

veröffentlicht in NOVA 2 / 2007 Offizielles Organ des SBGRL / ASGRMC / ASGRL (Hrsg.), Luzern
--

Mild Cognitive Impairment (MCI) – Ursachen und Therapiemöglichkeiten

Dr. med. Kurt Mosetter

ZIT Zentrum für interdisziplinäre Therapien, Obere Laube 44, D-78462 Konstanz

Dr. med. Werner Reutter

Professor für Biochemie und Pathobiochemie, Institut für Biochemie und Molekularbiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (Freie Universität Berlin).

Der Begriff Mild Cognitive Impairment (MCI; Leichte kognitive Störung) bezeichnet eine Störung der geistigen Leistungsfähigkeit. Die Beschwerden des Patienten und die medizinischen / psychologischen Befunde entsprechen einerseits nicht dem normalen Alterungsprozess, andererseits entsprechen sie aber auch nicht den krankhaften Veränderungen und den Kriterien einer Demenz-Erkrankung und sind daher in einem Mittelbereich angesiedelt.

In der *Internationalen Klassifikation der Krankheiten* (10. Revision; ICD-10) findet sich folgende Beschreibung: „*Leichte kognitive Störung*: Eine Störung, die charakterisiert ist durch Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und die verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Oft besteht ein Gefühl geistiger Ermüdung bei dem Versuch, Aufgaben zu lösen. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden. Keines dieser Symptome ist so schwerwiegend, dass die Diagnose einer Demenz oder eines Delirs gestellt werden kann [...]“ (ICD-10, F06.7).

Für eine Einschätzung der Schwere des MCI-Bildes wird gemeinhin der sogenannte DemTect verwendet, ein psychometrisches Screeninginstrument, das zur Erkennung von leichter kognitiver Beeinträchtigung und beginnender Demenz validiert wurde (Kalbe et al. 2004, Perneczky 2003). Eine Leistung von 9 bis 12 Punkten im DemTect gilt sowohl nach den Autoren des DemTect (Kessler et al. 2000) als auch nach Validierungsstudien (Kalbe et al. 2004) als kennzeichnend für leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI), ein Punktwert von 0 bis 8 entspricht einer leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ.

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Subtypen: (1) ein Beschwerdebild, bei dem Gedächtnisstörungen im Vordergrund stehen, das sogenannte amnestische MCI und (2) MCI ohne Störung der Gedächtnisfunktionen (Peterson & Morris 2005).

Das Gedächtnis kann „auf mancherlei Weise gestört“ sein (Markowitsch 2002). So ist zunächst zu unterscheiden, „ob die Fähigkeit zur Neueinspeicherung von Informationen (anterogrades Gedächtnis) gestört ist

oder ob Teile aus dem Altgedächtnis nicht mehr abrufbar sind (retrograde Amnesie)“ (Markowitsch 2002).

Bei Patienten mit amnestischem MCI sind es vor allem explizite Gedächtnisabrufschwächen, die das Beschwerdebild prägen. Diese können dann den Anlass geben, etwa eine Gedächtnissprechstunde aufzusuchen. Die Betroffenen leiden im Alltag unter Konfusionsvergehen (den Schlüssel verlegen) und Vergesslichkeit (einen Termin verpassen, kurz zurückliegende Begegnungen und Gespräche vergessen). In Gedächtnistests kommt es zu deutlichen Schwierigkeiten beim Lernen und Wiedergeben von Wortlisten (Merkschwäche).

Bei der anderen Gruppe, dem MCI ohne Störung der Gedächtnisfunktionen, prägen vor allem psychosoziale Auffälligkeiten das Beschwerdebild. Die Betroffenen verlieren sich gleichsam in ihrem Tun und werden kontaktärmer. Es kommt zu einer Verminderung der Lebensqualität.

Bei der zweiten Gruppe spricht man auch von einer Verschlechterung der Aufmerksamkeits- und der Konzentrationsfähigkeit. Hier wird die Schwierigkeit deutlich, das Krankheitsbild MCI klar und deutlich aufzugliedern und einzuordnen. Denn „in erster Linie ist die Lern- und Gedächtnisfähigkeit abhängig von der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit eines Individuums“ (Markowitsch 2002). Der erste Subtyp (die amnestische Störung) hat damit Auffälligkeiten des zweiten Subtyps zu seiner Bedingung. Will man MCI einordnen und aufgliedern, ist man also mit gewissen Unschärfen konfrontiert.

Im Jahre 2005 veröffentlichten Peterson und Morris einen Aufsatz mit dem Titel „Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target“ (a.a.O.). Zeitgleich (und in demselben Fachjournal) erschien von Gauthier und Touchon der Aufsatz „Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated“ (Gauthier & Touchon 2005). Die Standpunkte und Konzepte widersprechen sich also deutlich.

Peterson und Morris selbst betonen, dass die Krankheitseinheit MCI nach wie vor ein heterogenes Konstrukt darstellt, das darin aber gerade die Differenziertheit (und weniger die Schwäche) dieses Konstrukts gründe.

Bei Personen, die 65 Jahre oder älter sind, bewegen sich die Zahlen der an MCI betroffenen zwischen 3 und 19 Prozent. Graham gibt 16,8 durchschnittliche Prozent an (Graham et al. 1997). In dieser Untersuchung ist die Verteilung detailliert aufgeschlüsselt. Das untersuchte Krankheitsbild wurde beschrieben mit „Cognitive Impairment no Dementia“. In der Gruppe der 65 bis 74-jährigen finden sich 11 Prozent MCI-Betroffene. In der Gruppe der 75 bis 84-jährigen 24 Prozent und in der Gruppe 85-jährigen und älteren 30,3 Prozent Betroffene. Diese Verteilung zeigt also eine deutliche Zunahme an MCI mit zunehmendem Alter.

Das Gesamtbild weist also deutlich in Richtung Altern. Zwei Wege gilt es bei MCI zu vermeiden. Zum einen den Verzicht auf eine Diagnose mit dem Verweis auf normale Prozesse des Alterns. Dies würde einen Verzicht auf therapeutische Interventionen bedeuten; vor allem aber (und dies wäre fatal) einen Verzicht auf die Möglichkeiten einer gezielten Prävention. Zum anderen sollten vorschnelle Pathologisierung vermieden werden. Unbedingt ratsam sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und insbesondere eine nachhaltige

Achtsamkeit der Umgebung (der Angehörigen, der Pflegeberufe). So können Verschlechterungen des Gesamtbildes frühzeitig erkannt und präventive / protektive Maßnahmen rechtzeitig eingeleitet werden.

MCI wird als Gesamtbild deutlicher, wenn man die beiden folgenden Aspekte in die Betrachtungen einbezieht.

A.) Die weitere Entwicklung, die Progredienz des Beschwerdebildes MCI: „Mehr als die Hälfte der Betroffenen entwickelt innerhalb von fünf Jahren eine Demenz-Erkrankung. [...] MCI kann also als ein Risikofaktor für Demenz gelten. [...] Der Subtyp amnestische MCI bringt ein hohes Risiko mit sich, in eine Alzheimer Erkrankung zu münden. MCI kann als Vorstadium der Alzheimer-Erkrankung betrachtet werden.“ (Gauthier & Touchon 2005; deutsch von K.M. & W.R.).

B.) Die Frage der Ätiologie: Bei einem so vielschichtigen, heterogenen Beschwerdebild wie MCI ist es nötig, der Bemühung um die *Nosologie* (der systematischen Einordnung von Krankheiten) eine *ätiologisch* orientierte (ursachenbezogene, entwicklungstheoretische) Herangehensweise zur Seite zu stellen. Neben der kognitiven Symptomatik rücken dabei immer mehr psychologische Faktoren in den Vordergrund. Bei MCI vom amnestischen Subtyp führen Peterson und Morris (2005) in diesem Zusammenhang *Depression* als einen eigenen Ursachenbereich an. Weiterhin führen die Autoren die Ursachenbereiche *Neurodegeneration* (mit dem Krankheitsbild Morbus Alzheimer) sowie *vaskuläre Erkrankungen* (mit dem Krankheitsbild vaskuläre Demenz) an.

Angesichts dieser beiden Aspekte, zeigt sich, dass sowohl für Morbus Alzheimer (und MCI als dessen Vorstadium) als auch für die Depression vor allem die Erkenntnisse aus der Neurobiochemie von fundamentaler Bedeutung sind. *Die molekularbiologischen Mechanismen des zellulären Energie- und Stress-Stoffwechsels erweisen sich hier als ein gemeinsamer Nenner dieser beiden nosologisch verschiedenen, molekular-ätiologisch jedoch verwandten Krankungsbilder.*

Vor diesem Hintergrund zeichnen sich konkrete therapeutische und präventive Interventionslinien ab. Dies soll im Folgenden aufgezeigt werden.

Zu Punkt A - Morbus Alzheimer und amnestisches MCI als mögliches Vorstadium: Neben den gängigen Theorien zur Alzheimer Erkrankung (β -Amyloid-Plaques; Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins) wird dieses Krankheitsbild in neueren Publikationen als „Diabetes mellitus Typ III“ (Lester-Coll et al. 2006) beschrieben. Danach gründet das Auftreten von Morbus Alzheimer und MCI auf einer Insulinfunktionsstörung des Gehirns.

Diabetes mellitus Typ III bedeutet, dass das Gehirn unter einem gestörten Insulinhaushalt leidet. Insulin sorgt dafür, dass Glucose in die Zellen gelangen kann. Beim Diabetes mellitus Typ III können die Gehirnzellen nicht adäquat mit Glucose versorgt werden. Struktur und Funktion der Zellen, der Bau- und der Energie-Stoffwechsel nehmen dabei massiven Schaden.

Durch die experimentelle Ausschaltung des Insulin-Rezeptors mittels Streptozotocin konnte Hoyer ein Alzheimer-Modell erzeugen, das die Alzheimer-typischen Amyloid-Plaques, die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins sowie die verminderte Versorgung der Zellen des Gehirns mit Glucose deutlich aufzeigte (Hoyer et al. 1999).

Auch bei kognitiven Einschränkungen (Cognitive Impairment) sind die Insulinresistenz und entsprechende molekulare Auffälligkeiten belegt (Gerozissis 2003; Geroldi 2005; Salkovic-Petrisic 2005).

Die grundlegende und entscheidende Rolle eines veränderten bzw. gestörten Energie-, Glukose- und Insulinstoffwechsels bei Morbus Alzheimer und MCI kann somit ein neues Gesamtbild der Pathobiochemie dieser Erkrankungen ergeben.

Glucoseverwertungsstörungen und Energiemangel auf zellulärer Ebene sind in diesem Zusammenhang die tiefere Ursache für eine ganze Reihe von daraus hervorgehenden Folgestörungen: Ein Mangel an wichtigen Botenstoffen. Ein Mangel der Nervenzellen an Gerüst- und Bausubstanzen für die zellulären Membranen, die Bindestellen zu extrazellulären Komponenten (z.B. der Extrazellulärmatrix) und Signalantennen. Diese Störungen sind dann wiederum Ursache für weitere Fehlfunktionen. Am Schluss dieser molekularen Entgleisungen des Insulinhaushalts und des zellulären Stoffwechsels entstehen toxisches β -Amyloid und hyperphosphoryliertes Tau.

Wenn es also gelingt, den *Anfang* dieser Kaskade zu verstehen und dort einzugreifen, werden neue Möglichkeiten der Prävention und Therapie möglich. Eine Möglichkeit, am Anfang, nämlich bei dem gestörten Insulinhaushalt (Insulinresistenz) einzuwirken, bietet D(+)-Galaktose (im Folgenden Galaktose). Galaktose ist ein einfacher, natürlicher Zucker, der in der Milch vorkommt und auch vom menschlichen Organismus selbst produziert wird. Der entscheidende Punkt: Galaktose kann vom Organismus *insulin-unabhängig* aufgenommen werden; sie kann den zellulären Versorgungsengpass und die Insulinresistenz über einen Umgehungsweg (quasi einen *molekularen Bypass*) ausgleichen: Galaktose gelangt in die Zellen und wird in Glucose umgewandelt. Dadurch wird sowohl die Energiebilanz ausgeglichen wie auch der Baustoffwechsel der Zellen aufrechterhalten oder repariert (Mc Kenna et al. 2006).

Zu Punkt B - Depression: Molekularbiologisch oder neurobiochemisch gesehen sind MCI, Alzheimer und Depression eng miteinander verwandt. Wie bereits erwähnt, wird Depression als ein Ursachenfeld bei MCI beschrieben.

Man weiss heute, dass ein zentrales Element der Depressionserkrankung und auch der Angststörung eine verstellte Regulation der Stress-Achse Hypothalamus – Hypophyse – Nebennierenrinde ist (Mann et al. 2006). Fehlfunktionen und Mangel einzelner Botenstoffe wie Serotonin sind so nicht die primäre Ursache, sondern eine Folge eines veränderten zellulären Gesamtgleichgewichts (einer gestörten Homöostase) (Keck 2006).

Auch diese molekularbiologischen Mechanismen deuten auf den gemeinsamen Nenner, die gemeinsame Ätiologie des zellulären Energie- und Stress-Stoffwechsels und eines gestörten Insulinhaushaltes.

Zwischen Blutzucker und Stress gibt es einen engen Zusammenhang. In akutem Stress stellt sich der Organismus darauf ein, mit Flucht- und Kampfverhalten eine Gefahr zu bewältigen. Dafür ist vor allem Energie und eine entsprechende Blutzuckerkonzentration nötig. Im Stress arbeitet der Zuckerstoffwechsel quasi nach einem Notfallplan; dafür werden aus der Leber und der Muskulatur Zuckerreserven ins Blut ausgeschüttet. Ferner steigen die

Pulsfrequenz und der Blutdruck (Normal- und Ruhefunktionen wie die Verdauung werden dagegen gedrosselt).

Stresszustände sind typischerweise mit Anstiegen der Stressbotenstoffe Cortisol und CRH (Corticotropes Releasing-Hormon) gekoppelt. Corticosteroide und Insulin verhalten sich antagonistisch, d.h. Corticosteroide hemmen die Wirkung von Insulin. Erhöhte Cortisolwirkungen führen so zu veränderten, deutlich herabgesetzten Insulinwirkungen. Chronisch – unter Dauerbelastung und Dauerstress – führt dieser Zustand zur Insulinresistenz. Unter Insulinresistenz und beeinträchtigter Insulinsignaltransduktion stellt sich so eine Glucoseverwertungs-Störung und konsekutiv eine zelluläre Energiemangel-Situation ein. Die Zellen verfügen so über zuwenig Glucose. Damit reduziert sich die Verfügbarkeit von wichtigen Botenstoffen des Gehirns, die aus Glucose gebildet werden.

Der Zuckerstoffwechsel und seine Entgleisung (Insulinresistenz, zellulärer Glucosemangel) spielen damit eine grundlegende Rolle bei Stresszuständen und stressassoziierten Erkrankungen und damit auch bei MCI, Morbus Alzheimer und Depression. Da Galaktose vom Organismus insulin-unabhängig aufgenommen wird, kann sie Entgleisungen des Zuckerstoffwechsels umgehen und ihnen entgegenwirken. Präventive / protektive und therapeutische Maßnahmen können rechtzeitig eingeleitet werden. (Zudem werden aus Galaktose-Metaboliten Aminosäuren gebildet, für deren Bildung Ammoniumäquivalente (im Sinne einer Detoxifikation, einer endogenen Entgiftung) benötigt werden. Ferner können aus den Aminosäuren Mediatoren synthetisiert werden, die für die normale Hirnfunktion benötigt werden).

Nach unseren Erfahrungen bedarf es für die Maßnahmen einer Galaktosegabe von 3 mal 3g (in schweren Fällen von 3 mal 5g) pro Tag. Mit dieser Dosierung können nach ca. drei Wochen Einnahmezeit deutliche therapeutische Erfolge erzielt werden, die bei weiterer regelmäßiger Einnahme nachhaltig bleiben.

Warum nicht Laktose anstelle von Galaktose? Obwohl Laktose zur Hälfte aus Galaktose besteht, kann sie die Galaktose keinesfalls ersetzen; sie ist sogar kontraindiziert, da die Laktoseintoleranz (Milchunverträglichkeit aufgrund von Laktasemangel) weit verbreitet ist. In Deutschland liegt sie bei 10 bis 25% (weltweit bei 75%). Wenn Galaktose aus Laktose gewonnen werden soll, muss Laktose zunächst im Dünndarm durch das Enzym Laktase gespalten werden. Im Gegensatz zu den anderen Disaccharidasen kommt jedoch die Laktase nur in einer relativ geringen Konzentration in den Zellen des Dünndarms (Mukosazellen) vor, die für die Verdauung von Milchprodukten bei Individuen ohne Laktoseintoleranz gerade ausreicht.

Die Gewinnung der Galaktose durch Spaltung der Laktose ist daher ein limitierender Prozess und völlig unzureichend, um die notwendige Galaktosekonzentration im Blut zu erreichen. Durch diese relativ geringe Konzentration an Laktase im Dünndarm würde ein Vielfaches der rechnerisch notwendigen Laktase benötigt. Eine entsprechende Dosierung zöge schwerwiegende pathologische Folgen nach sich, da nun Laktose ungespalten in großer Menge in den Dickdarm gelangt und dort durch Wasserentzug zu sehr schwerwiegenden Begleiterscheinungen wie Blähungen, Spasmen und Durchfällen führt. Daher ist nur die Gabe von Galaktose (und keinesfalls von Laktose) indiziert.

Literatur

- Gauthier S, Touchon J (2005). Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol*. 2005;62:1164-1166.
- Geroldi C (2005). Insulin Resistance in Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, Vol. 62 No. 7.
- Gerozissis, K (2003). Brain Insulin: Regulation, Mechanisms of Action and Functions. *Cellular and Molecular Neurobiology*, Vol. 23, No. 1, February 2003.
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997 Jun 21;349 (9068): 1793-6.
- Hoyer, S, Frölich, L, Sandbrink, R (1999). Molekulare Medizin der Alzheimer-Krankheit, S. 195-225, aus: *Handbuch der molekularen Medizin*, Band 5, Ganten/Ruckpaul (Hrsg.) Berlin: Springer.
- ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision). Diese Internationale Klassifikation der Krankheiten ist eine von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen. Die „Leichte Kognitive Störung“ ist dabei aufgeführt unter der Ziffer F06.7.
- Keck, ME (2006). Depression im hohen Lebensalter. Vortrag an der Tertianum-Fachtagung: Prävention, Frühintervention und Strategien für ein erfolgreiches Altern. Zürich, 19. Oktober 2006. (www.tertianumzfp.ch)
- Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM (2006). Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: Relevance to sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 9 (2006) 13–33.
- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Feb; 19(2):136-43.
- Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F. (2000) DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26 (2000): 343-7.
- Mann JJ, Currier D, Quiroz JA, Manji HK (2006). Neurobiology of Severe Mood and Anxiety. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. 887-910.
- Markowitsch, HJ (2002). *Dem Gedächtnis auf der Spur. Vom Erinnern und Vergessen*. Darmstadt: WBG.
- Mc Kenna M, Gruetter R, Sonnewald U, Waagepetersen HS, Schousboe A (2006). Energy Metabolism of the brain. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. 531-558.
- Pernecky, R (2003) Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Akt neurol* 2003; 30: 114-7.
- Petersen RC, Morris JC. (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160–63.
- Salkovic-Petrisic, M (2005). Brain insulin resistance, *Period biol*, Vol 107, No 2, 2005, p 139.