

Der Schlaganfall – Ursachen und Wirkungen

Kurt Mosetter und Reiner Mosetter

Zusammenfassung

Alle Arten von Stress spielen eine tragende Rolle hinsichtlich des Insulinstoffwechsels. Stress und seine chemischen Botenstoffe, die Catecholamine (Adrenalin und vor allem Noradrenalin) zusammen mit Cortisol hemmen typischerweise die Insulinausschüttung. Akut und kurzfristig ist dieser Weg sinnvoll; chronisch kann er zu einem gesundheitlichen Verhängnis werden. Die Aktivierung der Stressachse Hypothalamus – Hypophyse – Nebenniere mit den ausführenden Stoffen CRH, ACTH und Cortisol führt dabei zu einem Übergewicht der Insulin-Gegenspieler. An mehreren wichtigen Schnittstellen dieses Stoffwechselweges können Fehlfunktionen zu den unterschiedlichsten Erkrankungen führen. Verschiedene Nosologien gründen so auf derselben molekularen Ätiologie. Auch die Pathogenese des Schlaganfalls ist eng mit der neurobiochemischen Schiefelage des Insulinhaushalts assoziiert. In einem ersten Schritt sollen zunächst grundlegende biochemische Begriffe erläutert und sodann Stress auf dieser Beschreibungsebene dargestellt werden. Zwei Grafiken fassen das Gesagte zusammen. Im zweiten Schritt wird zum einen der Schlaganfall selbst als Trauma im Sinne einer unterbrochenen Handlung bzw. Senso-Motorik angesprochen. Zum anderen werden die Risikofaktoren des Schlaganfalls als Faktoren jener molekularen, biochemischen Stress- und Dauerbelastung aufgezeigt. Dies zeigt Konsequenzen nicht nur für die Prävention, sondern auch für die Therapie auf. Schließlich sollen therapeutische und präventive Möglichkeiten aufgezeigt werden.

Schlüsselwörter

Schlaganfall; Insulinresistenz; oxidativer Stress; Biochemie; Psychotrauma; Aphasie; Myoreflextherapie

Stroke – Causes and Effects

Summary

All kinds of stress play an important role in regard to the insulin metabolism. Stress along with its accompanying transmitter substances, catecholamines like adrenaline and noradrenaline in combination with cortisol, usually inhibit insulin release. In urgent states and in the short term this mechanism presents an adequate response; however if this metabolic state becomes chronic it can lead to serious health problems. Once activated, the stress axis of hypothalamus – hypophysis – adrenal glands with its transmitters CRH, ACTH, and cortisol leads to disproportionate levels of insulin antagonists. Dysfunctions at various key positions in this metabolic system can lead to a number of diseases. Different

nosologies thus share a common molecular etiology. The pathogenesis of stroke incidents is also closely associated with dysbalances of the insulin metabolism. This article starts out by portraying essential biochemical concepts before showing how stress relates to this metabolic system. Two illustrations exemplify the key concepts. In a next step we look at the traumatic impact of stroke incidents as interrupted actions and sensory-motor functions. Furthermore known risk factors for stroke are shown as effects related to the described perpetual molecular biochemical stress conditions. From this we can draw consequences not only for preventive measures, but also for effective therapy concepts. Finally, we will present perspectives on the prevention and therapy of stroke.

Keywords

stroke; insulin resistance; oxidative stress; biochemics; psycho trauma; aphasia; Myoreflex Therapy

Die zelluläre Systemebene

Begriffe der Biochemie

Insulin

Insulin wird von Zellen der Bauchspeicheldrüse, aber nach neuesten Erkenntnissen auch im Gehirn produziert. Es sorgt für einen ausgeglichenen Blutzuckerspiegel. Insulin fördert die Aufnahme von Glucose in die Zelle, so dass diese zum einen über genug Treibstoff, Baustoffe und Energie verfügen und zum anderen der Organismus je nach Bedarf genügend „Treibstoff“ zur Verfügung hat. Gleichzeitig bleiben die Blutzuckerwerte normal. Insulin reguliert die Verstoffwechslung von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fetten. Insulin wirkt darüber hinaus als Übersetzungsfaktor (Transkriptionsfaktor) für viele hundert Gene. (Gerozissis, 2003) Es beeinflusst Zellteilung und Wachstumsprozesse ebenso wie es regelgerechte Abbauprozesse (z. B. Amyloid bei Alzheimer) steuert. Im Gehirn sind die Wirkungen von Insulin und seinen Verwandten (Insulin-like growth factor IGF 1+2) eng mit Merkfä-

higkeit, Gedächtnis und kognitiven Prozessen verbunden. Im Gehirn unterstützt Insulin die Reifung, das Wachstum, den Schutz und das Überleben der Nervenzellen. (Landreth, 2006) Durch Glucoseverwertungsstörungen, Energiemangel und Insulinresistenz geraten diese Prozesse in einen krankhaften Teufelskreis.

Insulinresistenz

Insulin vermittelt seine Wirkungen über spezifische Insulinrezeptoren. Insulin bindet sich von außen (extrazellulär) an seine Bindestellen. Dies führt über eine Form- und Strukturveränderung der Bindestellen zu einem Anhaften von energiereichem ATP im Inneren der Zelle (Wolever, 1990). Insulinresistenz liegt vor, wenn ein normaler Insulinspiegel bei verminderter Bindung an seine Bindestellen oder ein erhöhter Insulinspiegel im Blut ihre biologische Wirkung nicht mehr entfalten können und die Empfindlichkeit bzw. Feinjustierung der die Insulinwirkung vermittelnden Bindestellen, die Insulinrezeptoren, gestört und verändert sind. Die physiologisch normalen Insulinmengen verlieren so ihre Wirkung. (Reaven, 2004) In diesem Zustand sind die Glucoseverfügbarkeit und -verwertung, die durch das Insulin vermittelt werden, in ihrer zentralen Steuerung verloren und gestört. Im Blut sind die Zuckerwerte also ständig erhöht und wirken sich auf viele Strukturen schädigend aus. Gleichzeitig leiden die Zellen an einem Mangel an Energie und Bausubstanzen für wichtige Leistungen im Zellinneren. So können beispielsweise wichtige Neurobotenstoffe wie Acetylcholin (Gedächtnis), Serotonin (Beruhigung und Entspannung), GABA (Erregungshemmung) und Glutamat (Gehirn-Kommunikation und Aktivität) nur noch vermindert produziert werden (Gerozissis, 2003; Mc Kenna et al., 2006).

Hyperinsulinämie

Um die Glucosespiegel im Rahmen zu halten und die Zelle mit Glucose zu versorgen, versucht der Körper unauffällig auszugleichen, indem er mehr Insulin produziert. Die Folge ist Hyperinsulinämie. Hyperinsulinämie ent-

spricht einem kompensatorischen Zuviel an Insulin. Um den Blutzuckerspiegel zu regulieren, um so den bedürftigen Zellen bei der vorherrschenden Insulinresistenz, in Muskelgewebe, Fettgewebe und Gehirn Glucose zur Verfügung zu stellen, steigern die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse ihre Produktion. (Krauss & Siri, 2004) Ein erhöhter Insulinspiegel verstärkt die Insulinresistenz jedoch weiter. An vielen Zellen, wie Muskelzellen, Endothelzellen, Leberzellen und im Gehirn wirkt Insulin jetzt schädlich.

Mechanismen, die zu Insulinresistenz führen

Überall im Körper werden die aufbauenden und das Nervensystem unterstützenden Wirkungen von Insulin im Zusammenspiel mit anderen Hormonen beeinflusst. In das gleiche Wirkungsspektrum spielen Wachstumshormone und Insulin-ähnliches Hormon IGF 1. Gegenspieler ist die Familie der Glucocorticoide (Cortisol, Cortisol produzierendes Ausschüttungshormon CRH), Katecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) und Glucagon (Karam, 1997; Mann et al., 2006) .

Alle Gegenspieler wirken im Prinzip in Richtung schnelle Energiemobilisierung und -Abbau. Dies sind Glycogenolyse, Gluconeogenese, Ketogenese, Lipolyse, Muskelkatabolismus. Das sinnvolle Verhältnis dieser auf- und abbauenden Mechanismen bestimmt den Aktivierungsgrad wichtiger Enzyme (in Richtung Phosphorylierung oder Dephosphorylierung). Exzessive Ausschüttung sowie dauerhafte Überstimulation der Stresshormone, giftige Substanzen von außen oder toxische Abbauprodukte aus dem eigenen Stoffwechsel, zu viel Säure wie z.B. Laktat im Energiemangelzustand, schädlicher Ammoniak führen zu Insulinresistenz (Butterworth, 2006; Dugan & Kim-Han, 2006; Mann et al., 2006).

Auch stressassoziierte Enzyme (SAPK) und Entzündungsbotenstoffe aus den Adipozyten

und der Interzellulärsbstanz führen direkt zur Insulinresistenz. (Bibb & Nestler, 2006) Eine ganze Familie von Notfallgenen, die early response genes (ERG), welche zur akuten Stressbewältigung entstanden sind (c-jun und c-fos Genfamilien), wird in dieser Stoffwechselsituation aktiv (Zhu et al., 2003).

Auch oxidativer Stress (mit freien Radikalen, die lebenswichtige Zellmembranbestandteile, Bindestellen, Eiweiße und Fette und sogar das Erbmateriale attackieren) trägt entscheidend zur Insulinresistenz bei (Dugan & Kim-Han, 2006). Im oxidativem Stress werden über Ammoniak und freie Radikale (hochreaktive, toxische Sauerstoff- und NO-Partikel) zellzerstörende Veränderungen eingeleitet: Körpereigene Eiweiße, Botenstoffe, Enzyme, lebenswichtige Bestandteile der Zellmembran, wichtige Bindestellen (Rezeptoren) und auch Betriebs- und Bauvorschriften für die Erbsubstanz im Zellkern werden angegriffen und strukturell verändert. So erstickt der Organismus gleichsam von innen heraus. Über Dauer wird dies zu einer Hauptursache einer Vielzahl von Erkrankungen. (de la Monte & Wands, 2006) Beim Schlaganfall stellt er eines der Haupthintergründe der Erstversorgung, der Rekonvaleszenz und der Rehabilitation dar.

Ferner führt eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems mit einem Anstieg der Entzündungsbotenstoffe TNF alpha und IL6 zu Störungen aller Insulinwirkungen und -wege (Mann et al., 2006; Taylor & Brown, 2006).

Stresshormone, die Gegenspieler des Insulin

Mit dem Bild einer Waage lassen sich die Störungen des Insulinhaushalts als Gleichgewichte und Ungleichgewichte verdeutlichen: *Insulin* \leftrightarrow *Cortisol, CRH, ACTH* Stresshormone, im Besonderen der „Mafiaboss“ corticotropes Ausschüttungshormon CRP und das adrenocorticotrophe Hormon ACTH, sowie Cortisol sind klassische Gegenspieler. Überwiegen die

Gesetzmäßigkeiten von chronischem Stress geraten der Insulinstoffwechsel und seine Wirkungen in eine Dysfunktion. (Bressler & DeFronzo, 1994; Rensing et al., 2006; Spork, 2004) Bis auf die Ebene von Genaktivierungen werden hier die Weichen in Richtung Aufbau, Nervenzellwachstum, Funktion des Nervenzellnetzwerks, Gedächtnis oder in Richtung Panik, Degeneration, Entzündung und Krankheit gestellt. In diesem „Panikorchester“ entwickeln sich Gerinnungsstörungen, Osteoporose Immununterdrückung usw. (Anchisi et al., 2005; Petersen & Shulman, 2006).

Zelluläre Entgleisungen (Synopsis)

Aus der Schnittmenge unterschiedlicher Ätiologiefelder führen Stressbelastungen zu Insulinresistenz und Energiestoffwechsel-Defiziten. Kompensatorisch führt die zusätzliche Mehrausschüttung von Insulin mit Erhöhung des Body Mass Index (BMI) zum Metabolischen Syndrom. Dies geht einher mit hohen Fettwerten, Bluthochdruck, vermehrten Entzündungsbotenstoffen und diabetischer Stoffwechsellage. Schon in dieser Phase werden Gerinnungsstörungen, Arterienverkalkung und Energiestoffwechsel-Störungen eingeleitet (Abb. 1).

Eine zweite Phase ist gekennzeichnet durch chronische Entzündungen, Erschöpfungszustände, Burnout, Dekompensation des Insulins und der Beruhigungsbotenstoffe (Serotonin und Acetylcholin). Herzinfarkt und Schlaganfall sind hier logische Konsequenzen des entgleiten Metabolismus.

Die Quintessenz der Basisgleichung (Abb. 2) des zellulären Energiestoffwechsels lautet dabei: Je besser die intrazelluläre Glucose- und Energieverfügbarkeit [1], desto weniger oxidativer Stress mit den schädigenden freien Radikalen [2]. Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) fungiert als zellulärer Energiesensor und Taktgeber im circadianen Rhythmus. Als

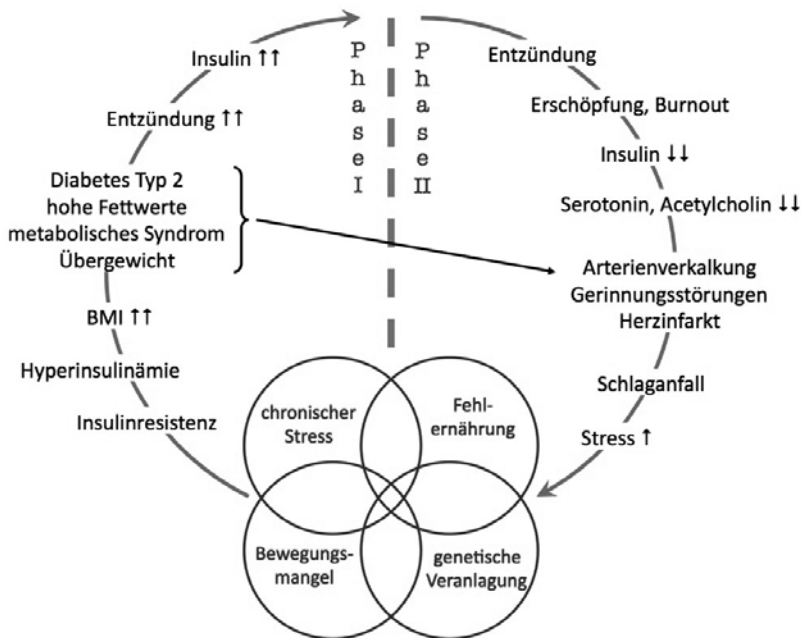


Abb. 1: Stressreaktionen – Phase I und Phase II

Notstromaggregat springt sie dann ein, wenn die Energiegleichung nach rechts abzurutschen droht. (Mullington et al., 1996) Die Creatin Kinase arbeitet ebenfalls im Sinne eines Energie-Recyclers.

Schon frühe Belastungen des Energiestoffwechsels mit relativer Insulinresistenz (mit der Tendenz der Gleichung nach rechts) führen zu Erhöhtem Harnstoff, Übersäuerung (Laktat), zellschädigendem Ammoniak (NH₃) und erhöhter Harnsäure (Gicht). Stressbelastungen und Verschiebungen der Gleichung führen schon früh zur Erhöhung der Fettwerte (Triglyceride und Cholesterin) und einzelner Leberwerte. Diese Werte – richtig verstanden als Frühsymptome – sollten Anlass geben, den Energiestoffwechsel mit geeigneten Maßnahmen zu stützen (und in der Gleichung nach links zu schieben). Isoliert Symptome und einzelne Werte zu bekämpfen erscheint als eine nichtkausale kurzsichtige Strategie.

Energiemangel [1] führt sodann in die schädigende Kaskade irreversibler, ungehemmter

freier Radikale [2], welche Zellmembranen, Bindestellen, Enzyme und selbst die Erbsubstanz nachhaltig schädigen.

Der Schlaganfall – Ursachen und Wirkungen

Der Schlaganfall (lat. *Apoplex*, apoplektischer Insult) ist im globalen Vergleich eine der häufigsten schweren Krankheiten mit Todesfolge. Nach dem Herzinfarkt und dem Tod infolge von Krebserkrankungen ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache. Gravierend sind zudem die Folgeschäden (Wingler, Kleinschnittz & Schmidt, 2011). Dies liegt nicht zuletzt daran, dass es bis heute kein wirksames Medikament gibt, das die Schäden nach einem Schlaganfall entscheidend reduzieren oder gar beseitigen könnte (Green & Shuaib, 2006).

Die Ursachen für einen Schlaganfall sind vielfältig; viele Faktoren sind im allgemeinen Lebensstil zu finden. Unzureichende Bewegung, schlechte Ernährung, Rauchen und übermäßi-

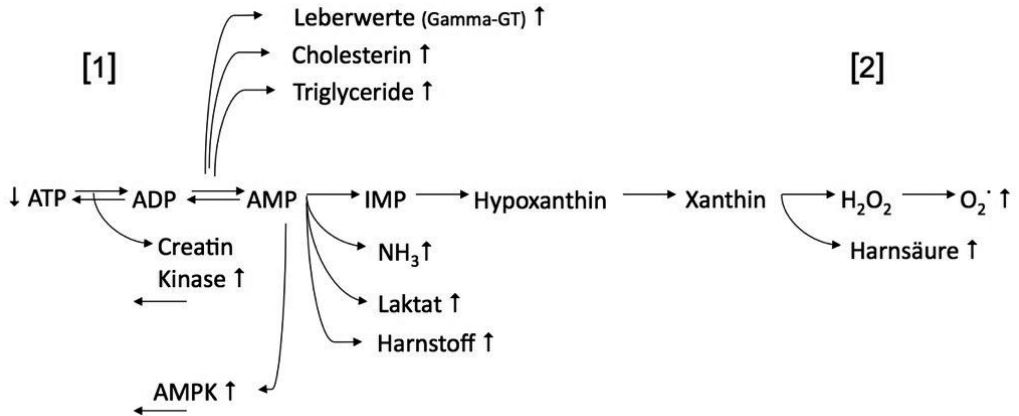


Abb. 2: Die Basisgleichung des zellulären Energiestoffwechsels

ger Alkoholkonsum bewirken oder verstärken die gefährliche Grundlage für den Schlaganfall: Metabolisches Syndrom, Bluthochdruck, Arteriosklerose, Diabetes Typ 2 und Herz-Kreislaufkrankungen (Wellen & Hotamisligil, 2005).

Neueste Forschungsergebnisse weisen ferner darauf hin, dass eine aus dem Lot geratene Stoffwechsellage im *oxidativen Stress* maßgeblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf *nach* einem Schlaganfall hat. (Wingler, Kleinschnitz & Schmidt, 2011) Dieser Zusammenhang wurde schon in den 80er Jahren beschrieben und in Konzepten der Biologischen Medizin berücksichtigt.

Die entscheidenden Frühveränderungen mit Risikoerhöhung in Richtung Schlaganfall sind die Komponenten des Metabolischen Syndroms. Über Verhältnisse der Insulinresistenz sind dies erhöhter Blutdruck, hohe Fettwerte, erhöhte Leberwerte, erhöhte Harnsäurewerte und reduzierte Aktivitäten der gefäßpflegenden und gefäßentspannenden Maschinerie der NO-Synthese. In dieser diabetischen Stoffwechsellage erscheint der Blutzuckerspiegel noch normal. Kompensatorisch zu hohe Insulinspiegel können in der Hyperinsulinämie den entgleisten Stoffwechsel tarnen. Dies aktiviert einen weiteren Schritt in Richtung Entzündung. Gleichzeitig sind HbA1c-Werte schleichend erhöht (> 5), ohne dass Labor-

grenzwerte (> 6,1) überschritten werden, und die Sauerstoffbindekapazität des Hämoglobins ist eingeschränkt.

Klassisch sollte vor diesem Hintergrund Übergewicht, diabetische Stoffwechsellage, Bewegungsmangel, Bluthochdruck, Gelenk- und Muskelschmerz, frühe Einschränkungen von Konzentrations- und Leistungsvermögen in ihrer frühesten Phase angegangen werden. Hörsturz und Tinnitus, Schwindel, vorübergehende Energiekrisen wie Durchblutungsstörungen im Gehirn (transitorische ischämische Attacken/TIA), Kopfschmerzen und pektanginöse Beschwerden müssen in diesem Zusammenhang sehr ernst genommen und grundlegend behandelt werden. Rein symptomatische Therapieansätze wie blutdrucksenkende oder fettensenkende Mittel reichen hier nicht aus. Kurzfristige medikamentöse Besserungen „verschleiern“ eher die Bedrohlichkeit der Erkrankung und lassen wertvolle Zeit zur Klärung verstreichen.

Unterbrochene Handlungsfähigkeit

Auf der neuromuskulären, motorischen Ebene „unterbricht“ der Schlaganfall „den efferenten Ausstrom aus dem Motorkortex; es kommt dadurch zu einer kontralateralen Lähmung, die erst schlaff ist und dann spastisch wird.“ (Birbaumer & Schmidt, 2005).

Es kommt zu einer massiven und nachhaltigen Störung der Bewegungs- und Handlungsfähigkeit der Betroffenen; zu einer *Unterbrechung der Senso-Motorik*. Das Erleiden eines Schlaganfalls und seiner Folgen kann so als ein Trauma im Sinne einer *unterbrochenen Handlung* (Fischer et al., 2008) erfahren werden. Zu verstehen ist dies zunächst weniger im Sinne einer *psycho-traumatischen Situation* als vielmehr (von der molekularen, neurobiochemischen Ebene her bedingt und generiert) im Sinne einer *traumato-psychischen Situation*. Im weiteren Verlauf kann diese in einer psycho-traumatischen körperlichen Belastungssituation münden.

Die folgenden Symptome stammen aus einer Auflistung, die sich auf den Körper *als Bühne* und *als szenische Macht* psychotraumatischer Belastungen bezieht. Sie wurde aus der praktischen Arbeit mit psychotraumatisierten Patienten abgeleitet. (Mosetter & Mosetter, 2008b) Zu nennen sind hier: „Depersonalisierung, Unsicherheit im Selbsterleben, Selbstwertverlust“, „somatoforme Dissoziationen“, „Selbstschädigung“, „Reglosigkeit, Ataxie, Bewegungsunfähigkeit, Lähmungs- und Ohnmachtgefühle, Verlust von motorischer Feinabstimmung“, „Handlungsunfähigkeit, Entscheidungsunfähigkeit, gestörtes Orientierungsverhalten, Antriebslosigkeit“, „Gefühlserstarrung, Gefühllosigkeit“, „Hoffnungslosigkeit“, „Gedächtnisstörungen“ sowie „Sprachlosigkeit“.

Bei Schlaganfall-Patienten ist meist nicht von einer psychodynamischen Ätiologie auszugehen; ihr Körper ist in diesem Sinne keine *Bühne*. Wohl aber erwiesen sich die körperlichen Einschränkungen als eine *szenische Macht*, die die Betroffenen fesselt und in ein Erleben und Handeln zwingt, das viele Züge eines traumatischen Prozesses trägt.

Das Modell des Situations-Kreises nach Thure v. Uexküll beschreibt das wechselseitige Ineinandergreifen von Wahrnehmen (Merken,

rezeptorische Sphäre) und Handeln (Wirken, effektorische Sphäre). Zum einen basiert darauf die Konstitution der Umwelt und der Umwelt; zum anderen (und damit eng verwoben) der reafferente Prozess der Selbstkonstitution. Im Wahrnehmen und Handeln gründen so der Umwelt-Sinn und der Selbst-Sinn. Wird die wechselseitige Verbindung zwischen der rezeptorischen und der effektorischen Sphäre nachhaltig gestört oder unterbrochen, muss es zu einer traumatischen Irritation und Unsicherheit sowohl des Umwelt- als auch des Selbst-Sinns kommen. (ebd.)

Bei Schlaganfall-Patienten ist der „Körper-in-seiner-Umwelt“ (von Uexküll, 2002; Mosetter & Mosetter, 2008a) oft so tiefgreifend und schwer betroffen, dass er *als lebendige Bezugnahme* nur noch sehr eingeschränkt fungieren und sich entfalten kann. Häufig treffen die Betroffenen Aussagen wie: „Ich habe meine Mitte verloren.“ „Ich finde überhaupt keinen Platz mehr in meinem Körper!“ Bei halbseitigen Lähmungen kommt es oft zu gravierenden Störungen des Körperschemas und zum Erleben körperlicher Selbstentfremdung; eigene Körperteile drängen sich als rein objektive, fremde Körperteile auf (vgl. Mosetter & Mosetter, 2006).

Mit diesen tiefgreifenden Störungen des Körpers sind häufig Beeinträchtigungen der zwischenmenschlichen Kommunikation verbunden. Denn der Körper-in-seiner-Umwelt bildet die Basis für die „atmosphärische und leibliche, präverbale Dimension des Kontakts, eine implizite Intersubjektivität, die Merleau-Ponty als ‚Zwischenleiblichkeit‘ bezeichnet hat“ (Fuchs, 2008). Damit kommen die „Brücken ins Leben“ (Sacks, 2006) ins Wanken. Noch schwerwiegender wird dies, wenn die Betroffenen ihrer Sprache beraubt sind. Durch motorische und/oder sensorische Aphasie droht soziale Isolation.

Die Unfähigkeit zu Sprechen und das eigene Mitteilungsbedürfnis zu befriedigen zeigt sich

bei vielen Betroffenen als weitaus „belastender als ihre halbseitige Lähmung.“(ebd.) Oft ist auch die innere Sprache betroffen: „Ich hatte jede Fähigkeit zu sprechen, zu lesen und zu schreiben verloren. Die ersten beiden Monate war ich sogar unfähig, innerlich – also in Gedanken – Worte zu verwenden ... Ich konnte auch nicht mehr träumen. Was von mir selbst geschaffene Konzepte betraf, lebte ich also acht bis neun Wochen in einem völligen Vakuum.“ (Zitiert nach Sacks, 2006)

Eine solche Situation ist psychotraumatisch; es kommt zu einer Unterbrechung der „Sinnkohärenz“ (Fuchs, 2008). Die Schlaganfall-Situation droht genuin psychotraumatisch zu werden. Denn auch das „Verstummen des Traumaopfers unterbricht nicht nur die Kommunikation mit anderen, sondern vor allem *das innere Gespräch mit sich selbst*, aus dem die Lebensgeschichte besteht. Das erlittene Trauma bleibt darin eine Singularität oder ein Fremdkörper.“(ebd.)

So fungieren die Körperlichkeit von Schlaganfall-Patienten und deren Beeinträchtigungen nicht als *Bühne*, wohl aber als *Quelle* und *Szenarie* psychotraumatischer Belastungen.

Schrittmacher der Erkrankung

Gadamer schreibt „dass die Krankheit und nicht die Gesundheit das sich selbst Objektivierende, d.h. sich Entgegenwerfende, kurz, das Aufdringliche ist.“ – Und umgekehrt gilt, „dass das eigentliche Geheimnis in der Verborgenheit der Gesundheit liegt. Sie bietet sich nicht selbst an.“ (Gadamer, 2010).

Gesundheitliche „Störfälle“ äussern sich häufig in motorischen und/oder sensorischen Einschränkungen. Dann gilt es, die Symptome richtig auszulegen, als Signale des Körpers aufzunehmen und ursächlich zu erfassen. Viele Signale sind jedoch bereits *vor* dem Störfall aktiv. Sie liegen ebenfalls im Verborgenen; ins-

besondere auf der zellulären, biochemischen Systemebene. Auch im Krankheits- und Störfall liegt häufig *nur ein Teil* der körperlichen Aktivität im Vordergrund. Viele Aspekte basieren auf gesunden und normalen Funktionen und Kompensations-Strategien des Organismus. Ein Geheimnis liegt so auch in der Verborgenheit der natürlichen biochemischen Gesamtleistung des Organismus, der Störungen und Belastungen zu handhaben versucht; der so im Verborgenen krank wird – lange bevor Symptome sichtbar und spürbar werden. Aufgabe des Mediziners und Therapeuten muss es sein, diese Systemebene zu verstehen und ihre einzelnen Parameter *in ihrem Zusammenhang* zu lesen und zu verstehen.

Die entscheidenden Weichenstellungen für einen Schlaganfall geschehen – wie bei den meisten Zivilisationskrankheiten – weit vor dem eigentlichen Vorfall. Die Negativkaskade, die vom metabolischen Syndrom über oxidativen Stress zum apoplektischen Insult eskaliert, hat ihren Anfang in der Insulinresistenz. (Siehe oben.) Im Vorfeld des Schlaganfalls sind insbesondere die folgenden Aspekte ausschlaggebend.

Erhöhte Blutfettwerte und Fettgewebe

Für die Glucoseaufnahme wird in Fettzellen rund 10% der gesamten insulinabhängigen Energieversorgung verwertet (Smith, 2002). Physiologische Konzentrationen von Insulin fördern den Fettaufbau (Lipogenese), hemmen den Abbau (Lipolyse) und die Abgabe von freien Fettsäuren ins Blut.

Erhöhte freie Fettsäuren: Unter den Bedingungen der Insulinresistenz steigert sich die Konzentration der freien Fettsäuren im Blut. In der Leber werden nun VLDL (Fetteiweiße mit sehr niedriger Dichte) produziert. Bei der für Insulinresistenz typischen Hyperinsulinämie werden Umbauten in Ketonkörpern (alternatives Energiesubstrat bei Mangel) unterdrückt (Alberti et

al., 1997). Freie Fettsäuren verursachen gleichzeitig eine unmittelbare Insulinresistenz. Hypertriglyzeridämie und Hypercholesteronämie sind die Folgen, die langfristig weit reichende Folgen in Richtung Demenz haben (Qiu, Winblad & Fratiglioni, 2005).

Erhöhte Triglyceride: Fett-abbauende Enzyme, die insulinabhängig sind, wie die hormonsensitive Lipoproteinlipase, sind gehemmt und Bildung und Aufnahme, bzw. Verwertung von Triglyzeriden des Blutes aus Lipoproteinen funktioniert so nicht mehr. Dies führt zu den hohen Blutfettwerten, der Triglyzeridämie (Grundy, 2004a, b).

Entzündungsbotenstoffe TNF alpha und IL-6: Außer den überschüssigen freien Fettsäuren schütten die Fettzellen (Adipozyten) eine Reihe von Entzündungsbotenstoffen aus, die die Insulinresistenz noch weiter systemisch entgleisen lassen. Zu diesen gehört der so genannte Tumornekrosefaktor alpha (TNF alpha), Interleukin 6 (IL-6), Plasminogenaktivator Hemmer (PAI-1), Angiotensinogen und Leptin. TNF alpha und IL-6 hemmen die Insulinsignalübersetzungswege, den Fettabbau (Lipolyse) und die inneren Gefäßwandfunktionen (Endothelzellen), die Durchblutung, ebenso wie das Blutgerinnungssystem (Devaraj, Rosenson & Jialal, 2004). Die Adipozyten sind gekennzeichnet durch stark reduzierte Glucosetransportfähigkeit (Glut-4), reduzierte IRS-1-Genaktivität und Proteinexpression, gehemmte PI-3-Kinase und verminderte Aktivität der Akt/Proteinkinase B (Smith, 2002).

Erhöhung des Blutfettwerts: Erkrankungen mit erhöhten Blutfettwerten bei Insulinresistenz führen typischerweise zum Anstieg von Triglyzeriden, Erniedrigung von HDL-Cholesterin und Anstieg von LDL-Cholesterin mit kleinen, festen, schädigenden LDL-Partikeln die durch Rezeptoren von Endothelzellen aufgenommen werden. Dies erhöht deutlich das Risiko von Gefäßerkrankungen (Grundy, 2004b). Gleichzeitig werden das Apolipoprotein

B und die VLDL-Synthese erhöht. Apolipoprotein B und die kleinen dichten LDL-Teilchen erhöhen sich wechselseitig, reduzieren das schützende HDL-Cholesterin und stellen die größten Schädigungsmechanismen dar. (Maassen et al., 2004) Dieser gestörte Cholesterinstoffwechsel kann die Blut-Hirn-Schranke schädigen. Oxidiertes Cholesterin ist dabei in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden – und wirkt sich im Gehirn schädigend aus (Ghribi, 2006).

Bluthochdruck und Blutgefäße

Gefäßregulation: Insulinresistenz ist sehr eng mit Schädigungen der Endothelzellen der Gefäßwände vergesellschaftet. Diese Veränderungen finden sich ganz zu Beginn der Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen.

Im gesunden Organismus arbeiten Insulin und der Insulinsignalübersetzungsweg sehr eng zusammen – für und mit der Steuerung des Gerinnungsstoffwechsels und mit dem gefäßeigenen Stoffwechselsystem. Gefäßwände garantieren durch eigene Botenstoffe und Faktoren eine ausbalancierte Feinabstimmung der Gefäßwandspannung, der Gerinnung, der Blutplättchenfunktion und der Gerinnungsauflösung. Der Hauptfaktor, der die Weite der Arterien und Gefäße steuert, ist Stickstoffmonoxid NO.

Diese Substanz wird durch das Gefäßwandenzym NO-Synthase (e-NOS), die zusammen mit dem Signalübermittlungsweg von Insulin in den Zellen gemeinsame Pfade beschreiten (PI3-Kinase), gebildet. Die für die Produktion von NO nötige Aminosäure Arginin stimuliert die Insulinfreisetzung und das wiederum fördert die NO-Synthase. NO hemmt die Blutplättchenverklumpung, die Zellwandverklebung und die übermäßige Verdickung der glatten Muskeln in den Gefäßen (Wheatcroft et al., 2003).

Insulinresistenz bedeutet, dass weniger NO produziert wird, die Gefäß- entspannende Aktivität von Insulin und Parasympathikus gehemmt wird, die Gefäße zu eng werden, Entzündungsbotenstoffe TNF alpha und IL-6 die Überhand gewinnen und so Gefäßschäden einleiten (Dugan & Kim-Han, 2006).

Arteriosklerose: Zu viele freie Fettsäuren hemmen die NO-Syntheseaktivität weiter, womit noch weniger NO verfügbar ist. Durch defizitäre NO-Synthese entstehen darüber hinaus freie Radikale, die den oxidativen Stress noch weiter entgleisen lassen. (de la Monte & Wands, 2006) Insulinresistenz und kompensatorisch erhöhtes Insulin (Hyperinsulinämie) führen zu erhöhtem Spiegel von Gerinnungsfaktoren wie dem Plasminogen-aktivierten Inhibitor (PAI-1), der für das Zusammenklumpen der Blutplättchen verantwortlich ist. Eine weitere wichtige Substanz im Gefäßinneren, die entgleisen kann, ist Endothelin 1: Endothelin 1 wirkt stark Gefäßverengend und eine Überproduktion führt zu einer weiteren Verengung des Gefäßsystems, zusätzlich zu Verschlussneigung und darüber hinaus zu einer weiteren Hemmung der so wichtigen Schlüsselstelle Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase). Auch von dieser Seite werden nun die lebenswichtigen Insulinsignalübersetzungswege und zusätzlich die entlastende NO-Produktion noch weiter gestört.

Zusammen mit dem übermäßigen Auswaschen der Gefäßwandmuskeln entwickelt die Arteriosklerose ihre schädigenden Wirkungen weiter ungehemmt. (Wheatcroft et al., 2003) Gleich an mehreren Stellen und über mehrere Wege sind das gestörte Insulinsystem und die Insulinresistenz entscheidend für sehr viele Folgeerkrankungen der Arteriosklerose: Herzinfarkt, Thrombose, Embolie, Apoptose, arterielle Verschlusskrankheit.

Hypertonie: Mindestens die Hälfte aller Patienten mit Bluthochdruck leidet unter Insulinresistenz (Reaven 2003a, b). Bluthochdruck ist mit peripheren und zentralen Symptombildern

assoziiert. So gibt es eine enge Korrelation zwischen Körpergewicht und Bluthochdruck. Chronischer Stress, zu hohe Aktivitäten des Sympathikusanteils im vegetativen Nervensystem und Gefäßwandschädigungen bringen das Fass schließlich stetig zum Überlaufen.

Da die Problematik der Insulinresistenz direkt mit der Hemmung der gefäßbelastenden Stickstoffmonoxid(NO)-Bildung gekoppelt ist, entfällt jeder entspannende und entlastende Ausgleich zur terminalen Gefäßengstellung (Shinozaki et al., 2004; Wang, Goalstone & Draznin, 2004). Dafür führen freie Radikale des Stickstoffs und Sauerstoffs mit oxidativem Stress zur endgültigen Eskalation (Yaffe et al., 2004).

Oxidativer Stress

Oxidativer Stress spielt für sehr viele zivilisationsassoziierte Erkrankungen und so auch bei der Pathogenese des Schlaganfalls eine Schrittmacherrolle. Er ist durch eine Reihe hochreaktiver toxischer Moleküle und Radikale gekennzeichnet, die auf zellulärer und molekularer Ebene weitreichende Schädigungen verursachen können. Über chemische Reaktionen an Metallen kann die Kaskade in sogenannte ROS (engl. *Radical Oxidative Species*) ebenfalls eingeleitet werden.

Im Szenario des oxidativen Stresses werden über freie hochreaktive Radikale eine ganze Serie zellzerstörender Veränderungen eingeleitet. Körper eigene Eiweiße, Enzyme, Botenstoffe, lebenswichtige Bestandteil der Plasmamembran, Rezeptoren, Transkriptionsfaktoren und sogar Betriebs- und Bauvorschriften für die Erbsubstanz im Zellkern werden angegriffen und strukturell verändert.

Schutzsysteme des Organismus

Es zeigt sich, dass der sinnvollste Ansatz im Kampf gegen die weltweit wachsende

„Schlaganfall-Pandemie“ (Green & Shuaib, 2006) in einer umfassenden Gesundheitsvorsorge besteht: Da sich der Schlaganfall über Jahre hinweg mit den verschiedenen, oben beschriebenen, verdeckten und offenen Symptomen ankündigt, ist es dringend geboten, frühzeitig einzugreifen.

Die medizinische und pharmazeutische Forschung hat ihren Blick bis heute zu eng auf den akuten Schlaganfall und die Folgen gerichtet; Tierversuche zur Wirkung von potenziellen Medikamenten werden so zum Beispiel bei jungen Ratten durchgeführt, die weder die gefährlichen Stoffwechsellagen der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms noch eine übermäßigen oxidativen Stress vorzuweisen haben. Bei Schlaganfallpatienten handelt es sich hingegen oftmals um Menschen im letzten Lebensdrittel, die über Jahre hinweg durch einen Lebensstil mit falscher Ernährung, mangelnder Bewegung, Stress und toxischen Umwelteinflüssen massiv vorbelastet sind (z. B. Bluthochdruck, Herzkreislauferkrankungen, Diabetes Typ 2 etc.). (Green & Shuaib, 2006) Es sind aber vielmehr das genaue *Verständnis der Frühsymptome* und die richtigen *neuroprotektiven Maßnahmen*, die eine positive Weichenstellung ermöglichen, weit bevor der Schlaganfall eintritt.

Eine wesentliche Ursache der Schwierigkeiten in der Schlaganfall-Versorgung liegt sicher darin, dass alle Maßnahmen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls auf einem lange „verwüsteten Stoffwechselboden“ schlecht greifen können und eigentlich zu spät kommen. Wenn die Grund-Ursachen des Schlaganfalles – Insulinresistenz (mit Energiemangel, Zuckerverwertungsstörungen, Metabolisches Syndrom) und oxidativer Stress – früher gezielt erkannt und effektiver behandelt würden, wäre Prävention im doppelten Sinne gewährleistet. Dann könnten Schlaganfälle sehr häufig vermieden werden und modernste Interventionen auf gesundem Stoffwechselboden hätten viel mehr Erfolg.

Strategien in der Therapie

Angewandte Biochemie

Der Organismus und seine Zellen entwickelten im Laufe der Evolution gegen diese Bedrohungen freier Radikale wirksame Schutzsysteme. Über mehrere Stufen sind schnellgreifende molekulare Verteidigungs- und Reaktionsmuster entstanden. Diese reichen von sensiblen Frühwarnsystemen und vorbeugenden Enzym-Orchestern über Radikalfänger und Reparaturmaschinerien bis zu molekularen Stress-Antwort-Strategien. In der Feinabstimmung der wichtigsten Elemente dieses antioxidativen Orchesters liegt die Kunst des biochemischen Systems.

Zentrale körpereigene antioxidativ wirksame Substanzen sind Harnsäure, das Hämprotein, Bilirubin, alpha-Liponsäure und Melatonin. Auch Kreatin ist eine wichtige Substanz im antioxidativen Orchester. Im Dienste mehrerer Reparatur-Mechanismen stehen zudem mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Omega 3, DHEA), Lecithin (Phospholipon, H90), Aminosäuren, spezielle Einfachzucker, Glycosaminoglycane, Glycolipide, Glycoproteine und sekundäre Pflanzenstoffe (Halliwell & Gutteridge, 1999).

Eine Möglichkeit, diesen Radikalmolekülen entgegenzuwirken und somit den oxidativen Stress zu bekämpfen, bietet eine intelligente Ernährung. Als „Fänger“ für freie Radikale dienen Vitamin C, Vitamin E, beta-Carotin, Flavonoide, Polyphenole, Tannine und Glutathion. Quercetin (aus Zwiebeln), Sulfarophane (aus Brokkoli) Resvaritrol (aus Weintrauben) und Lycopin (aus Tomaten und Reiskleieöl) sowie Curcumin (aus der Curcumawurzel) sind besondere Kandidaten der antioxidativ wirksamen sekundären Pflanzenstoffe. Vitamin C und Glutathion sind dabei wasserlöslich – Vitamin E und beta-Carotin dagegen fettlöslich. Speziell das Ubichinon Q10 dient in diesem Prozess essenziell als Recycler von Vitamin E in den Membranen (Halliwell & Gutteridge, 1999).

Oxidativer Stress kann physiologisch behandelt werden. Dabei profitieren die Energiebilanz und das antioxidative System gleichermaßen. Das Ubichinon Q10 bietet eine zentrale Säule im Stabilisierungsprozess: Seine Wirkungen sind außergewöhnlich weitreichend. Q10 wird im menschlichen Körper aus dem Baustein Tyrosin intrazellulär gebildet. Vitamin B6 (Pyridoxal-5-Phosphat) wird dabei als Cofaktor benötigt. Q10 wirkt direkt und indirekt über Vitamin-E-Recycling stark antioxidativ. Es wirkt stärkend für das Immunsystem, hemmt das Tumorstadium, senkt den Blutdruck, stärkt Herzfunktionen, verbessert die Glucosetoleranz und die Insulinwirkungen, reduziert Muskelschädigungen und bessert Muskelschmerzen.

Weitere Unterstützungslinien für die Mitochondrien finden sich über NAD, Riboflavin, Thiamin, Alpha-Liponsäure, Carnitin, Glutamin, Methionin, Vitamine wie Vitamin E, Vitamin A, Vitamin K, Vitamin D und Vitamin C. Speziell die Aminosäuren N-Acetyl-Carnitin und S-Adenosyl-Methionin können den Energiehaushalt sehr spezifisch stabilisieren, indem sie die mitochondriale Insulinresistenz günstig beeinflussen. In die gleiche Richtung wirken die Einfachzucker Ribose und Galactose. Kreatin verbessert die Energiebilanz, erhöht die Verfügbarkeit von ATP und wirkt gleichzeitig antioxidativ.

Neben den antioxidativen Maßnahmen bieten die sogenannten Phosphatidylcholine einen guten Schutz für die Zelle gegen den Ansturm der freien Radikale nach einem Schlaganfall. Bei Phosphatidylcholinen handelt es sich um Fettverbindungen (Phospholipide), die essenziell für die Struktur und Stabilität der Zellwand sind. Eine gezielte Substitution mit Phosphatidylcholinen hilft, den Organismus gegen oxidativen Stress zu stärken und kann so dazu beitragen, einen Schlaganfall zu verhindern beziehungsweise die Schäden nach einem Schlaganfall zu minimieren.

Lösungsorientierte Schritte zur Stützung des Energiehaushaltes können sein: Natürliche Ernährung, Kohlenhydrat- und Zuckerreduktion. Als hilfreich für viele Patienten hat sich die Insulin-Trennkost nach Pape erwiesen. (Pape et al., 2007) Zur Bekämpfung der Insulinresistenz bietet ferner das „Ersatzkohlenhydrat“ Galactose einen nützlichen Ansatz: Da dieser mit der Glukose verwandte Einfachzucker *insulinunabhängig* verstoffwechselt wird, kann er auch bei einer bestehenden Insulinresistenz in die Zelle gelangen. Dort kann die Galactose über entsprechende Enzyme schnell und effizient zu Energie verstoffwechselt werden. Zudem kommen ihr wichtige Aufgaben bei intrazellulären Reparaturen und dem Zellaufbau zu (Mosetter, 2008).

Senso-motorische Reintegration

Viele Schlaganfall-Patienten entwickeln eine ausgeprägte Spastizität. Häufig eskaliert die spastische Tonusdysregulation, je schneller ein Muskel *passiv* gedehnt werden soll. In Ruhe kann die Tonussteigerung "schlafend" verdeckt und kompensiert sein. Chronisch, anhaltend und durch unkontrollierbare Spontanaktivitäten gekennzeichnet ist die spastische Dystonie. Spastische Zustände führen zu gravierenden Verkürzungen der Muskelänge, Verlust der Antagonistenhemmung, chronischem Schmerz, Verlust der Entspannungsfähigkeit und stark verringerter Beweglichkeit (Mosetter & Mosetter, 2010).

Auf der neuromuskulären, motorischen Ebene „unterbricht“ der Schlaganfall „den efferenten Ausstrom aus dem Motorkortex.“ (Siehe oben) Therapeutisch muss es darum gehen, gleichsam am anderen Ende der Dysregulation, an der muskulären Sensorik anzusetzen. So können die neuromuskuläre Eigenaktivität spezifisch angeregt und Veränderungen der Re-afferenzen bewirkt werden.

In der Myoreflextherapie wird in erster Linie versucht, den lebendigen anatomischen Zustand des Patienten zu erfassen und ihn über dessen interne Regulationssysteme zu behandeln. Ganz allgemein formuliert stellt der Therapeut für den Organismus des Patienten dabei eine neuromuskuläre Selbstwahrnehmungs- oder Spürhilfe via spezifische Druckpunktstimulation dar. So können die beiden Flügel *Sensorik* und *Motorik* wieder zusammenfinden. Durch den Schlaganfall unzugängliche Bereiche des Muskelsystems werden bemerkbar im Sinne einer sensorischen Reintegration in die Motorik. (ebd.)

Literatur

- Alberti, K., Zimmet, P., Defronzo, R., Keen, H. & (editors). (1997). International Textbook of Diabetes Mellitus (2). New York: John Wiley & Sons.
- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B. et al. (2005). Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62(11), 1728-1733.
- Bibb, J. A. & Nestler, E. J. (2006). Serine and Threonine Phosphorylation/ Intercellular signalling. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 391-413). Amsterdam: Elsevier.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. (2005). *Biologische Psychologie* (6. Aufl.). Berlin: Springer.
- Bressler, P. & DeFronzo, R. (1994). *Drugs and Diabetes*. *Diabetes Rev*(2), 53-84.
- Butterworth, R. F. (2006). *Metabolic Encephalopathies*. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 593-602). Amsterdam: Elsevier.
- de la Monte, S. M. & Wands, J. R. (2006). Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 9(2), 167-181.
- Devaraj, S., Rosenson, R. S. & Jialal, I. (2004). Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2), 431-453, table of contents.
- Dugan, L. L. & Kim-Han, J. S. (2006). Hypoxic-Ischemic Brain Injury and Oxidative Stress. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 559-573). Amsterdam: Elsevier.
- Fischer, G., Barwinski, R., Eichenberg, C., Fischer, A., Mosetter, K. & Mosetter, R. (2008). Zur Biosemiotik unterbrochener kommunikativer Handlungen – auf dem Weg zu einer psychotraumatologisch fundierten Psychosomatik. *ZPPM*, 2, 9-24.
- Fuchs, T. (2008). Zur Phänomenologie des Schweigens. In T. Fuchs (Hrsg.), *Leib und Lebenswelt. Neue philosophisch psychiatrische Essays* (S. 123-147). Kusterdingen: Die Graue Edition.
- Gadamer, H.-G. (2010). *Über die Verborgenheit der Gesundheit*. Frankfurt a.M.: Suhrkamp.
- Gerozissis, K. (2003). Brain insulin: regulation, mechanisms of action and functions. *Cell Mol Neurobiol*, 23(1), 1-25.
- Ghribi, O. (2006). Preservation of the blood brain barrier integrity may underlie neuroprotective effects of statins in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 10(4), 407-408.
- Green, A. R. & Shuaib, A. (2006). Therapeutic strategies for the treatment of stroke. *Drug Discov Today*, 11(15-16), 681-693.
- Grundy, S. M. (2004a). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2595-2600.
- Grundy, S. M. (2004b). What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2), 267-282, table of contents.
- Halliwell, B. & Gutteridge, M. C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine* (3). Oxford: Oxford University Press.
- Karam, J. (1997). *Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus*. In F. Greenspan & G. Strewler (Hrsg.), *Basic and Clinical Endocrinology* (S. 601-602). Stanford CT USA: Appleton & Lange.
- Kido, Y., Nakae, J. & Accili, D. (2001). Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(3), 972-979.
- Krauss, R. M. & Siri, P. W. (2004). Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33(2), 405-415.
- Landreth, G. E. (2006). Growth Factors. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 471-484). Amsterdam: Elsevier.
- Maassen, J. A., Thart, L. M., Van Essen, E., Heine, R. J., Nijpels, G., Jahangir Tafrechi, R. S. et al. (2004). Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*, 53 Suppl 1, S103-109.
- Mann, J. J., Currier, D., Quiroz, J. A. & Manji, H. K. (2006). Neurobiology of Severe Mood and Anxiety. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 887-910). Amsterdam: Elsevier.
- Mc Kenna, M., Gruetter, R., Sonnewald, U., Waagepetersen, H. & Schousboe, A. (2006). Energy Metabolism of the brain. In u. a. Siegel G.J. (Hrsg.), *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. (Seventh edition) (S. 531-558). Amsterdam: Elsevier.
- Mosetter, K. (2008). Chronischer Stress auf der Ebene der Molekularbiologie und Neurobiochemie. In G. Fischer & P. Schay (Hrsg.), *Psychodynamische Psycho- und Traumatherapie. Konzepte – Praxis- Per-*

- spektiven (S. 77-98). Wiesbaden: VS Verlag f. Sozialwissenschaften.
- Mosetter, K. & Mosetter, R. (2006). Der Körper in seiner Umwelt – eine dialektische Einheit. ZPPM, 3, 59-71.
- Mosetter, K. & Mosetter, R. (2008a). Perspektiven der Biologie des Menschen. ZPPM, 4, 29-42.
- Mosetter, K. & Mosetter, R. (2008b). Traumatische Belastungen: Der Körper als Bühne und szenische Macht. ZPPM, 1, 8-24.
- Mosetter, K. & Mosetter, R. (2010). Myoreflextherapie – Band 2. Regulation für Körper, Erleben und Gehirn. Kontanz: Vesalius.
- Mullington, J., Hermann, D., Holsboer, F. & Pollmacher, T. (1996). Age-dependent suppression of nocturnal growth hormone levels during sleep deprivation. *Neuroendocrinology*, 64(3), 233-241.
- Pape, D., Schwarz, R., Trunz-Carlisi, E. & Gillissen, H. (2007). Schlank im Schlaf: Die revolutionäre Formel: So nutzen Sie Ihre Bio-Uhr zum Abnehmen. München: Gräfe & Unzer.
- Petersen, K. F. & Shulman, G. I. (2006). Etiology of insulin resistance. *Am J Med*, 119(5 Suppl 1), S10-16.
- Qiu, C., Winblad, B. & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*, 4(8), 487-499.
- Reaven, G. (2003). Insulin resistance, hypertension, and coronary heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 5(4), 269-274.
- Reaven, G. M. (2003). Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6), 2399-2403.
- Reaven, P. (2004). Metabolic syndrome. *J Insur Med*, 36(2), 132-142.
- Rensing, L., Koch, M., Rippe, B. & Rippe, V. (2006). Mensch im Stress. Psyche, Körper, Moleküle. München: Elsevier.
- Sacks, O. (2006). Brücken ins Leben. Gehirn & Geist, 5, 22-29.
- Shinozaki, K., Kashiwagi, A., Masada, M. & Okamura, T. (2004). Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 4(1), 1-11.
- Smith, U. (2002). Impaired („diabetic“) insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance—is insulin resistance initiated in the adipose tissue? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 897-904.
- Spork, P. (2004). Das Uhrwerk der Natur. Chronobiologie – Leben mit der Zeit. Reinbek: Rowohlt.
- Taylor, P. & Brown, J. H. (2006). Acetylcholine. In G. J. Siegel, R. W. Albers, T. B. Scott & D. L. Price (Hrsg.), *Basic Neurochemistry* (S. 185-209). Amsterdam: Elsevier.
- von Uexküll, T. (2002). Integrierte Medizin. Ein lernendes Modell einer nicht-dualistischen Heilkunde. In T. von Uexküll, W. Geigges & R. H. Plassmann (Hrsg.), *Integrierte Medizin. Modell und klinische Praxis* (S. 3-22). Stuttgart: Schattauer.
- Wang, C. C., Goalstone, M. L. & Draznin, B. (2004). Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*, 53(11), 2735-2740.
- Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115(5), 1111-1119.
- Wheatcroft, S. B., Williams, I. L., Shah, A. M. & Kearney, M. T. (2003). Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med*, 20(4), 255-268.
- Wingler, K., Kleinschnitz, C. & Schmidt, H. (2011). Radikale Therapie von Schlaganfällen. *Spektrum der Wissenschaft*, 2, 19-21.
- Wolever, T. M. (1990). The glycemic index. *World Rev Nutr Diet*, 62, 120-185.
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I. et al. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292(18), 2237-2242.
- Zhu, X., Raina, A. K., Lee, H. G., Chao, M., Nunomura, A., Tabaton, M. et al. (2003). Oxidative stress and neuronal adaptation in Alzheimer disease: the role of SAPK pathways. *Antioxid Redox Signal*, 5(5), 571-576.



Dr. med.
Kurt Mosetter



MA Reiner Mosetter

ZiT – Zentrum für interdisziplinäre Therapien
Obere Laube 44
78462 Konstanz
Tel.: +49/7531/991274

E-Mail:
info@myoreflex.de
www.myoreflextherapie.de