<sup>(37)</sup>. Die pathogenen Keime andererseits vermögen die Prebiotika nicht zu verstoffwechseln und werden zudem durch das saure Milieu und den Konkurrenzdruck zusätzlich

gehemmt<sup>(14, 39, 40, 69)</sup>. Bifidobakterien bilden ähnlich wie Laktobazillen in vitro antibiotikähnliche Stoffe, die pathogene Keime wie Salmonellen, Listerien, Campylobacter und Shigellen zusätzlich hemmen können<sup>(32, 38)</sup>. In der menschlichen Ernährung haben daher die Oligosaccharide primär eine prebiotische Wirkung und dienen nur in zweiter Linie als Energielieferant, denn die verdaubare Energie beträgt lediglich ein bis zwei kcal/g<sup>(67)</sup>.

### Zusammensetzung der Darmflora

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass eine ausgewogene Mikroflora fundamental für den immunologischen Schutz gegen infektiöse Erreger ist sowie für den Aufbau von Immuntoleranz. Sie dient aber auch als nicht-immunologischer Schutz des Darmsystems und ist verantwortlich für eine Vielzahl von nutritiven und metabolischen Aktivitäten des gastrointestinalen Systems<sup>(54)</sup>. In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit verschiedener Oligosaccharide auf

die Zusammensetzung der Darmflora, insbesondere der Einfluss auf die Bifidobakterien überprüft. Im Gegensatz zu den Fructo-Oligosacchariden, die durchwegs zu einer Vermehrung der Bifidobakterien führten, waren die Ergebnisse mit Galakto-Oligosacchariden weniger einheitlich<sup>(1, 73, 84)</sup>. Wobei auch hier sowohl bei Erwachsenen als auch bei Säuglingen meist eine Zunahme der Bifidobakterien erkennbar war, zum Teil konnte sogar eine dosisabhängige Wirkung festgestellt werden<sup>(39, 53)</sup>. Neben den Bifidobakterien wurden auch Laktobazillen gefördert, hingegen potenziell schädliche Bakterien wie *Bacteroidaceae*, *Clostridien*, *Candida*, *Staphylococci*, *Enterobacteriaceae* u. a. m. gehemmt<sup>(40, 44)</sup>. Der bifidogene Effekt bleibt aber nur solange bestehen, wie die Prebiotika verzehrt werden<sup>(40, 84, 85)</sup>.

Am Ende der ersten Lebenswoche gehören 95 Prozent der Gesamtpopulation der Bakterien im Stuhl von gestillten Säuglingen den Bifidobakterien an, wogegen bei Flaschenmilchkinder nur 70 Prozent zu dieser Gattung zählen<sup>(86)</sup>.

Doch auch Umweltfaktoren wie die Art der Entbindung, die Ernährung der Mutter, Krankheiten und emotionaler Stress scheinen einen Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora von Säuglingen zu haben<sup>(27)</sup>.

Etwa ein Prozent der täglichen Aufnahmemenge an Oligosacchariden wird bei Brust-gestillten Kindern im Urin wiedergefunden, aber kaum bei Flaschen-gefütterten Kindern. Eine Fachgruppe sieht darin den Grund für das seltenere Auftreten von Infektionen des Harntrakts bei Säuglingen, die mit Muttermilch gestillt wurden<sup>(21)</sup>.

Weiter gibt es Hinweise, dass Nahrungsoligosaccharide infektiöse Erreger und Toxine daran hindern, sich an der Epitheloberfläche des Darms anzuheften und so die Abwehrkraft gegen intestinale Infektionen erhöhen können<sup>(24, 57)</sup>.

Das umfangreiche Literaturverzeichnis kann bei der Redaktion angefordert werden. □