

Dr. med. Kurt Mosetter

Die Neurobiochemie des Morbus Parkinson:  
Neue Wege der Therapie

Morbus Parkinson .....	2
Stress und Insulinresistenz: Frühveränderungen in der Entwicklung von Parkinson-Bewegungsstörungen.....	2
Neurobiologische Kontroll- und Regulations-Nervenzellnetzwerke.....	10
Das meso-kortiko-limbo-striäre Schaltsystem.....	11
Morbus Parkinson und Myoreflextherapie .....	13
Ätiologie und Pathogenese.....	13
Myoreflextherapeutische Stimulation .....	14
Eigenaktivität .....	15
Neurobiochemische Lösungswege .....	16
Mechanismen, die zu Insulinresistenz führen .....	16
Stresshormone, die Gegenspieler des Insulin.....	16
Oxidativer Stress .....	17
Mitochondrien-Schwäche.....	17
Glutamat-Überaktivität .....	17
Genablese- und Übersetzungswege .....	18
Überaktivität des sympathischen Nervensystems.....	18
Bewegungsmangel.....	18
Schlaf und Schlafmangel.....	18
Medikamente .....	18
Freie Fettsäuren und Leptin.....	19
Schädigung des Insulinrezeptors.....	19
Galactose und Biochemische Aktivitätsspektren der D(+) Galactose .....	20
Stabilisierung des Energiehaushalts .....	20
Reorganisation von Gerüst- und Baustoffwechsel.....	20
Regeneration des Nervensystems .....	21
Endogene Entgiftung .....	22
Anaboler Stoffwechsel .....	22
Energiespeicher .....	22
Neurobiochemische Degeneration und Regeneration .....	23
Zusammenfassung.....	23
Literatur .....	25

## Morbus Parkinson

### ***Stress und Insulinresistenz: Frühveränderungen in der Entwicklung von Parkinson-Bewegungsstörungen***

Morbus Parkinson oder auch Parkinson-Krankheit wird in der Regel diagnostiziert, wenn Akinese (Bewegungsarmut), Rigor (Muskelsteifheit), Tremor (Zittern) und oder Instabilitäten der Körperhaltung mehr oder weniger miteinander auftreten. Einseitige Symptome und dauerhafte Asymmetrien ergänzen das Krankheitsbild ebenso wie Hörverlust mit Hyperakusis (Funktionsverlust des M. stapedius), Schluckstörungen und Sprachrhythmusverluste. Im fortgeschrittenen Stadium entwickelt sich sehr häufig auch eine Demenz bis zur Multisystematrophie. Für die Diagnosestellung verwendet man L-Dopa-Tests, CT, MRT, PRT, SPECT.

Symptome:	Akinese, Rigor, Tremor
Botenstoff:	Dopamin
Neuroanatomische Schlüsselregion:	Substantia nigra

Trotz intensiver Pharmakotherapie kann diese Erkrankung bis heute nicht aufgehalten werden. Für eine kurze Zeit lassen sich jedoch Symptome und Lebensqualität bessern, sowie Lebenserwartung verlängern.

Ursächlich wird der Untergang Dopamin-produzierender Zellen in der Substantia nigra (einem Kerngebiet innerhalb des Basalgangliensystems) für die Erkrankung verantwortlich gemacht.

Abgeleitet von dieser Beobachtung entwickeln sich die möglichen therapeutischen interventionen. Ziel ist jeweils, mehr Dopamin zur Wirkung zu bringen. Dies ermöglicht die Gabe der Vorstufe von Dopamin, L-Dopa. Auch der Abbau von L-Dopa und Dopamin kann gehemmt werden. Dies ist möglich durch MAO B und COMT-Hemmer. Darüber hinaus kommen Dopaminagonisten wie Amantadine zum Einsatz.

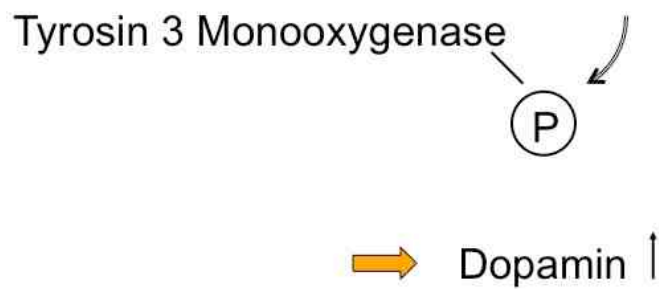
Neue Lösungen aus Gehirnforschung, Neurobiochemie, Psychoneuroimmunologie, Molekularbiologie und Psychotraumatologie und klinische Anatomie mit Myoreflextherapie eröffnen intelligente Strategien.

Aus den Kenntnissen der Stoffwechselchemie in den Synthesewegen zum Dopamin ist bekannt, dass für die regelrechte Biosynthese ausreichend Folsäure, Zink, Mangan und Magnesium vorhanden sein müssen. Deshalb sind bei Bedarf entsprechende Substitutionen angezeigt.

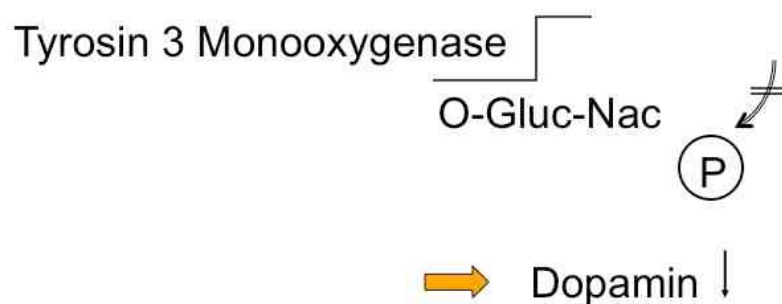
Molekularbiologisch und biochemisch wird erforscht, dass das Schlüsselenzym für die Dopaminproduktion, die Tyrosin-3-Monooxygenase, regelrecht phosphoryliert werden muss. Ist die Stelle der Phosphorylierung durch eine biochemische Stress-

Struktur, O-glycosidisches N-acetyl-Glucosamin (O-Gluc Nac) besetzt, reduziert sich die Aktivität des Schlüsselenzyms mit der Konsequenz einer verringerten Dopaminproduktion.

Schlüsselenzym:

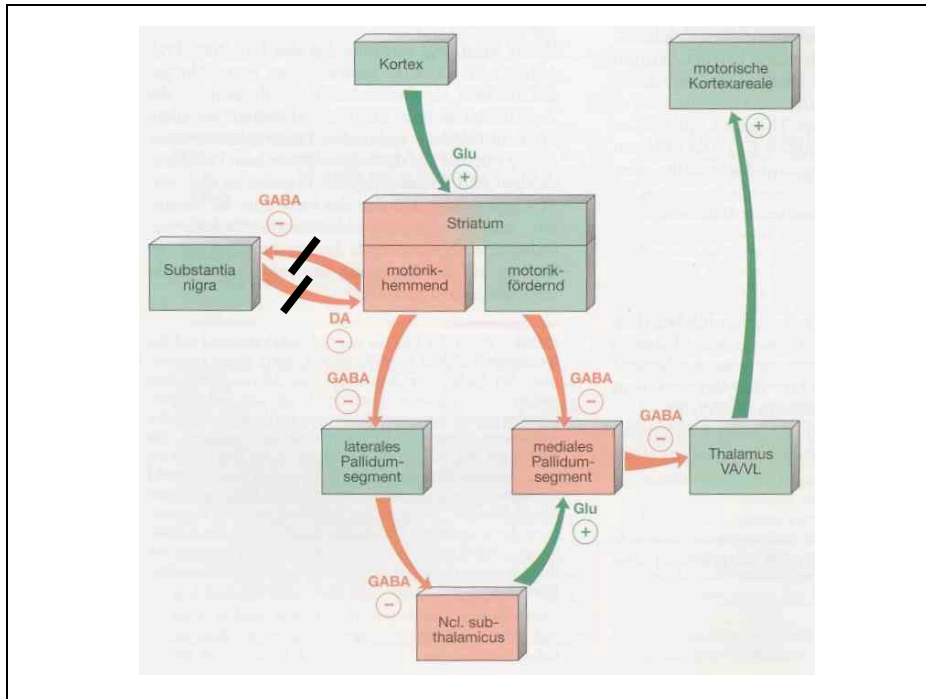


Schlüsselenzym:



Über Monosaccharid-Stoffwechselwege, wie zum Beispiel der Galaktose, lassen sich von dieser Seite elegante Lösungen ableiten. Aus der Neurobiologie wissen wir, dass die Aktivitäten neuronaler Netzwerke in fein gesteuerten Rückkopplungsschleifen die

Synaptogenese, die Neurogenese und die Neurotransmittersynthese steuern.



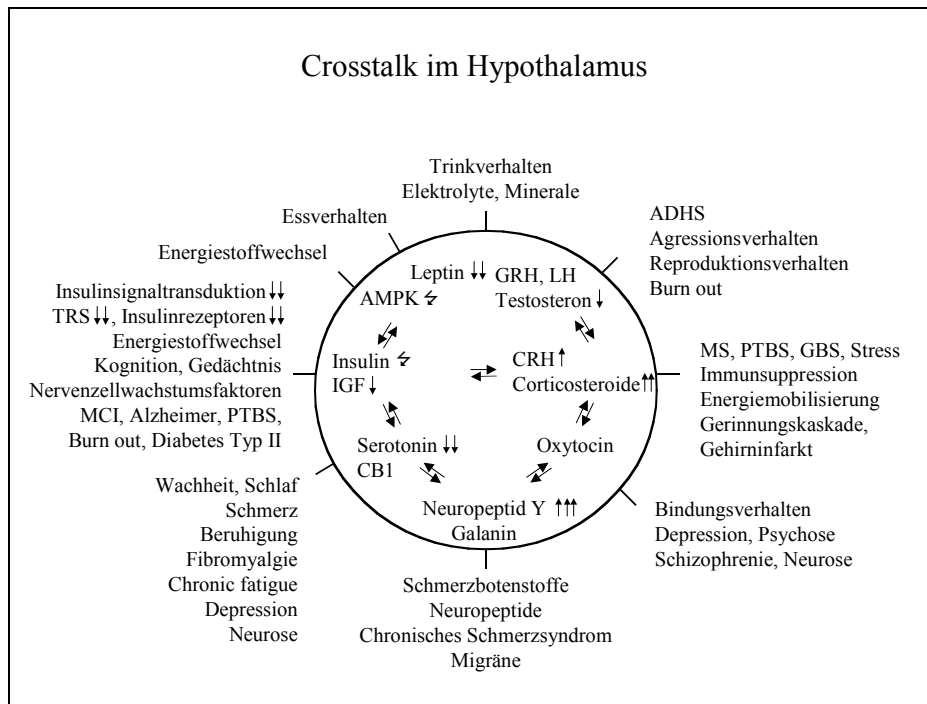
Gleichgewichte und Rezeptoren in den Basalganglien, *Diskonnektion der Substantia nigra*. (Abb. aus 217, modifiziert)

Reduzierte Rückkopplungshemmkreise, veränderte entkoppelte Schleifensysteme sowie stereotype Kreisschaltungen innerhalb der Basalganglien führen zu Störungen des Dopaminstoffwechsels. Interessant sind an dieser Stelle diffizile Rezeptorgleichgewichte, Dopamintransportersysteme und Botenstoffgleichgewichte mit GABA, Glycin, Acetylcholin usw.

Aus Forschungsergebnissen der Neuroimmunologie wissen wir heute, dass die Reifung der Dopaminsysteme, die langsame Dopaminausschüttung vom VTA zum präfrontalen Kortex eng mit Immunkompetenz, Stressachsenentwicklung und vegetativem Nervensystem verbunden sind.

Infektionen, Postinfektionssyndrom, neurotrope Viren, toxikologische Belastung und Immunsuppressionsprobleme sind so aufs engste mit dem Dopaminsystem verwoben. Gefühle und Emotionen, Freude, Glück, Lust, Motivation, Sucht und Schmerz beeinflussen und steuern das Dopaminsystem entscheidend mit.

Die Fachbereiche klinische Anatomie, Psychotraumatologie sowie die moderne Stressforschung lehren und, dass traumatischer oder chronischer Stress aus der Körperperipherie mit Gleichgewichtsverschiebungen im Hypothalamus entscheidend auf das Neurotransmittergleichgewicht einwirken kann.



Im chronischem und traumatischem Prozess führen *Insulinresistenzsyndrome* zu einer Verschärfung der Problematik und zu gravierenden Asymmetrien im Gehirn.  
Im Striatum findet sich eine deutliche Abnahme der Dopamin-1-Rezeptoren bei relativer Zunahme der D-2-Rezeptoren.

### Knock out des Insulinrezeptors:

**Striatum**  
 D1 Rezeptoren ↓↓                      D2 Rezeptoren ↑↑

**Bewegungsstörungen, Katatonie, Tremor, Rigor, Akinese, Gedächtnisstörungen**

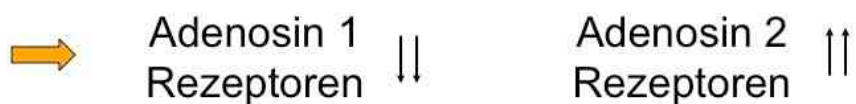
Gleichzeitig findet man eine reduzierte Aktivität von Serotonin sowie Rezeptorveränderungen.

### Knock out des Insulinrezeptors:



Analog zu den Dopaminrezeptor-Asymmetrien gestaltet sich die Entgleisung der Adenosinrezeptoren. A1-Rezeptoren degenerieren, ihre Dichte sinkt stark. A2-Rezeptoren steigen dagegen stark an

### Knock out des Insulinrezeptors:

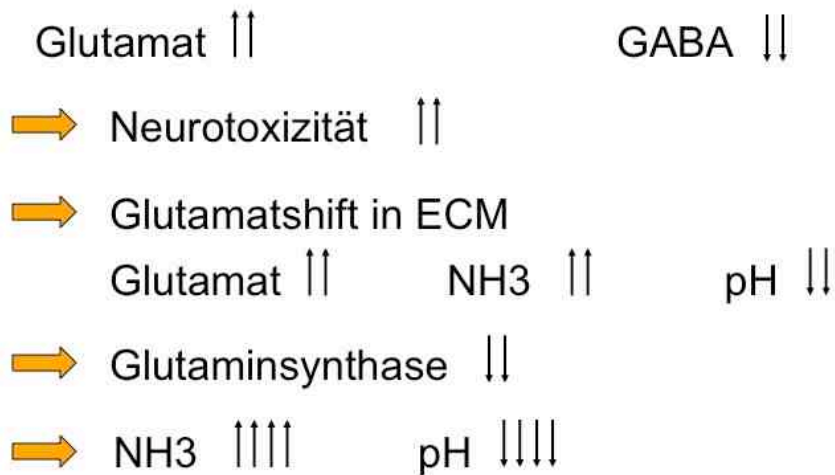


→ Gedächtnisstörungen,  
Antriebshemmung,  
Bewegungsstörungen

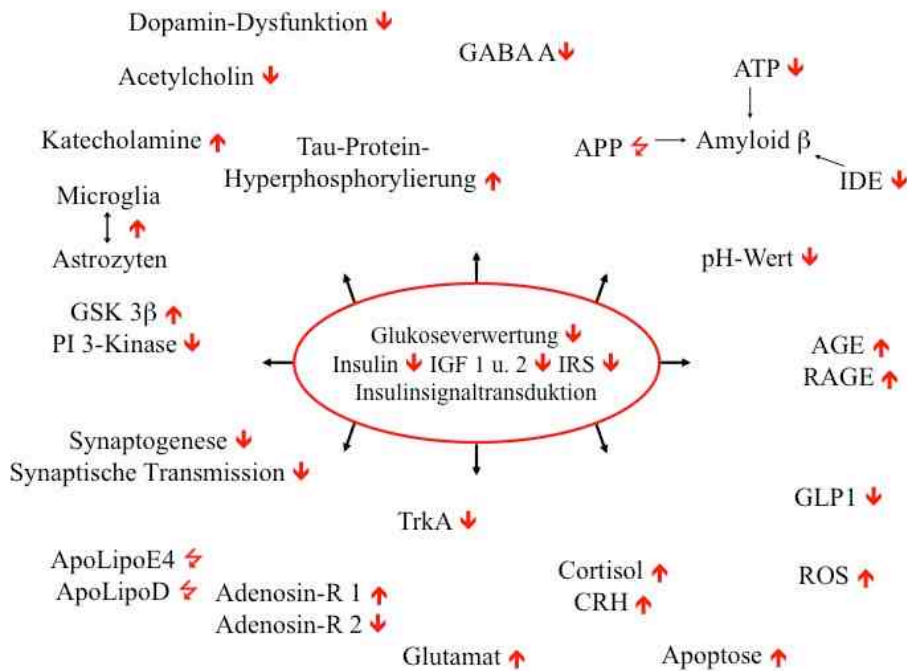
Unter Bedingungen des intrazellulären Glucosemangels bedeutet dies, dass die Synthese von GABA, Glycin, Acetylcholin und Glutamat reduziert und verändert ist. Gleichzeitig besteht ein erhöhte Vulnerabilität der Zellen gegenüber neurotoxischen Glutamataktivitäten.

Die entscheidende Synchronisierung von Dopamin, GABA, Glutamat und Acetylcholin, die unter diesen Bedingungen entgleist, gehört zu den Frühveränderungen von Bewegungsstörungen.

### **Insulinresistenz, Hypoxie, Ischämie, Stressstoffwechsel, Glucosemangel**



Die dopaminergen Zellen des Mittelkerns sind darüber hinaus parallel abhängig von Schlüsselenzymen der Insulinsignaltransduktion. Die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI 3 Kinase) und die mitogen aktivierende Proteinkinase (MAPK) können zusammen mit dem neurotropischen Nervenzellwachstumsfaktor BDNF regulierend auf Dopamin, die Dopamintransportproteine so wie auf die Rezeptorsysteme Einfluss nehmen. Schlussfolgernd zeichnet sich ein klares Bild davon, dass Zelluntergänge in der Substantia nigra oder dem VTA erst Endausläufer einer Dysfunktionsspirale auf struktureller Ebene sind.



### Die spezielle Rolle des Glia derived neurotropic factors GDNF für dopaminerge Neuronen

Ein spezieller Kandidat der Familie neurotroper Faktoren ist der Glia derived neurotropic factor GDNF. Er reguliert sowohl die Entwicklung und Funktionen des Nervensystems wie auch Entwicklungsschritte in vielen anderen Organen wie Niere oder Gastrointestinaltrakt. GDNF ist zusammen mit dem BDNF (brain derived neurotropic factor) in der kurzfristigen und langfristigen Modulation und Entwicklung von Ionenkanälen, synaptischer Transmission, Neurogenese im Gyrus dentatus der Hippocampusformation, Motoneuronenaktivitäten des Rückenmarks, Purkinjezellen im Kleinhirn, in Kerngebieten der Brücke, in Bahnen und Zellen des Hippocampus, in Neuronenkreisen des Sympathikusgrenzstrangs und in Verschaltungen der neuromuskulären Synapsen aktiv. GDNF beeinflusst dabei wesentlich Proliferations-, Entwicklungs-, Differenzierungs- und Langzeitüberlebensprozesse von Zellfamilien. Im Besonderen reguliert GDNF auch die Migration, die Funktion und das Überleben von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra. In diesen Neuronenvölkern führt GDNF zum einen zu einer schnellen und reversiblen Modulation und Aktivitätsveränderung des Kaliumkanals vom A-Typ. Damit wird ein regulativer Arm im Dopaminausschüttungsmuster aktiv, was zu Potenzierungen von kurzfristigen in längerfristige Regulations-, Plastizitäts- und Lernprozesse führt.

In den Signaltransduktionskaskaden ist GDNF durch enzymgekoppelte Rezeptorsysteme durch Tyrosinkinasen mehrdimensional aktiv. Gleich mehrere Signalwege bis in Zellkernaktivitäten, Transkriptions- und Genexpressionssteuerungen



werden durch GDNF aktiviert. Im Speziellen sind die Glykogensynthasekinasen 3  $\alpha$  und  $\beta$  (GSK 3  $\alpha$  und  $\beta$ ), die Phosphatidylinositol 3-Kinasen, die MAP-Kinasen (Erk 1 und Erk 2) in Wechselwirkungen und Kreisfigur-ähnlichen Prozessen mit GDNF aktiv.

Integriert sind so GDNF und diese Kinasen ein Konvergenzpunkt für die Regulation der A-Typ-Kalium-Kanäle, der Dopaminausschüttung, von Neuronenkreisen der Basalganglien, von der Substantia nigra ins Striatum, ins Pallidum und in eine Vielzahl von Projektionen in diese Regionen des Gehirns: Damit sind klinisch Bewegungsmelodien, Bewegungsverhalten, Antriebs- und Lokomotionsverhalten genauso von diesen Aktivitätsmustern abhängig wie emotional geprägte Verhaltensweisen und kognitive Prozesse.

Umgekehrt sind Bewegung und Handlungsaktivitäten sehr starke Stimulatoren für die endogene Synthese von GDNF.

### **Neurobiologische Kontroll- und Regulations-Nervenzellnetzwerke**

Die Basalganglien sowie die zentrale Regulationsinstanz Hypothalamus sind in ihrer enormen Bedeutung selbstverständlich in übergeordnete Schaltkreismuster integriert.

Schon in der frühen Reifung des Gehirns spielen dopaminerge Bahnen und die langsame Dopaminausschüttung vom Mittelhirn (VTA) zum präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle. Für die kognitive Regulation von Essverhalten, Sozialverhalten, Körperselbstbild, emotionaler Motivation und Konfliktlösungen ist der rechte präfrontale Kortex von großer Bedeutung. Auch physische Aktivität, Immunkompetenz, motorisches Übungsverhalten und gesunde Bewegung sind mit dem rechten präfrontalen Kortex verwoben. In seiner sehr engen Netzwerkverbindung mit prämotorischen, supplementärmotorischen und motorischen Feldern wird die Synchronisierung komplexer Kognition, Verhalten und mehrdimensionaler Handlung gewährleistet.

Chronischer Stress, psychischer Stress, soziale Konflikte oder unkontrollierbare Lebensumstände führen durch Modulation von Neurotransmittern und Dysbalance der hypothalamischen Stressachse zu Veränderungen der neuronalen Aktivitätsschleifen zum präfrontalen Kortex. Cortisol im präfrontalen Kortex moduliert dort die Aktivitätsspektren von Dopamin sowie Lateralisierungsmuster.

Diese dopaminergen Projektionen zur rechten Hemisphäre zeigen eine hohe Sensitivität und Vulnerabilität gegenüber schlecht zu bewältigenden Stressoren wie Körperstress und sozialer Stress. Chronischer Stress unterbricht und enthemmt reflektorische Rückkopplungs-Schaltkreise speziell zum präfrontalen Kortex rechts.  
(210)

## Das meso-kortiko-limbo-striäre Schaltsystem

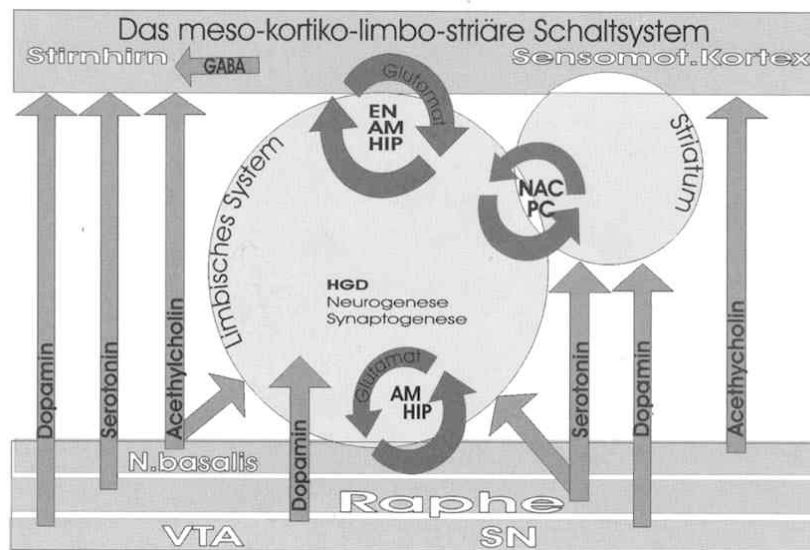


Abb.: Im Zentrum höchster assoziativer Hirnfunktionen steht das strukturübergreifende meso-kortiko-limbo-striäre Schaltsystem, das ganzheitlich motivational-emotionales Verhalten integriert. Über regionale Interaktionen (kleine Schaltkreise) bringen sich kortikale, thalamische (sensorische), hypothalamische (viscerale), amygdaloide (emotionale) und hippocampale (antriebssteuernde) Einflüsse ein. Die Geschlossenheit dieses komplexen Schaltsystems wird überwiegend von zwei projektiven Transmitterbahnen gewährleistet, den glutamatergen Bahnen, die überwiegend von kortikalen und limbischen Pyramiden stammen, und den dopraminergen Bahnen, die einheitlich einen mesencephalen Ursprung haben, welcher der ventralen tegmentalen Area (VTA) und Substantia nigra (SN) entstammt. Ergänzend sind die weiteren aus dem Hirnstamm aufsteigenden Transmittersysteme zu nennen: Serotonin der Raphekerne, Noradrenalin des blauen Kerns, Acetylcholin des Basalkerns nach Meynert und verschiedene GABAerge Projektionen (nicht berücksichtigt), die in den aminergen, cholinergen und glutamatergen Terminationsfeldern von lokaler GABAerger Präsenz ergänzt werden.

Text und Abb. aus: (212)

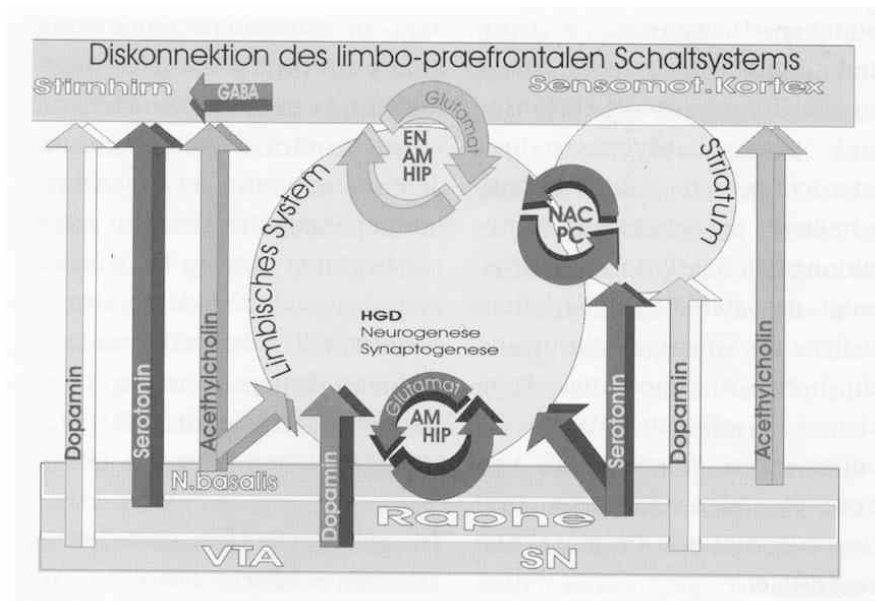


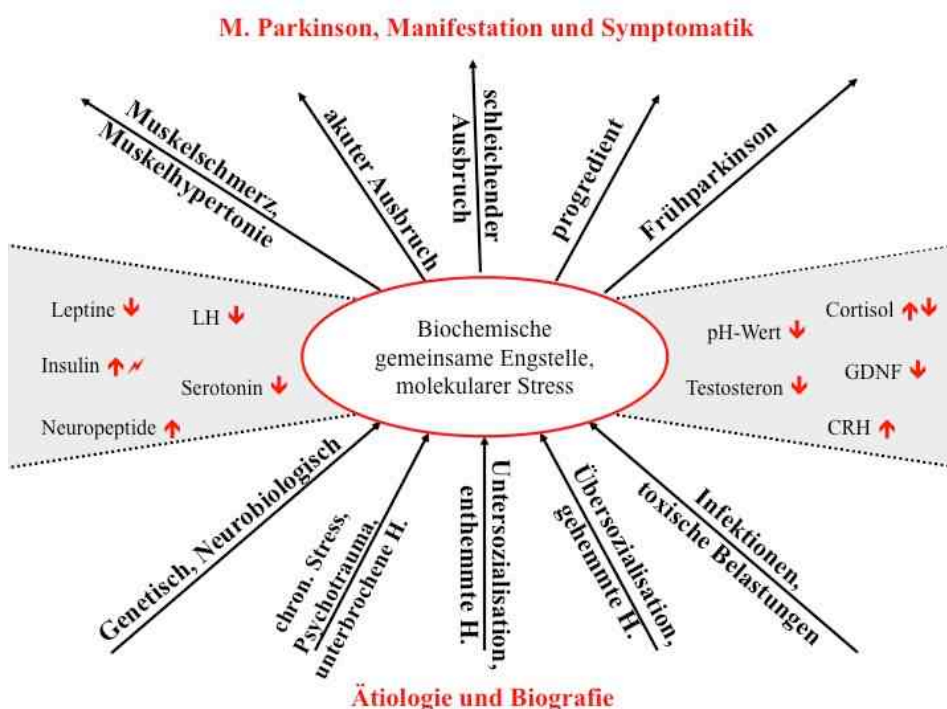
Abb.: Veränderte Transmitteraktivitäten in Arealen des meso-kortiko-limbo-striären Schaltsystems unter (A) restriktiver Aufzucht der Tiere und sozialer Deprivation und (B) nach nicht-invasiver frühkindlicher Intoxikation durch Methamphetamin (MA; hinterlegte Pfeile). Exzessive (gedunkelte Pfeile) und suppressive Reifungen (gehellte Pfeile) von Transmitterbahnen veranlassen einen Kontrollverlust des Stirnhirns über kortikale und subkortikale Regelkreise und versetzen diese in einen Dauerzustand von geschwächter bzw. übersteigter Funktion der lokalen Schaltkreise (gehellte bzw. gedunkelte Regelkreise). Diese Phänomene werden durch MA Behandlung hoch signifikant verstärkt. Text und Abb. aus: (212)

Die Aktivität von Neuronenkreisen und neuronalen Netzwerken wird nachhaltig geprägt und im Sinne von online-updates an die Bedürfnisse und Bedarfsmuster des Organismus aus der Peripherie des Körpers angepasst. Vor diesem Hintergrund sind Stress-assoziierte biografische Ereignisse und die Auseinandersetzung betroffener Patienten mit diesen Umweltreizen, Lebensstil und Handlungsmustern hilfreich für tiefere Einsichten in Momente der Pathogenese. Von besonderem Interesse im Falle der Parkinsonerkrankung sind eingefahrene und eingeengte Haltungs-, Bewegungs- und Strukturmuster betroffener Patienten. Gerade der stressgezeichnete Körper, festgefrorene Haltungs- und Bewegungsengramme mit entgleister Regulation im autonomen Nervensystem bietet sehr viel versprechende und erfolgreiche Lösungsstrategien in Richtung Kompensation, Regeneration und Lernen.

## Morbus Parkinson und Myoreflextherapie

### Ätiologie und Pathogenese

Individuelle Ausprägung, Krankheitsausbruch, Krankheitsverlauf und pharmakologische Krankheitsverzögerung, ebenso wie spontane phasenabhängige Remissionen sind sehr weit gestreut und sehr unterschiedlich. Sehr hilfreich für ein tieferes Verständnis sind Ätiologie, Pathogenese, muskuläre Prozesse und dysfunktionale Aspekte des vegetativen Nervensystems, ebenso wie biochemische Schlüsselstellen.



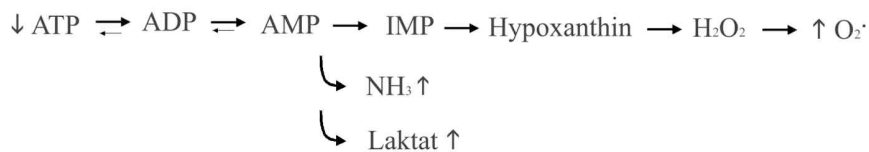
Aufgrund der klinischen Erfahrungen kann nach dem Modell ätiologischer Einflussphären (216) die folgende arbeitshypothetische Zuordnung unter der Akzentuierung des aktiv Handelnden sowie des motorischen Flügels der Handlung formuliert werden:

- Traumatisches Erleben führt überwiegend zu *unterbrochenen* Handlungs- und Bewegungsmustern mit Erstarrung, Katatonie und Freezing.
- Einflussfaktoren der Übersozialisation korrelieren mit *gehemmten* Handlungs- und Innervationsmustern.
- Belastungen durch Untersozialisation sind häufig mit *enthemmten* Handlungs- und Bewegungsaspekten verbunden.
- Genetische Momente bedürfen zusätzlicher Stress-assoziiertes Microenvironment-Verhältnisse wie Insulinresistenz, um durch Gentranskriptions- und Genexpressionsmuster aktiv zu werden.

Klassisch für die Parkinsonerkrankung sind die gleichzeitige Aktivitätsentfaltung von Agonist und Antagonist. Tremor, Rigor und Akinesie sind Ausdruck dieser sich hochschaukelnden Daueranspannung verschiedener kinetischer Ketten gegeneinander.

Sowohl die reziproke antagonistische Hemmung, die autogene Hemmung, Renshaw-Hemmsysteme wie auch Interneuronenhemmschleifen versagen so zusehends. Steuerungs- und Kontrollschleifen von  $\alpha$ -Motoneuronen und  $\gamma$ -Motoneuronen entgleisen entsprechend.

Mit dem Verlust der Entspannungsfähigkeit geraten das Bewegungssystem und der Energiemetabolismus der einzelnen Muskeln in eine Sackgasse. Hoher Verbrauch von Glukose und ATP führt zu hohen Spiegeln von Laktat, Ammoniak und Superoxidradikalen  $O_2^{\cdot}$ :



Unter diesen Bedingungen werden die energieabhängigen Wege in die Entspannung zunehmend schwieriger.

„Eine große Anzahl möglicher ätiologischer und pathogenetischer Faktoren der Alzheimererkrankung sind während der letzten zwei Dekaden publiziert worden. Zu den toxischen Faktoren, die wahrscheinlich zu den Symptomen und zum Fortschreiten der Alzheimererkrankung beitragen, verdient Ammoniak aus den folgenden Gründen besondere Beachtung: (a) Ammoniak wird in fast allen Geweben und Organen der Wirbeltiere gebildet. Es ist das am meisten vorkommende endogene neurotoxische Kompond. Seine Wirkungen auf glutamaterge und GABAerge neuronale Systeme, die zwei vorherrschenden neuronalen Systeme der kortikalen Struktur, sind seit vielen Jahren bekannt. (b) Die Behinderung der Ammoniak-Entgiftung führt unausweichlich zu schweren Pathologien. Verschiedene Symptome und histologische Abweichungen bei Encephalopathia hepatica, unter denen Ammoniak als pathogenetischer Faktor erkannt wurde, ähnelnd denen der Alzheimererkrankung. Die exzessive Bildung von Ammoniak im Gehirn von Alzheimerpatienten wurde demonstriert und es wurde gezeigt, dass einige Alzheimerpatienten erhöhte Ammoniakkonzentrationen im Blut aufweisen. (d) Es gibt Beweise für die Beteiligung der abnormen lysosomalen Verarbeitung des  $\beta$ -Amyloid Vorläuferproteins ( $\beta$ -APP) bei der Bildung von Amyloiddepots. Ammoniak ist der wichtigste natürlich Modulator lysosomaler Proteinverarbeitung. (e) Es wird weithin angenommen, dass Entzündungsprozesse und die Aktivierung von Mikroglia mit der Pathologie der Alzheimererkrankung in Verbindung stehen. Ammoniak kann die charakteristischen Funktionen der Mikroglia, wie z. B. Endozytose und Cytokinproduktion, beeinflussen.“ (215)

### Myoreflextherapeutische Stimulation

Eine Interventionslinie der ersten Wahl ist die Aktivierung von Bedarf und Zielfunktion durch Reflexe spinaler und zentraler Regelkreise.

Die myoreflextherapeutische Stimulation arbeitet gerade an und durch Schleifen der reziprok-antagonistischen Hemmung (1. Phase der Druckerhöhung) und der autogenen Hemmung (2. Phase der Druckerhöhung) und der Renshaw-Hemmung (variabel durch Zeit).

Maximal-Stimulationen in dieses System führen mit dem Trainingskonzept des „Galileo“ sehr schnell zu gravierenden Verbesserungen von Gangbild, Haltungsmustern, Rigor und Akinese.

Einmalige und kurzfristige Maximalaktivierungen halten in ihrer Veränderung nicht nachhaltig an, zeigen jedoch die Potenzialität dieser Stimulationswege.

Im Rahmen der Myoreflextherapie sind so regelmäßige Behandlungssequenzen über längere Zeiträume nötig, um längerfristige Regulationen zu erzielen. Behandlungspunkte, Sequenzen und Punktpattern beziehen individuell den ganzen Körper und alle Muskeln mit ein.

Als klassische Eröffnungen mit größerer Reizstärke und erheblicher Reizzeit haben sich die führenden Muskelsysteme der ventralen Halswirbelsäule sowie der Atlasquerfortsatz als sehr erfolgreich erwiesen. Sympathikolyse, Eröffnung strangulierter Durchblutungssysteme, die Balance neurogener Entgleisung, Gleichgewichtsregulation in Labyrinth und Kleinhirn, Vagus-Stimulationen, selbst organisiertes Alignement sowie ein wieder entfaltetes Orientierungs- und Hinwendungsverhalten können so wieder eingeleitet werden.

Erstarrte, gehemmte und enthemmte Stress-Spannungsmuster der Kaumuskeln sollten mit der Behandlung jedes einzelnen Kaumuskels sowie des Mundbodensystems zweiter Teil einer gelingenden myoreflextherapeutischen Strategie sein.

Übermäßiger Speichelfluss sowie Schluckasymmetrien und Verzögerungen, die mehr als klassische Begleitsymptome der Parkinsonkrankheit sind, verbessern sich durch diese ersten Schritte der Behandlung meist sehr deutlich.

Weitere Schritte in der Vorgehensweise leiten sich spätestens an diesem Punkt von der individuellen Biografie von Vektoren und Haltung ab. Auf keinen Fall sollten jedoch das System der Adduktoren und das des M. iliopsoas nicht unberücksichtigt bleiben.

Bezüglich der Parkinson-typischen Beugehaltung im Rumpf mit Kyphosierung der Brustwirbelsäule ist auch die Berücksichtigung der Bauchmuskeln im Behandlungsverlauf notwendig.

### Eigenaktivität

Entscheidend für die notwendige Regulation der Funktionsstruktur sind selbstverständlich regelmäßige Übungseinheiten von Kraft in der Dehnung (KiD) in Eigenaktivität der betroffenen Patienten. Auch die KiD-Übungen bringen festgefahrene Reflex-, Bewegungs- und Muskelsynergiemuster über körpereigene Pfade und deren Benutzung wieder in Gang.

Regulation, Kapazität und langfristige Reorganisation profitieren innerhalb dieses intelligenten Konzeptes von der Verfügbarkeit sinnvoller Baumaßnahmen und Substanzen – im Dienste der Regeneration.

Von dieser Seite bieten sich D+Galactose und Kreatin an.

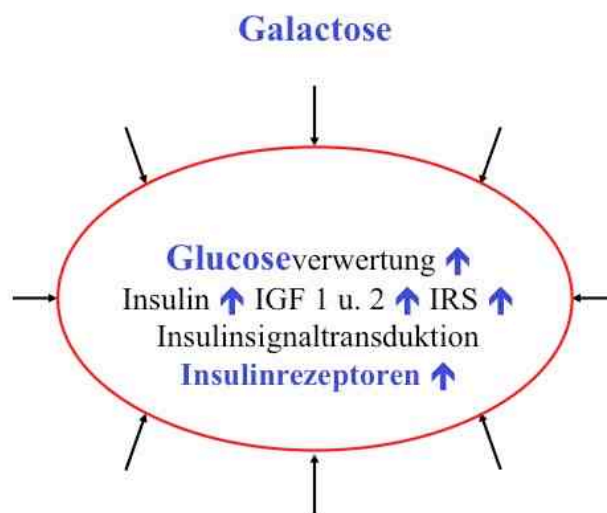
Dies sowohl bezüglich des Baustoffwechsels als auch des Energiemetabolismus.

### **Energiemetabolismus**

Sackgassen im Energiestoffwechsel, ATP-Mangelzustände, Glukoseverwertungsstörungen, Insulinresistenzverhältnisse sowie toxische Metabolite dieser Notsituation können die Reorganisationspotenzialität und Regenerationsaktivitäten hemmen. Selbst intelligente Therapiekonzepte können dann nur bedingt oder kurzfristig greifen. Aus diesem Grunde bietet

die Neurobiochemie notwendige und hilfreiche Interventionsmöglichkeiten an.

## **Neurobiochemische Lösungswege**



## **Mechanismen, die zu Insulinresistenz führen**

### ***Stresshormone, die Gegenspieler des Insulin***

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 (27, 100).

Alle Gegenspieler wirken im Prinzip in Richtung schnelle Energiemobilisierung und -abbau. Dies sind Glycogenolyse, Gluconeogenese, Ketogenese, Lipolyse, Muskelkatabolismus. Das sinnvolle Verständnis 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 (16, 88, 100).



Auch stressassoziierte Enzyme (SAPK) und Entzündungsbotenstoffe aus den Adipozyten und der Interzellulärsubstanz führen direkt zur Insulinresistenz (147, 161). 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 (126, 162).

### **Oxidativer Stress**

Oxidativer Stress mit freien Radikalen, die lebenswichtige Zellmembranbestandteile, Bindestellen, Eiweiße und Fette und sogar das Erbmateriale attackieren, tragen entscheidend zur Insulinresistenz bei (16). Im oxidativen Stress werden über Ammoniak und freie Radikale (hochreaktive, toxische Sauerstoff- und NO<sup>-</sup>-Partikel) zellzerstörende Veränderungen eingeleitet: körpereigene Eiweiße, Botenstoffe, Enzyme, lebenswichtige Bestandteile der Zellmembran, wichtige Bindestellen (Rezeptoren) und sogar 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 (76).

### **Mitochondrien-Schwäche**

Beim Zustandekommen des oxidativen Stress spielen die Mitochondrien eine entscheidende Rolle. In den Mitochondrien findet die Atmung der Zelle statt, um die Zelle mit Energie, d. h. ATP, zu versorgen. Sie wird durch molekularen Sauerstoff angetrieben. Ein Teil dieses Sauerstoffs kann unter den Bedingungen des oxidativen Stress mit Elektronen, die während der Tätigkeit der Proteine der Atmungskette entstehen, reagieren und solche Sauerstoff-Radikale bilden (76). Sie verlassen die Mitochondrien und können beliebige Proteine in der Zelle oxidieren. Dadurch werden sie in ihrer Funktion eingeschränkt oder verlieren sie. Der Stoffwechsel der Zelle wird in Abhängigkeit der Proteine, die fälschlicherweise oxidiert werden, gestört, die betroffenen Zellen werden geschädigt, und mithin erkrankt das ganze Organ (163).

Bei neurodegenerativen Erkrankungen wurden verschiedene Makromoleküle, z. B. Lipide, Nucleinsäuren und Proteine, in oxidierten Form nachgewiesen. Eine weitere pathologische Modifikation von Proteinen in der Stress-Situation dieser Erkrankung, die nicht-enzymatische und enzymatische Anheftung von Zuckern, besonders des Monosaccharids N-Acetyl-glucosamin, ist eine weitere biochemische Äußerung, die sich in den senilen Plaques und in den neuronalen Zellkörperchen abspielt.

Die Mitochondrien sind eine zentrale Instanz für den Energiehaushalt, die Energiekraftwerke der Zellen. Diese phylogenetisch jüngeren Zellstrukturen sind besonders im Stressstoffwechsel, d.h. bei dauerhaft überhöhtem Energieverbrauch anfällig für Störungen. Wenn die Mitochondrien „schwächeln“, entstehen vermehrt freie Radikale. Die Energiebilanz verschlechtert sich durch intrazellulären Glucosemangel und Absinken des Energieträgers ATP noch weiter. Gleichzeitig wird eine Eskalation des oxidativen Stress von Seiten dysfunktionaler Mitochondrien angekurbelt (16).

### **Glutamat-Überaktivität**

Auf der Ebene zellulären Stress und molekularer Veränderung können Entgleisungen weiterer Neurotransmitter die Stresskaskade zur Insulinresistenz weiter ankurbeln. Mangelnde Aktivitäten des Beruhigungssystems der  $\gamma$ -Aminobuttersäuren (GABA) bei gleichzeitiger

chronischer Übererregung des Glutamatsystems führen zu weiterer Toxizität und Zellveränderungen in Richtung Insulinresistenz und Energiemangel. Verschiebungen von Glutamat in die Zwischenzellschicht führen durch den zu hohen Spiegel dort zu weiterem pH-Wert-Abfall und noch stärkerer Rezeptorschädigung, sowie zum Verlust weiterer physiologischer Gleichgewichtsverhältnisse (12, 16, 161).

### **Genablese- und Übersetzungswege**

Unter der Regenschaft des Stressorchesters der Corticosteroide werden punktuell schützende und aufbauende Eiweißfamilien und ihre Gene gehemmt. Dies betrifft die bcl-2-Eiweiße. Auch die ganze Kette der Insulinsignalübersetzung, ihre Aktivitäten und ihre Gene können so gehemmt werden (164).

Die führt zu Anomalitäten des Insulinrezeptor-Substrats, der PI3-Kinase, der GSK3-Kinase und der Glucosetransporter-4-Funktion. Überaktivität der stressassoziierten Genfamilien c-jun und c-fos können diesen Teufelskreis ergänzen (161).

### **Überaktivität des sympathischen Nervensystems**

Eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems führt mit einem Anstieg der Entzündungsbotenstoffe TNF  $\alpha$  und IL6 zu Störungen aller Insulinwirkungen und -wege (130, 165).

### **Bewegungsmangel**

Bewegungsmangel und Bewegungsarmut im Erwachsenenalter, aber auch bei Kindern und Jugendlichen dürfte neben Stress und ernährungsbedingtem Fehlverhalten der entscheidende Faktor in Richtung dysfunktionalem Insulin-Stoffwechsel, Insulinresistenz und einer Vielzahl anderer Erkrankungen sein (46, 152, 166).

### **Schlaf und Schlafmangel**

Schlafunterdrückung und Schlafmangel führen zu verändertem Blutzuckerspiegeln und erhöhten Cortisolspiegeln. Übererregbarkeit und Hyperarousal aktivieren das Stressachsen-System des Hypothalamus (167). Wird das chronisch, hat es Folgen die Insulinresistenz, reduzierte Leptinspiegel und erhöhtes Ghrelin betreffend (114). Das ist gleichbedeutend mit Appetitzunahme, Gewichtszunahme, Nervenwachstumshemmung und schließlich Müdigkeit und Burn-out. Vergesellschaftet mit gestörter Glucosetoleranz ist auch das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSA) ((116).

### **Medikamente**

Eine große Anzahl von Medikamenten ist dafür bekannt, zu Glucoseverwertungsstörungen und diabetischer Stoffwechsellage zu führen. Bluthochdruckmedikamente,  $\beta$ -Blocker, Kortisone, Verhütungsmittel, Psychopharmaka und Entwässerungsmittel, genauso wie auch Antibiotika, Chemotherapeutika und antivirale Medikamente (168, 169, 170).

Einige wirken durch ihren Gegenspieler-Mechanismus dem Insulinstoffwechsel entgegen, andere können auch direkt zu einer Insulinresistenz führen.

## Freie Fettsäuren und Leptin

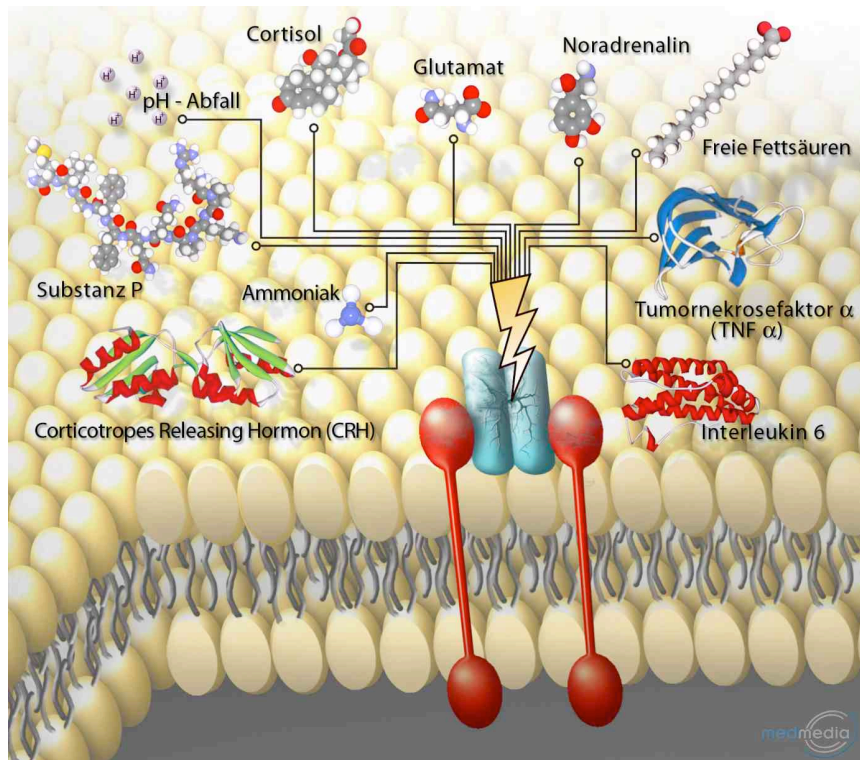
Heute wissen wir, dass das Hormonsystem der Adipozyten (Fettzellen) durch Steuermechanismen im Gehirn geregelt wird (171).

In der Drehscheibe des Gleichgewichts, Hypothalamus, kann Leptin durch Stresshormone wie das Corticoid und Noradrenalin in seiner Kontrolle – im Zusammenspiel mit Insulin gestört werden (17, 18).

Bei diesem Kontrollverlust überfluten freie Fettsäuren den Organismus.

Freie Fettsäuren schädigen direkt den Insulinrezeptor, Schlüsselstellen der Insulinwege, Leberzellen und das Gefäßsystem (164).

## Schädigung des Insulinrezeptors



Schädigung des Insulinrezeptors

## Galactose und Biochemische Aktivitätsspektren der D(+) Galactose

### **Stabilisierung des Energiehaushalts**

Eine grundlegend neue therapeutische Maßnahme der ersten Wahl besteht in der Unterstützung des Energiestoffwechsels. Ohne die für die ATP-Produktion notwendige Glucose kommen alle lebenswichtigen Prozesse zum Erliegen. Gleichzeitig sind unter diesen Bedingungen alle weiteren therapeutischen und regenerativen Veränderungen sowie eine mehrdimensionale Entgiftung nicht mehr gewährleistet. So müssen Gehirnstoffwechsel, Leberstoffwechsel und Muskelstoffwechsel gleichermaßen synchron angekurbelt werden:

Die stressassoziierte Insulinresistenz mit Glucose-Verwertungsstörung muss notwendigerweise umgangen werden. Insulin und seine Rezeptoren benötigen zentral und peripher eine Schonungs- und Erholungsmöglichkeit. Anstatt eines versagenden, insulinabhängigen Verbrennungssystems wie Glucose ist ein alternatives Treibstoff- und Verbrennungssystem notwendig.

Eine Möglichkeit, am Anfang, nämlich bei dem gestörten Insulinhaushalt (Insulinresistenz) einzuwirken, bietet D(+)Galactose. Galactose ist ein einfacher, natürlicher Zucker, der in der Muttermilch vorkommt und auch vom tierisch Organismus selbst produziert wird.

Galactose ist der Zwillingzucker der Glucose. Für Säuglinge ist Galactose eine essentielle Energiequelle. Für diesen Zweck verfügen Säuglinge über eine einzigartige Serie von enzymatischen Umbaumechanismen. Dieser Galactosestoffwechsel benötigt kein Insulin und stimuliert auch keine Insulinausschüttung. Zudem ist die Galactoseverstoffwechslung in der Leber Neugeborener wesentlich schneller als der Glucosestoffwechsel. Der entscheidende Vorteil dieses Zwillingzuckers der Glucose: Galactose kann vom Organismus *insulin-unabhängig* aufgenommen werden (187)); sie kann den zellulären Versorgungsengpass und die Insulinresistenz umgehen (quasi über einen *molekularen Bypass*): Galactose gelangt über ein Transportsystem in die Zellen und wird enzymatisch in Glucose umgewandelt. Die Glucose wird sowohl zum Ausgleich der Energiebilanz (Glycolyse) wie zur Bereitstellung von Substraten für den Baustoffwechsel der Zellen verwendet. (15, 188)

Galactose kann selbst bei Neugeborenen mit Glucoseintoleranz, Glucosämie und erhöhten Blutzuckerspiegeln die entsprechenden Mangelzustände ausgleichen. Galactose führt hier zur physiologischen Reduktion erhöhter Blutglucosekonzentrationen bei gleichzeitiger Steigerung der Kohlenhydratumsatzrate. Mit der Normalisierung der Blutzuckerspiegel reguliert sich auch die Glucosämie. Selbst bei Steady-State-Infusionen konnten keine toxischen Nebeneffekte festgestellt werden. (188)

### **Reorganisation von Gerüst- und Baustoffwechsel**

Ausgeehrte Gerüst- und Baustrukturen, Plasmamembrane, Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme sowie Strukturen inner- und außerhalb der Zellen – Glukosaminoglykane, Proteoglykane und Botenstoffsysteme sollten im Hinblick auf Wiederaufbau, tiefgreifende Regenerierung und Erholung

aktiviert werden (98, 189). Prozesse der Signalerkennung und –umsetzung durch Zuckerverästelungen im Antennensystem der Zellen sollte unterstützt werden.

Durch die Gabe von Galactose wird die reduzierte Glucoseaufnahme aufgehoben, da Galactose im Unterschied zur Glucose nicht Insulin-abhängig aufgenommen wird. Damit steht genügend Substrat für den Baustoffwechsel (Aufrechterhaltung der Zellstruktur) und den Energiestoffwechsel zur Verfügung, da die für den Baustoffwechsel benötigte Galactose quantitativ in Glucose umgewandelt wird, die dann für die Gewinnung von Energie zur Verfügung steht (14). Im Galactosemetabolismus wird der Baustoffwechsel im Verhältnis 3,5 : 1 zum Energiestoffwechsel umgeformt. Die reduzierte, zellschädigende Minderversorgung des ZNS durch Glucose wird durch die Gabe von Galactose umgangen

### ***Regeneration des Nervensystems***

Ein gestresstes Nervensystem und neuromolekulare Schaltkreise sollen sowohl bezüglich Energiemetabolismus, als auch in Steuer- und Wachstumsfunktionen entlastet und im Sinne einer Weichenstellung in Richtung Aufbau und Regeneration beeinflusst werden.

Natürliche Entwicklungs- und Regenerationsschritte im Zusammenhang von Synaptogenese und Neurogenese mit entsprechend notwendigen axonalen Transportmechanismen sollte aktiviert werden. Galactose spielt für die Entwicklung des ZNS im axonalen Transport eine herausragende Rolle. Für den schnellen axonalen Transport im Dienste des Nervenzellwachstums ist Galactose der entscheidende Precursor für all Glykoproteine und Glykolipide. Dynamische Struktur, Ausrichtung und Funktion des Zytoskelettes im Dienste einer optimalen Entwicklung und Reifung wird dabei vor allem über Galactose mitbestimmt (190).

D+ Galactose stimuliert neuronales Wachstum, durch Synapsinaktivierung die Synaptogenese, sowie in ihren Glykolipid- und Glykoproteinverbindungen die Entwicklung und Morphogenese von Nervenzellverbänden (191).

Diese Prozesse entfalte sich in komplexem Signal- und Rezeptorverhalten mit Lektinen und den Galektinfamilien (192).

Auch auf die Struktur, Dynamik und Entwicklung des Cytoskeletts hat D+ Galactose strukturierende und regulierende Einflüsse. Vermittelt werden diese durch die Schlüsselrolle der Neurotransmitter stimulierenden Synapsinfamilie (193).

Durch diesen Weg erklären sich auch die dynamischen Einflüsse auf sich entwickelnde Neuronen (194). Galactose fördert so Aufmerksamkeitsleistungen und kognitive Verarbeitung (195, 196). Stets direkt an Galactose gekoppelt ist auch die N-acetyl-Neuraminsäure für Gedächtnisleistungen wichtig (197).

Diese Prozesse sind nicht nur für frühe Reifungsprozesse entscheidend, sondern können über die gesamte Lebensspanne im Prozess der Neurogenese dann aktiv sein, wenn Bedarfsfunktionen, Materialverfügbarkeit und Umgebungsmilieu aufeinander abgestimmt sind. D+ Galactose, ihre Verbindungen genauso wie ihre Rezeptorsysteme und die entsprechenden Lectinfamilien können zur regulativen Unterstützung von neurodegenerativen Prozessen, Schädigung von Nervenzellen und bei komplexen Störungen von Synaptogenese, reduzierter Nervenzellüberlebenszeit und vorzeitiger Apoptose verwendet werden (191).

### ***Endogene Entgiftung***

Im Stoffsstoffwechsel anfallendes, irreversibles Ammoniak, welches Ionenkanäle, Rezeptoren und Nervenzellen schädigt, sollte einem alternativen Stoffwechselweg zugeführt werden (88).

Aus toxischen Metaboliten und Ammoniak sowie Ammoniumäquivalenten werden mit Galactose Aminosäuren gebildet. In diesem Prozess findet eine Detoxifikation im Sinne einer endogenen Entgiftung mit Recyclingcharakter statt. Ferner können aus den Aminosäuren Mediatoren synthetisiert werden, die für die normale Hirnfunktion benötigt werden (99).

Körpereigene Entgiftungsschritte durch sogenannte Pump-Glykoproteine können sowohl bezüglich Struktur, Erkennung und ATP-abhängigem Leistungsvermögen vom Aktivitätsspektrum der Galactose profitieren.

### ***Anaboler Stoffwechsel***

Die katabole abbauende Stoffwechselsituation mit Eiweiß- und Aminosäurenverlust sollte unbedingt in aufbauende und anabole Wege umgeleitet werden.

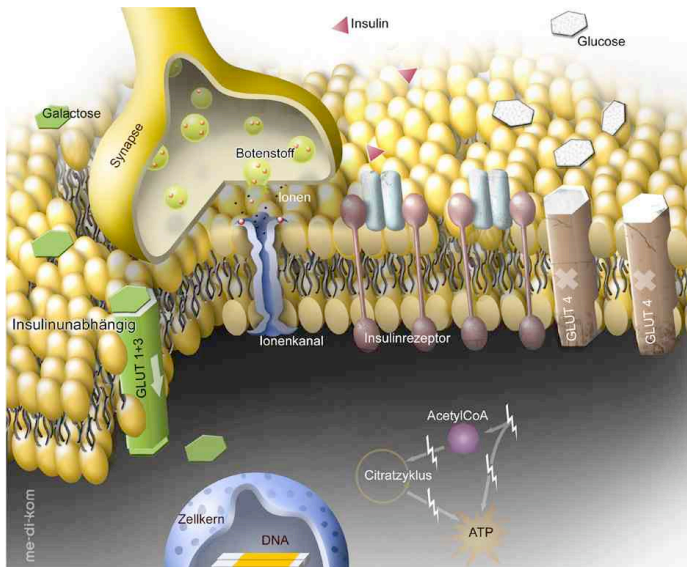
Bei der Verstoffwechslung von Ammoniak und Ammoniumäquivalenten werden aus einem Teil der Galactose Aminosäuren hergestellt. Dazu wird toxisches Ammoniak aufgegriffen, das (wie bereits oben beschrieben) im belasteten Organismus (im Stress-Stoffwechsel) anfällt. So wird auf einfache und schonende Weise eine Entgiftung herbeigeführt. Die auf diesem Wege gebildeten Aminosäuren können ihrerseits zum Aufbau von wertvollen Eiweißstoffen dienen.

Galactose gewährleistet durch die Metabolisierung von Ammoniak die Synthese von  $\alpha$ -Ketoglutarat, Glutaminsäuren, Glutamat und Aspartat (198).

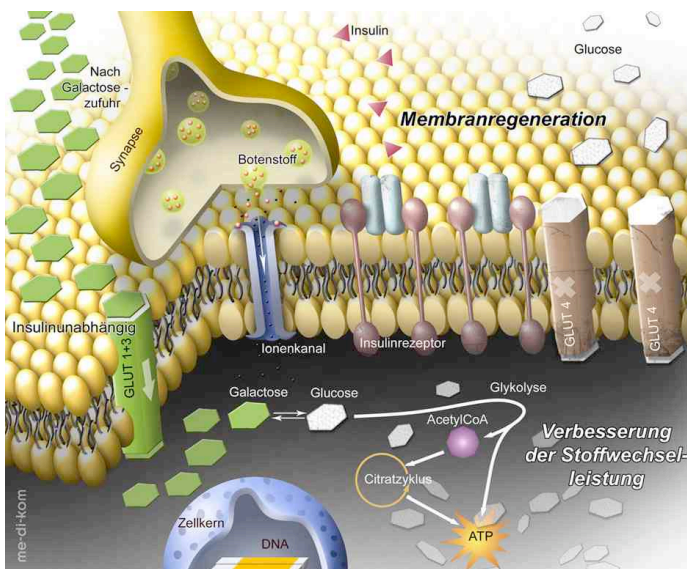
### ***Energiespeicher***

Chronischer Stoffsstoffwechsel ist dadurch gekennzeichnet, dass nach einem intrazellulären Glucosemangel alle verfügbaren Speicher im Dienste des Überlebens herangezogen werden. Außer Glykogen werden schließlich Ketonkörper, Laktat und Glutamat zur Energiegewinnung herangezogen (62). Galactose wird in dieser Situation im Verhältnis 3,5 / 1 in Gerüst- und Speicherstrukturen eingebaut (14). Vor allem die Glykogenspeicher in Muskel und Leber garantieren über langsamere Phosphorylierungsschritte ein prolongiertes Leistungsvermögen. Speziell für besondere Belastungen des muskulären Systems bietet Galactose eine elegante Unterstützung.

## Neurobiochemische Degeneration und Regeneration



Neurobiologische Pathogenese



Neurobiochemischer Bypass und Regeneration

## Zusammenfassung

Komplexe Erkrankungen wie der M. Parkinson sind nur in einem mehrdimensionalen, eng synchronisierten, interdisziplinären Konzept zu verstehen und zu behandeln. Toxikologie, Immunologie, Mikrobiologie, Neurobiochemie und Neurobiologie müssen sich individuell abgestimmt sinnvoll ergänzen.

Über Berücksichtigung von differenzierten Hintergründen bezüglich Infektion und Postinfektionssyndrom, toxikologischer Belastung, oxidativem Stress, Energiestoffwechsel und Insulinresistenzsyndromen sind neue,

erfolgreiche Behandlungsstrategien direkt umsetzbar. Ein wesentlicher Baustein dieses Konzeptes liegt im „Gehirn-Zucker“ D(+)Galactose. Für die therapeutische Gabe ist eine unbelastete, natürlich gewonnene und 100-prozentig Reine Substanz unbedingt erforderlich. Weitere Informationen unter [www.galactose.de](http://www.galactose.de) und [www.galactose.biz](http://www.galactose.biz)



## Literatur

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation Technical Report Series. World Health Organization, Geneva 2000.
2. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:283–303.
3. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 (Suppl):S186–90.
4. Sorrentino MJ.: Implications of the metabolic syndrome: the new epidemic. *Am J Cardiol.* 2005; 96:3E-7E
5. George Razay, Anthea Vreugdenhil, Gordon Wilcock : The Metabolic Syndrome and Alzheimer Disease. In : *Arch Neurol./Vol 64, Jan 2007 ; www.archneurol.com*
6. Kitt Falk Petersen und Gerald I. Shulman: Etiology of Insulin Resistance. In: *The American Journal of Medicine* (2006) Vol. 119 (5A), 105-165
7. 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.
8. Salkovic-Petrisic, M. (2005). Brain insulin resistance, *Period Biol, Vol 107, No 2, 2005, p 139.*
9. Pollmer, U. (2005): Über Gewicht. *Weltwoche* 42:36
10. Pollmer, U. (2006): Esst endlich normal! – Wie die Schlamkheitsdiktatur die Dünnen dick und die Dicken krank macht. München: Piper
11. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706–12.
12. Geert Jan Biessels, Lars P. van der Heide, Amer Kamal, Ronald L. A. W. Bleys, Willem Hendrik Gispen: Ageing and diabetes: implications for brain function. In: *European Journal of Pharmacology* 441 (2002) 1-14.
13. Gallwitz, B. (2005): Diabetes und Metabolisches Syndrom als Alternrisiko. In: Kacobi, G. et al. (Hrsh.): *Kursbuch Anti-Aging.* Stuttgart: Thieme.
14. Löffler G, Petrides GE, Heinrich PC (2008): *Biochemie & Pathobiochemie*, (8. Auflage). Springer.
15. 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.
16. Dugan, L. L., Kim-Han, J. S.: Hypoxic-Ischemic Brain Injury and Oxidative Stress. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 559-573.
17. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. Review Article, Monash Medical Centre, Clayton VIC 3168, Australia
18. Gerozissis, Kyriaki. (2003) Brain Insulin: Regulation, Mechanisms of Action and Functions. *Cellular and Molecular Neurobiology*, Vol. 23, No. 1, February 2003.
19. Landreth, G. E.: Growth Factors. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 471-484
20. Malaisse WJ. Insulin biosynthesis and secretion in vitro. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA & Keen H (Hon) editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus* (2nd ed) John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 315–36.
21. Wolever TM. The glycemic index. *World Rev Nutr Diet.* 1990;62:120–85.
22. Kido Y, Nakae J, Accili D. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:972–9.
23. Simon W.A. (2007) Vortrag: Non Alcoholic Steatohepatitis and Metabolic syndrome. Moscow, 19 March 2007. Abbildungen nach Petersen KF, Sulman GI (2006). *The American Journal of Medicine* 119 (5A), 10S-16S. Modifiziert.

24. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:405–15.
25. Bass J, Turek FW. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Arch Intern Med.* 2005;165:15–6.
26. Withers DJ, White M. Perspective: The insulin signaling system--a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology.* 2000;141:1917–21.
27. Karam JH. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan FS, Strewler GJ, editors. *Basic and Clinical Endocrinology.* Appleton & Lange, Stanford CT USA; 1997 p. 601–2.
28. Scheuner MT, Raffel LJ, Rotter JI. Genetics of Diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, Keen H (hon), editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed)* John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 37–88.
29. Garg A, Misra A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:305–31.
30. Giaccherio R, Fiorir L, Scaglioni S, Sala M, Giovanni M. Insulin resistance and pancreatic function in glycogen storage disease Type 1. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(suppl 2):124.
31. Panetta J, Smith LJ, Boneh A. Effect of high-dose vitamins, coenzyme Q and high-fat diet in paediatric patients with mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:487–98.
32. Pedersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;350:660–71.
33. Smith U. 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.* 2002;26:897–904.
34. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand.* 2005;183:13–30.
35. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med.* 1998;105:331–45.
36. Schulz, H. & Heck, H. (2006). Laktat und Ammoniakverhalten bei erschöpfenden Dauerbelastungen. In: Bartmus, U. / Jendrusch, G. / Heneke, T. / Platen, P. (Hrsg.) (2006). In memoriam Horst de Marées anlässlich seines 70. Geburtstages. Beiträge aus Sportmedizin, Trainings- und Bewegungswissenschaft.. Köln: Sportverlag Strauß. 97-107.
37. Mosetter, Kurt & Mosetter, Reiner (2000, 2006). Myoreflextherapie Band 1: Einführung in Muskelfunktion und Schmerz. (2. Auflage). Konstanz: Vesalius.
38. Mosetter, K. & Mosetter, R. (2005). Dialektische Neuromuskuläre Traumatherapie. *Zeitschrift für Psychotraumatologie und Psychologische Medizin* 2. 31-45.
39. Mosetter Kurt (2006). Klinische Anatomie der Halswirbelsäule – Myoreflextherapie. In: Henke, T., Schulz D., Platen P. (Hrsg.) (2006). Sicherheit im Sport. Ein Leben mit Sport – aber sicher. (Beiträge zum 4. Dreiländerkongress zur Sportunfallprävention). Köln: Sportverlag Strauß. S. 287-296.
40. Hollmann, W. (2006) Präventive Bedeutung körperlicher Aktivität im Alter. In: Henke T., Schulz D., Platen P (Hrsg.) (2006). Sicherheit im Sport. Ein Leben mit Sport – aber sicher. (Beiträge zum 4. Dreiländerkongress zur Sportunfallprävention). Köln: Sportverlag Strauß. S. 287-296.
41. Mosetter, K. & Mosetter, R. (2006). Myoreflextherapie Band 1: Einführung in Muskelfunktion und Schmerz. (2. Auflage). Konstanz: Vesalius.
42. Mosetter, Kurt (2004). Dynamik des Muskelsystems im Hinblick auf Unfallverhütung im Sport. Brügger, O. (Hrsg.) (2004). Sport. Mit Sicherheit mehr Spass. (3. Dreiländerkongress: Schweiz, Deutschland, Österreich, Magglingen Schweiz). Bern: bfu S. 90-93.
43. Mains, R. E., Eipper B. A.: Peptides. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. 317-332.
44. Mosetter, K. & Mosetter, R. (2006b). Myoreflextherapie Band 2: Spezielle Myoreflextherapie und Aspekte des menschlichen Lebens. Konstanz: Vesalius.
45. Thomas DM, Udagawa N, Hards DK, et al. Insulin receptor expression in primary and cultured osteoclast-like cells. *Bone.* 1998;23:181–6.

46. Frost H. M.: Perspectives: Why Do Long Distance Runners Not Have More Bone? A Vital Biochemical Explanation and an Estrogen Effect. *J. Bone Miner Metabol* 1997; 15:9-16.
- Hollmann, W.. (2006) Präventive Bedeutung körperlicher Aktivität im Alter. In: Henke, T. / Schulz, D. / Platen, P. (Hrsg.) (2006). Sicherheit im Sport. Ein Leben mit Sport – aber sicher. (Beiträge zum 4. Dreiländerkongress zur Sportunfallprävention). Köln: Sportverlag Strauß. S. 287-296.
- Hollmann (2003) Körperliche Aktivität fördert Gehirngesundheit und Leistungsfähigkeit - Über sichts und eigene Befunde. *Nervenheilkunde*, 22, 467-474 .
47. Schießl H., Ferretti J. L., Tysarczyk-Niemeyer G., Willnecker J.: Noninvasive Bone Strength Index as Analyzed by Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) In: *Pediatric Osteology. New Developments in Diagnostics and Therapy*. Schönau E. (Ed.) Elsevier, Amsterdam 1996, 147-160 ff.
48. Bird GS, Putney JW jr. Calcium, S. (2006). Calcium. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. 379-390.
49. Schroder D, Zuhlke H. Genetechnology, characterization of insulin gene and the relationship to diabetes research. *Endokrinologie*. 1982;79:197–209.
50. Dodson G, Steiner D. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol*. 1998;8:189–94.
51. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S, et al. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51 (Suppl. 1):S83–90.
52. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcohol, insulin sensitivity and diabetes. *Rev Med Liege*. 2003;58:501–7.
53. Nielsen JH, Galsgaard ED, Moldrup A, et al. Regulation of beta-cell mass by hormones and growth factors. *Diabetes*. 2001;50 (Suppl 1):S25–9.
54. Stockhorst U, de Fries D, Steingrueber HJ, Scherbaum WA. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration to humans. *Physiol Behav*. 2004;83:47–54.
55. Clemmons DR. Structural and functional analysis of insulin-like growth factors. *Br Med Bull*. 1989;45:465–80.
56. Gerozissis K. Brain insulin and feeding: a bi-directional communication. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:59–70.
57. Wei-Qin Zhao, Hui Chen, Michael J. Quon, Daniel L. Alkon: Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. In: *European Journal of Pharmacology* 490 (2004) 71-81
58. Mosetter, K. & Mosetter, R. (in press). Dynamik in Erleben, Körper und Gehirn. Momente einer Medizin des Menschseins. Konstanz: Vesalius [Darin: Crosstalk im Hypothalamus]
59. Gasparini L, Gouras GK, Wang R. et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling. *J Neurosci*. 2001; 21: 2561-2570.
60. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs*. 2003;17:27–45.
61. Muhammad Omar Chohan, Khali Iqbal: From tau to toxicity: Emerging roles of NMDA receptor in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 10 (2006) 81-87 IOS Press
62. 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
63. 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.
64. Mathew A, Lambon Ralph, Karalyn Patterson, Naida Graham, Kate Dawson and John R. Hodges. Advanced Access publication July 22, 2003: Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases.
65. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, Cappa S, Lenz O, Ludecke S, Marcone A, Mielke R, Ortelli P, Padovani A, Pelati O, Pupi A, Scarpini E, Weisenbach S, Herholz K, Salmon E, Holthoff V, Sorbi S, Fazio F, Perani D: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive

- impairment and clinical progression to Alzheimer disease, *Arch Neurol.* 2005;62:1728-1733.
66. Stehen E., Terry B. M., Rivera E. J., Cannon J. L., Neely T. R., Tavares R. et al.: Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signalling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease* 7 (1) (2005), 63-80.
  67. De la Monte S., Wands J. R.: Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 7 (2005), 45-61.
  68. Drzezga A, Riemenschneider M, Strassner B, Grimmer T, Peller M, Knoll A, Wagenpfeil S, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology.* 2005 Jan 11; 64(1):102-7.  
Hirono N, Hashimoto M, Ishii K, Kazui H, Mori E. One-year change in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Fall;16(4):488-92.  
Hoyer S. Abnormalities in brain glucose utilization and its impact on cellular and molecular mechanisms in sporadic dementia of Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 Sep 24; 695:77-80.
  69. Frölich L, Hoyer S. Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt.* 2002 May;73(5):422-7.
  70. Simpson IA, Chundu KR, Davies-Hill T, Honer WG, Davies P. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1994 May; 35(5):546-51.
  71. Wieraszko, A. Ehrlich Y. H.: On the role of extracellular ATP in the induction of long-term potentiation in the hippocampus. *J. Neurochem.* 63 (1994): 1731-1738.
  72. Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Impaired brain glucose metabolism leads to Alzheimer neurofibrillary degeneration through a decrease in tau O-GlcNAcylation. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(1):1-12
  73. Gabuzda D, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *J Biol Chem.* 1994 May 6;269(18):13623-8.  
Frölich L, Hoyer S. Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt.* 2002 May;73(5):422-7.
  74. Kim-Han J. S., Dugan L. L.: Mitochondrial uncoupling proteins in the central nervous system, *Antioxid Redox Signal* 7 (9-10) (2005), 1173-1181.
  75. Bechmann I., Diano S., Warden C. H., Bartfai T., Nitsch R., Hornath T. L.: Brain mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2): a protective stress signal in neuronal injury. *Biochem. Pharmacol.* 64 (3) (2002), 363-367.
  76. De la Monte, S., Wands, J. R.: Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 9 (2006) 167-181, IOS Press.
  77. Perry G., Nunomura A., Cash A. D., Taddeo M. A., Hirai K., Aliev G. et al.: Reactive oxygen: its sources and significance in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* (62) (2002), 69-75.
  78. Manuso M., Siciliano G., Filosto M., Murri L.: Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease: New developments. *Journal of Alzheimer's Disease* 9 (2006) 111-117. IOS Press
  79. Castellani R., Hirai K., Aliev G., Drew K. L., Nunomura A., Takeda A. et al.: Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *J Neurosci Res* 70 (3) (2002), 357-360.
  80. Hirai K., Aliev G., Nunomura A., Fujioka H., Russel R. L., Atwood C. S. et al.: Mitochondrial abnormalities in Alzheimers disease, *J. Neurosci* 21(9) (2001), 3017-3023.
  81. Su J. H., Deng G., Cotman C. W.: Bax protein expression is increased in Alzheimer's brain: correlations with DNA damage, Bcl-2-expression, and brain pathology. *J Neuropathol Exp neurol* 56(1) (1997), 86-93.
  82. De la Monte S., Sohn Y. K., Wands J. R.: Correlates of p53- and Fas (CD95)-mediated apoptosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 152(1) (1997), 73-83.
  83. Ghribi, Othman: Preservation of the blood brain barrier integrity may underlie neuroprotective effects of statins in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 10 (2006) 407-408. IOS Press.

84. Rivera R. J., Goldin A., Fulmer N., Tavares R., Wands J. R., de la Monte S. M.: Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine, *Journal of Alzheimer's Disease* 8 (2005).
85. Arnaiz E., Jelic V., Almkvist O., Wahlund L. O., Winblad B., Valind S., Nordberg A.: Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 12 (2001) 12:4.
86. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-499.
87. Morfini G., Pigino G., Beffert U., Busciglio J., Brady S. T.: Fast axonal transport misregulation and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2 (2002): 89-99.
88. Butterworth R. F.: Metabolic Encephalopathies. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S 593-602.
89. Denton RM, Tavaré JM. Molecular basis of insulin action on intracellular metabolism. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, Keen H (Hon), editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus* (2nd ed) John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 469-88
90. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:431-53.
91. Hew FL, O'Neal D, Kamarudin N, Alford FP, Best JD. Growth hormone deficiency and cardiovascular risk. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12:199-216.
92. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:1-10.
93. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: Third National Health and Nutrition Examination Survey; National Cholesterol Education Program. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52: 1210-1214
94. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:267-82.
95. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:267-82.
96. Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53 (Suppl 1):S103-9.
97. Fischer, G., Eichenberg, C., Mosetter, K., Mosetter, R. (2006). *Stress im Beruf.* Heidelberg: Asanger.
98. Nelson, David; Cox, Michael. (2001) *Lehninger Biochemie, 3. Auflage.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer. S.475-81
99. Reutter W, Mosetter K (2006): Zellulärer Stress und Molekulare Antwort. Vortrag an der Tertianum-Fachtagung: Prävention, Frühintervention und Strategien für ein erfolgreiches Altern. Zürich, 19. Oktober 2006. ([www.tertianumzfp.ch](http://www.tertianumzfp.ch))
100. 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.
101. Salkovic M., Sabolic I., Lackovic Z.: Striatal dopaminergic D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptors after intracerebroventricular application of alloxan and streptozocin in rat. In: *Journal of Neural Transmission* (1995) 100: S. 137-145.
102. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med.* 2003;20:255-68.
103. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2399-403.
104. Original Contribution: Antihypertensive Medication Use and Incident Alzheimer Disease. The Cache County Study. Ara S. Khachaturian, PhD; Peter P Zandi, PhD; Constantine G. Lykestos, MD, MHS; Kathleen M. Hayden, PhD; Ingmar Skoog, MD, PhD; Maria C. Norton, PhD; JoAnn T. Tschanz, PhD; Lawrence S. Mayer, MD; for the Cache County Study Group.
105. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 2004;53:2735-40.

106. Shinozaki K, Kashiwagi A, Masada M, Okamura T. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4:1–11.
107. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA.* 2004;292:2237-2242
108. Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *Endocr Rev.* 1987;8:132–41.
109. Unger JW, Betz M. Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: are view on morphological findings and functional implications. *Histol Histopathol.* 1998;13:1215–24.
110. Abele V, Pelletier G, Tremblay RR. Radioautographic localization and regulation of the insulin receptors in rat testis. *J Recept Res.* 1986;6:461–73.
111. Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1999;5:166–71.
112. Unger JW, Lange W. Insulin receptors in the pituitary gland: morphological evidence for influence on opioid peptide-synthesizing cells. *Cell Tissue Res.* 1997;288:471–83.
113. Mullington J, Hermann D, Holsboer F, Pollmacher T. Age-dependent suppression of nocturnal growth hormone levels during sleep deprivation. *Neuroendocrinology.* 1996;64:233–41.
114. Musi N., Goodyear LS: Insulin resistance and improvements in signal transduction. *Endocrine.* 2006 Feb;29(1):73-80.
115. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:205–15.
116. Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:374–9.
117. Yee B, Liu P, Philips C, Grunstein R. Neuroendocrine changes in sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10:475–81.
118. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. “Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998;53 (Suppl 3):S25–8.
119. Nagasaka Y, Kaneko T. [Molecular biology of regulation of renal function-structure, function and distribution of the receptor-insulin, glucagon] *Nippon Rinsho.* 1992;50:2921–4.
120. Sechi LA, Bartoli E. Molecular mechanisms of insulin resistance in arterial hypertension. *Blood Pres Suppl.* 1996;1:47–54.
121. Cupisti A., Meola M., D’Alessandro D., Bernabini G., Pasquali E., Carpi A., Barsotti G.: Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. In: *Biomedicine and Pharmacotherapy 61 (2007) S. 86-90.*
122. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:579–91.
123. Komninou D, Ayonote A, Richie JP Jr, Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:396–405.
124. Stress: Glaser, R and Kiecolt-Glaser, J “Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome” *American Journal of Medicine* 1998): 105 (3A): 355-425.
125. Jacobs, J and Bovasso, G “Early and chronic stress and their relation to breast cancer” *Psychological Medicine* (2000May): 30(3): 669-78.
126. Zhu X., Raina A. K., Lee H. G., Chao M., Nunomura A., Tabaton M. et al.: Oxidative stress and neuronal adaption in Alzheimer disease: the role of SAPK pathways, *Antioxid Redox Signal* 5(5) (2003), 571-576.
127. Eberwein, James: *Transcription Factors in the Central Nervous System.* In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 459-470.
128. Ironson, G et al “Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew” *Psychosomatic Medicine* (1997 Mar-Apr): 59(2): 128-41.
129. Nelson, David; Cox, Michael. (2001) *Lehninger Biochemie, 3. Auflage.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer. S.317-37

130. Mann, J.J., Currier, D., Quiroz, J. A., Manji, H. K.: Neurobiology of Severe Mood and Anxiety Disorders. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 896.
131. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control*. 1996;7:605–25.
132. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5:377–
133. Perseghin G, Petersen K, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27 (Suppl 3):S6–11.
134. Mondoa Emil: Sugars That Heal. (Ballantine Books, 2001). 135. Dabelsteen, E “Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas” *Journal of Pathology* (1996 Aug): 179(4): 358-69.
136. Nieminen J; St-Pierre C; Sato S.(2005). Galectin-3 interacts with naive and primed neutrophils, inducing innate immune responses. *J Leukoc Biol*. Vol 78(5).1127-35.
137. Jin L; Riss D; Ruebel K; Kajita S; Scheithauer BW; Horvath E; Kovacs K; Lloyd RV. (2005). Galectin-3 Expression in Functioning and Silent ACTH-Producing Adenomas. *Endocr Pathol*.Vol.16(2):107-14.
138. Ito Y; Yoshida H; Tomoda C; Miya A; Kobayashi K; Matsuzuka F; Yasuoka H; Kakudo K; Inohara H; Kuma K; Miyauchi A. (2005). Galectin-3 expression in follicular tumours: an immunohistochemical study of its use as a marker of follicular carcinoma. *Pathology*.Vol.37(4):296-8.
139. Mazurek N; Sun YJ; Price JE; Ramdas L; Schober W; Nangia-Makker P; Byrd JC; Raz A; Bresalier RS. (2005). Phosphorylation of galectin-3 contributes to malignant transformation of human epithelial cells via modulation of unique sets of genes. *Cancer Res*. Vol.65(23):10767-75.
140. Vereecken P; Zouaoui Boudjeltia K; Debray C; Awada A; Legssyer I; Sales F; Petein M; Vanhaeverbeek M; Ghanem G; Heenen M. (2006). High serum galectin-3 in advanced melanoma: preliminary results. *Clin Exp Dermatol*. Vol.31(1):105-9.
141. Bresalier, Robert S; Yan, Pei-Sha; Byrd, James C; Lotan, Reuban; Raz, Avraham. (1997). Expression of the Endogenous Galactose-Binding Protein Galectin-3 Correlates with the Malignant Potential of Tumors in the Central Nervous System. *Cancer*. Vol.80:776-87.(American Cancer Society)
142. Guinez, Céline; Morelle, Willy; Michalsky, Jean-Claude; Lefebvre, Tony (2005) O-GlcNAc glycosylation: a signal for the nuclear transport of cytosolic proteins?. *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Vol.37 pp.765-774
143. Amery CM, Nattrass M. Fatty acids and insulin secretion. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2:213–21.
144. Mattson M. P., Chan S. L., Duan, W. Mosification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behaviour. *Physiol. Rev*. 82 (2002) 637-672.
145. Lichtenstein AH, Schwab US. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*. 2000;150:227–43.
146. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, et al. The Influence of Different Fats and Fatty Acids on Obesity, Insulin Resistance and Inflammation. *J Nutr*. 2002;132:2488–91.
147. Spork, P.: *Das Uhrwerk der Natur. Chronobiologie – Leben mit der Zeit*. Rowohlt, Reinbek 2004.
148. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 2004;114:1187–95.
149. Mann, J.J., Currier, D., Quiroz, J. A., Manji, H. K.: Neurobiology of Severe Mood and Anxiety Disorders. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. 887-909.
149. Spektrum der Wissenschaft. *Gehirn und Geist: Das Magazin für Hirnforschung und Psychologie*. 1/2002, S. 17
150. MacDonald PE, El-Kholy W, Riedel MJ, Salapatek AM, Light PE, Wheeler MB. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51 (Suppl 3):S434–42.
151. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226:963–77.

152. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*. 1992;268:63–7.
153. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM*. 2002;346:393–403.
154. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–50.
155. Dohm GL. Regulation of skeletal muscle GLUT-4 expression by exercise. *J Appl Physiol*. 2002;93:782–7.
156. Henriksen EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol*. 2002;93:788–96.
157. Zierath JR (2002). Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol*; 93: 773–81.
158. Burks DJ, White MF. IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*. 2001;50 (Suppl 1):S140–5.
159. Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr*. 2000;130:715–8.
160. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998;17:548–55.
161. Bibb, J. A., Nestler, E. J.: Serine and Threonine Phosphorylation/ Intercellular signalling. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition)*. Amsterdam: Elsevier. S 391-413.
162. De Vellis J, Carpenter E (2006). Development. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition)*. Amsterdam: Elsevier. 437-458.
163. DiMauro, S., De Vito D. C.: Diseases of Carbohydrate, Fatty Acid and Mitochondrial Metabolism. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition)*. Amsterdam: Elsevier. S. 695-712.
164. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(3 Suppl):560S–569S.
165. Taylor, P., Brown J. H.: Acetylcholine. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition)*. Amsterdam: Elsevier. S 185-209.
166. Tomás E, Zorzano A, Ruderman NB. Exercise and insulin signaling: a historical perspective. *J Appl Physiol*. 2002;93:765–72.
167. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435–9.
168. Bressler P, De Fronzo RA. In: Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo RA, Keen H (hon), editors. *International Textbook of Diabetes Mellitus (2nd ed)* John Wiley & Sons, New York; 1997 p. 213–54.
169. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des*. 2004;10:2219–29.
170. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4845–56.
171. Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutr Rev*. 2004;62:333–9.
172. Schünke, Michael et al. (2005). *Prometheus. Lernatlas der Anatomie*. Stuttgart: Thieme.
173. Mc Ewen, Bruce: Endocrine Effects on the brain and their Relationship to Behaviour. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects. (Seventh edition)*. Amsterdam: Elsevier. S. 843-858.
174. Bauer, J. (2002). *Das Gedächtnis des Körpers. Wie Beziehungen und Lebensstile unsere Gene steuern*. Frankfurt a.M.: Eichborn.
175. Reaven GM. Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight. *Ann Intern Med*. 2003;138:420–3.
176. Mosetter, K. & Mosetter, R. (2006). Der Körper in seiner Umwelt – eine dialektische Einheit. *Zeitschrift für Psychotraumatologie und Psychologische Medizin* 3. 59-71.



177. Bonfils PK, Reith J, Hasseldam H, Johansen FF. Estimation of the hypothermic component in neuroprotection provided by cannabinoids following cerebral ischemia. *Neurochem Int.* 2006 Oct;49(5):508-18. Epub 2006 May 26.
178. Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J.* 2003;17:1434-40.
179. Shinumura I, Hammer R. E., Ikemoto S. et al.: Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* (1999) 401:73-76
180. Petersen K. F., Oral E. A., Dufour S. et al.: Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* (2002) 109: 1345-1350.
181. De Lonlay, Saudubray J-M. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. In: Fernandes J, Sudubray J-M, van den Berghe editors *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and treatment.* (3rd ed): Springer, Heidelberg Germany; 2000 p.117-26.
182. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents. *Med Clin North Am.* 2004;88:847-63. ix-x.
183. Petersen K. F., Krssak M., Inzucchi S. et al.: Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes* (2000) 49: 827-831.
184. Mayerson A. B., Hundal R. S., Dufour S. et al.: The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* (2002) 51: 797-802.
185. Friedrich M. J.: Insulin Effects Weigh heavy on the Brain. *JAMA*, October 11, 2006 – Vol 296, No.14 1717
186. Luchsinger J. A., Tang M., Miller J., Green R., Mayeux R.: Relation of Higher Folate Intake to Lower Risk of Alzheimer Disease in the Elderly. *Arch Neurol* (2007) 64: 86-92
187. Ercan, N et al. “Effects of glucose, galactose, and lactose ingestion on the plasma glucose and insulin response in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus” *Metabolism* (1993 Dec): 42(12): 1560-7.
188. Sparks, John W.; Avery, Gordon B.; Fletcher, Anne B.; Simmons, Michael A.; Glinsmann, Walter H. (1982). *Fetal and neonatal medicine. Parenteral galactose therapy in the glucose-intolerant premature infant.* *The Journal of Pediatrics.* Vol.100, No.2, pp. 255-259
189. Agarwal K. C., Parks R. E., Widness J. A., Schwartz R.: Nonenzymatic glycosylation of erythrocytic proteins in normal and diabetic subjects. *Enzymes of nucleoside and nucleotide metabolism.* *Diabetes* (1995) 34:251-255.
190. Morfini, G. A., Stenoien, D. L., Brady, S. T. : Axonal Transport. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 485-501.
191. Kalovidouris S., Gama C., Hsieh-Wilson L. (2006): Carbohydrate modifiers of neuronal growth. Patentschrift, Publikationsnummer US2006177413
192. Sudhof TC, Czernik AJ, Kao HT, Takei K, Johnston PA, Horiuchi A, Kanazir SD, Wagner MA, Perin MS, De Camilli P, et al. Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synaptic vesicle phosphoproteins. *Science.* 1989 Sep 29;245(4925):1474-80.
193. Hilfiker S, Pieribone VA, Czernik AJ, Kao HT, Augustine GJ, Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999 Feb 28;354(1381):269-79.
194. Ryan TA, Li L, Chin LS, Greengard P, Smith SJ. Synaptic vesicle recycling in synapsin I knock-out mice. *J Cell Biol.* 1996 Sep;134(5):1219-27.
195. Crowe SF; Zhao WQ; Sedman GL; Ng KT: 2-Deoxygalactose interferes with an intermediate processing stage of memory. *Behav Neural Biol* 61(3): 206-213, 1994
196. Dykman, Kathryn and Dykman, Roscoe “Effect of Nutritional Supplements on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Integrative Physiological and Behavioral Science” (Jan-March, 1998): 33(1): 49-60.
197. Morgan BL; Winick M: Effects of environmental stimulation on brain N-acetylneuraminic acid content and behavior. *J Nutr* 110 (3): 425-432, 1980.
198. Yudkoff, Marc: Disorders of Amino Acid Metabolism. In: Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (2006). *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* (Seventh edition). Amsterdam: Elsevier. S. 667-683.
199. Gaspar Y et al “The complex structures of arabinogalactan-proteins and the journey towards understanding function” *Plant Molecular Biology* 2001 Sep: 47(1-2): 161-76.

200. Kelly G. S.: Larch arabinogalactan: clinical relevance of a novel immune-enhancing polysaccharide. *Altern Med Rev* (1999) 4: 96-103
201. Takata J., Chida K., Gordon M., Myrvik Q. N., Ricardo M. J., Kucera L. S.: L-fucose, D-mannose, L-galactose, and their BSA conjugates stimulate macrophage migration. *J Leukoc Biol* (1987) 41: 248-256.
202. Beuth J.; Ko H.L.; Schirmacher V.; et al.: Inhibition of liver tumor cell colonization in two animal tumor models by lectin blocking with D-galactose or arabinogalactan. *Clin Exp Metastasis* 6(2): 115-120, 1988.
203. Isenberg J., Stoffel B., Stutzer H., Otte K., Beuth J.: Liver lectin blocking with D-galactose to prevent hepatic metastases in colorectal carcinoma patients. *Anticancer Res.* (1997) 17: 3767-3772.
204. Roseman J. M., Miller E., Seltzer M. H., Wolfe D., Rosato E. E.: The effect of L-fucose on rat mammary tumor growth. II. In vitro studies. *J Surg Oncol* (1971) 3: 79-88.
205. Pulverer G., Ko H. L., Tunggal L., Beuth J., Jeljaszewicz, J.: Combined immunomodulation (*Propionibacterium avidum* KP-40) and lectin blocking (D-galactose) prevents liver tumor colonization in BALB/c-mice. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol. Infect Dis* (1994) 281: 491-494.
206. Bocci V.: Mistletoe (*viscum album*) lectins as cytokine inducers and immunoadjuvant in tumor therapy. A review. *Biol Regul Homeost Agents* (1993) 7 (1): 1-6.
207. Ganguly C., Das S.: Plant lectins as inhibitors of tumor growth and modulations of host immune response. *Chemotherapy* (1994) 40: 272-278.
208. Boneberg E. M., Hartung T.: Mistletoe Lectin-1 Increases Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Release in Lipopolysaccharide-Stimulated Whole Blood via Inhibition of Interleukin-10 Production. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 298 No. 3 (2001) 996-999.
209. Neuropathologic Outcome of Mild Cognitive Impairment Following Progression to Clinical Dementia. Gregory A. Jicha, MD, PhD; Joseph E. Parisi, MD; Dennis W. Dickson, MD; Kris Johnson, RN; Ruth Cha, MS; Robert J. Ivnik, PhD; Eric G. Tangalos, MD; Bradley F. Boeve, MD; David S. Knopman, MD; Heiko Braak, MD; Ronald C. Petersen, PhD, MD
210. Alonso-Alonso, M; Pscual-Leone, A (2007). The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*, April 25, 297: 1819-1822.
211. Salkovic' Petrisic', M; Augood, S; Bicknell, JR (1997). Monoamine Transporter Gene Expression in the Central Nervous System in Diabetes Mellitus. *Journal of Neurochem.* 68, 2435-2441.
212. Teuchert-Noodt, G. (2003). Multisystemische Fehlanpassung von Schaltkreisen im Gehirn und die Frage nach der Entstehung psycho-kognitiver und degenerativer Erkrankungen. *ZNS & Schmerz* 3, 10-17.
213. Müller-Esterl, W. (2004). *Biochemie. Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. München: Elsevier.
214. Wolpert L, Jessell T, Lawrence P, Meyerowitz E, Robertson E, Smith J (2007). *Principles of Development*. (Third Edition). Berlin, Heidelberg: Springer
215. Seiler N (2002). Ammonia and Alzheimer's disease. *Neurochem. International* 41. 189-207 (deutsch von T. Tanneberger)
216. Fischer, Gottfried (2007). *Kausale Psychotherapie. Manual zur ätiologieorientierten Behandlung psychotraumatischer und neurotischer Störungen*. Kröning: Asanger.
217. Trepel, M. (2006). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. (3. Aufl.). München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Urban & Fischer.