

Insulinresistenz – eine gemeinsame Wurzel vieler Zivilisationskrankheiten

Dr. med. Kurt Mosetter, Konstanz und Zürich

Handout für die Tagungsteilnehmer
Solothurn – Klinik Obach, 29. Okt. 2009

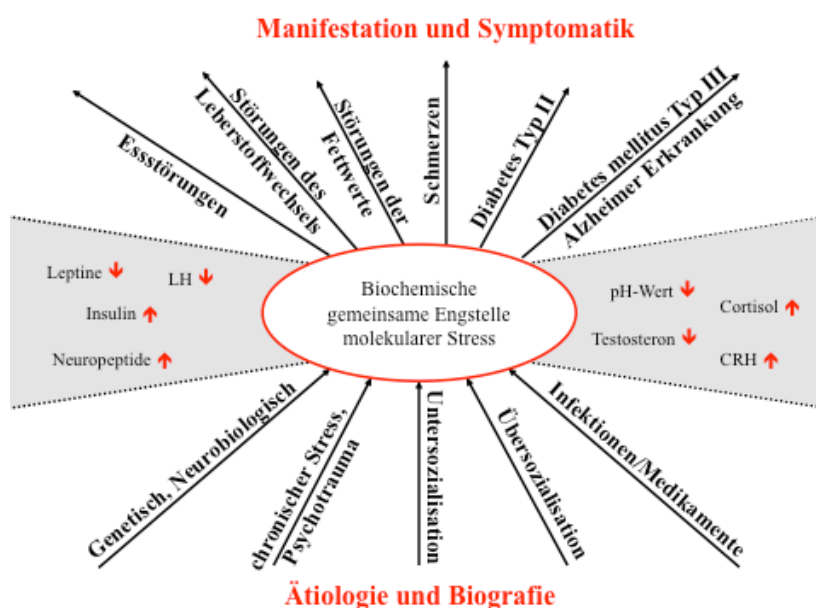
INSULINRESISTENZ – EINE GEMEINSAME WURZEL VIELER ZIVILISATIONSKRANKHEITEN	1
MUSKELSCHMERZ UND MUSKELSCHWÄCHE	3
a) <i>Energiestoffwechsel</i>	3
b) <i>Muskuläre Dysbalance</i>	4
c) <i>Funktionsstrukturschäden</i>	4
DIABETES MELLITUS UND BAUCHSPEICHELDRÜSE	5
a) <i>Pankreas</i>	5
b) <i>Diabetes mellitus Typ II</i>	6
MORBUS ALZHEIMER (DIABETES MELLITUS TYP III) UND DAS GEHIRN	6
a) <i>Insulin im Gehirn</i>	6
b) <i>Diabetes mellitus Typ III</i>	7
c) <i>Energiemetabolismus des ZNS und Glucosestoffwechsel</i>	8
d) <i>Zusammenfassung</i>	9
STÖRUNGEN DES LEBERSTOFFWECHSELS	9
a) <i>Metabolisches Syndrom</i>	10
b) <i>Nichtalkoholische Fettleber (NASH-Syndrom)</i>	10
c) <i>Alkoholkrankheit, Sucht und Fettleber</i>	10
ERHÖHTE BLUTFETTWERTE UND FETTGEWEBE	11
a) <i>Erhöhte freie Fettsäuren</i>	11
b) <i>Erhöhte Triglyceride</i>	11
c) <i>Entzündungsbotenstoffe TNF α und IL-6</i>	11
d) <i>Erhöhung des Blutfettwerts</i>	11
DER KÖRPER IN STRESS- U. ERSCHÖPFUNGSZUSTÄNDEN	13

Mehr als 100 Jahre nach den ersten Erkenntnissen über das Hormon Insulin und seine Bedeutung für die Blutzuckererkrankung wurde der das Insulinsystem betreffende Kenntnisstand bedeutend erweitert. Diese neuen Erkenntnisse werden unter dem Begriff des Insulinresistenz-Syndroms zusammengefasst. Seine Bedeutung reicht weit hinein in die Basis einer Vielzahl von Zivilisationskrankheiten und ist daher auch unter gesundheitspolitischen Aspekten höchst bedeutsam. Störungen des Leber- und Fettstoffwechsels, Muskelschmerz und Muskelschwäche, Diabetes, Arteriosklerose und Herz-, Kreislaufkrankungen und Demenzerkrankungen nehmen in den industrialisierten Ländern epidemische Ausmaße an. So leiden in den USA rund 20% der Bevölkerung an einem Metabolischen Syndrom mit erhöhten Blutzuckerwerten, Bluthochdruck, erhöhten Harnsäurewerten und erhöhten Blutfettwerten. Allein in Deutschland leiden mindestens 6 Millionen Menschen an Osteoporose. Fast die Hälfte der Bevölkerung in zivilisierten Ländern leidet unter Bluthochdruck und bis zu 20% der Menschen leiden unter diabetischen Stoffwechselbedingungen.

Für jede der einzelnen Erkrankungen haben sich spezifische Therapiesysteme mit entsprechenden Medikamenten und Spezialisten etabliert. **Entgegen diesen Abgrenzungen zeigen neueste Erkenntnisse aus den Disziplinen Neurochemie und Biochemie, dass eine Vielzahl von scheinbar sehr unterschiedlichen Erkrankungen gemeinsame Eckpfeiler und Ursachen hat.**

So spielt die Insulinresistenz eine große Rolle für das Verständnis von Pathogenese und Frühveränderungen von Erkrankungen in ganz verschiedenen Organen.

Genauso sind Kenntnisse aus Physik und Biokinematik in Zukunft unverzichtbar.



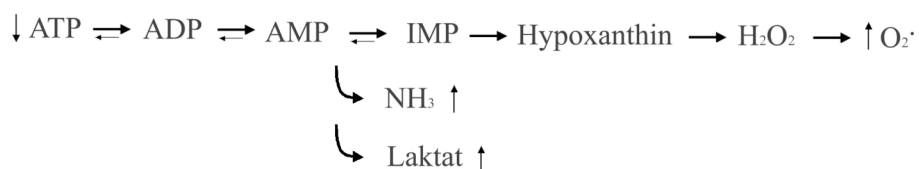
Muskelschmerz und Muskelschwäche

Im Muskelgewebe werden etwa 70% der Insulin-vermittelten Glucoseaufnahme des gesamten Körpers geleistet. Unter Normalbedingungen werden in diesem Gewebe durch die Glykogensynthese Glykogenspeicher angelegt, ein klassisches Beispiel für die anabole Wirkung von Insulin. Eine Minderfunktion von Insulin führt in Muskeln zu Eiweißabbau, Energiespeicherabbau und Energiemangel mit reduziertem, intrazellulärem Glucosetransport durch Verlust der Glut-4-Transportfunktion. Das Leistungsvermögen unseres Muskelsystems ist abhängig von einem ausgeglichenen Energiestoffwechsel. Da die Muskeln in ihrem Glucose-, Treibstoff- und Glucosetransportbedarf absolut von funktionstüchtigen Insulinrezeptoren abhängig sind, steigert sich die Insulinresistenz mit nachfolgender gravierender Leistungsminderung. Im intrazellulären Glucosemangel und ATP-Defizit verfetten die Zellen und verlieren ihre Struktur.

a) Energiestoffwechsel

Jede Aktivität und Arbeit der Muskeln benötigt Energie. Die Energie dafür wird im Muskel, im Gehirn und im gesamten Organismus durch Glucose über die Bildung von ATP (Adenosintriphosphat) bereitgestellt und garantiert. Nicht nur Anspannung und Kontraktion von Muskeln erfordern Energie und verbrauchen ATP, sondern auch jede Entspannung verbraucht exakt dieselbe Menge an Energie. Somit ist auch das Loslassen anstrengend und kann bei Dauerbelastungen zu energetischen Problemen führen. Höchst- und Dauerbelastung führen im Hochleistungssport zu Erhöhung des Laktatpiegels, der als Leistungskriterium schon lange bekannt ist. Leistungsmindernd ist jedoch Ammoniak – sowohl für die Muskeln lokal, als auch für die Leber und vor allem für das Gehirn mit dessen mentaler Fitness und dem optimalen Abspielen von Bewegungsprogrammen.

Muskuläre Arbeit führt durch den Verbrauch von ATP zur Entstehung von Ammoniak. Ammoniak ist auf mehreren Ebenen leistungsmindernd und wirkt toxisch.



Sportmedizinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Leistungsabbruch, objektive und subjektive Ermüdung direkt mit Ammoniakbildung zusammenhängen. Nicht jedoch (wie häufig angenommen) mit Laktat, das auch bei hoher Belastung einen Gleichgewichtszustand entwickelt. Selbst extreme Leistungssportler wie Lance Armstrong sind jedoch in der Lage, sich in der Erholungsphase zu entspannen und zu regenerieren. Die

Gewährleistung der möglichen Entspannungs- und damit Ruhephase ermöglicht neues und fortgesetztes Leistungsvermögen.

b) Muskuläre Dysbalance

Wenn Muskeln nicht mehr entspannen können, wenn Antagonisten nicht mehr loslassen können und physiologisch passive Fasern nicht mehr passiv sein können, arbeiten die Muskeln nicht mehr füreinander sondern gegeneinander. Eine willkürliche regulative Steuerung und Entspannung ist hier nicht mehr möglich.

Anstatt einander gegenseitig zu entspannen, entsteht ein unökonomischer, sehr hoher Dauer-Energieverbrauch – sogar und vor allem auch in der Nacht, die eigentlich die Erholungsphase gewährleisten sollte.

Erholungsphasen für den Organismus sind nicht mehr möglich und die erschöpfende Dauerbelastung führt zu einer negativen Energiebilanz des gesamten Organismus. Übersäuerung, zellulärer Stress und Insulinresistenz, Schmerz sowie mentale Erschöpfung sind die physiologisch zwingenden Folgen.

Erschöpfende chronische Anspannung führt in einem Teufelskreis zu irreversibel hohen Ammoniakspiegeln und schließlich zu einer völligen Entgleisung des Energiestoffwechsels. In diesem Stress bei höchstem Energieverbrauch ohne jegliche Leistungsfähigkeit entleeren sich alle Energiespeicher, zunächst Glykogen, dann die Fettspeicher, dann die Proteine.

c) Funktionsstrukturschäden

Weichteilstrukturen wie Menisken, Bandscheiben und Knorpelflächen werden dauerhaft fehlbelastet, ausgepresst und fehlernährt, was unweigerlich zur Degenerierung führt. pH-Wertverschiebungen, extra- und intrazellulär ins saure Milieu, sind in diesem Szenario entscheidende Reize für die Aktivierung von Schmerzbotenstoffen wie Neuropeptid γ , Galanin und Substanz P. Muskelschmerz ist physiologisch gesehen eine logische Folge.

In einem sauren Milieu versucht der Körper zu puffern und mobilisiert Kalzium aus dem ohnehin fehlbelasteten Knochensystem. Schmerz, Osteoporose, Sarkopenie, Muskelatrophie und Arthrose etablieren sich zu einem ausweglosen Krankheitskreislauf.

Dies spiegelt sich auch auf der biomechanischen, biokinematischen Makroebene wider: Wenn phasische Muskeln immer schwächer und atrophisch werden und tonische immer mehr verkürzen, geht die muskuläre Balance verloren. Dysfunktionale Bewegungsgeometrie mit asymmetrischen Kraft-, Zug- und Druck- und instabilen Winkelverhältnissen führt zu Fehlbelastungen aller beteiligten Gelenkachsen.

Zu hohe unphysiologische, asymmetrische Belastung auf Weichteilelemente und filigrane Knorpel, Menisken und Bandscheibenanteile führt zu weiterer Degeneration von Knorpel, Gelenk, Bändern und dynamischen muskulären Strukturen.

Fehlbelastung bei gleichzeitiger Immobilisation mit entsprechendem unphysiologischen zellulärem Stress aktivieren darüber hinaus weitere Schmerzbotenstoffe und Entzündungskaskaden. Arthralgien, Arthritiden und

Arthroseschmerzen sind in diesem Kontext Folgen mehrdimensionaler Funktionsverluste durch Störungen der Energiebilanz.

Diabetes mellitus und Bauchspeicheldrüse

„Diabetes mellitus wird begleitet von einer veränderten Monoamin-Neurotransmission im Gehirn, hauptsächlich manifestiert durch eine Erhöhung des Inhalts und eine Verminderung der Turnover-Rate. Die Veränderungen sind nicht generalisiert, sondern regional speziell verteilt, wobei diese Erscheinung von der Dauer des Diabetes abhängt. Der spezielle regionale Charakter dieser Veränderungen, besonders im Hypothalamus und Striatum, lässt funktionelle Korrelationen mit den hervortretenden Verhaltensstörungen, wie zunehmende Ernährung, Schlafverhalten, Unterwürfigkeits- und Vermeidungsverhalten, Depression, vermindertes Sexualverhalten und verminderte Aggression, spontane motorische Aktivität und kognitive Dysfunktionen, vermuten, wie bei Diabetes beobachtet werden kann. Übereinstimmend mit diesem regional spezifischen Charakter der Veränderungen im Monoamin-Gehalt im Gehirn bei Diabetes, demonstrieren unsere Ergebnisse, dass Diabetes bei Ratten, herbeigeführt durch Alloxan und Streptozotocin, einhergeht mit veränderten Ausdruck von DA-T, NA-T und 5-HAT-T mRNA in lokalisierten Regionen des Gehirns.

Eine der hauptsächlich metabolischen Veränderungen bei Diabetes ist Insulinmangel und/oder eine Ineffektivität von Insulin im Hinblick auf neue Resultate betreffend die Insulin-induzierten Veränderungen im Fließzustand von DA-T und NA-T mRNA-Spiegeln im Gehirn normaler Ratten. Deshalb kann angenommen werden, dass die von uns beobachteten Veränderungen in Verbindung stehen mit reduzierten Insulinspiegeln und/oder einer Insulin-Ineffizienz im Gehirn bei Diabetes. Insulin hat eine neuromodulatorische Rolle im Gehirn inne, weil es besonders mit catecholaminerger Transmission interagiert. Darüber hinaus sind Insulinrezeptoren im Gehirn, der Insulingehalt selber oder beide insbesondere im Gehirn verteilt mit der höchsten Dichte im olfaktorischen Tuberkel und im Hypothalamus. Diese Besonderheiten des Insulinsystems im Gehirn könnten verantwortlich sein für die spezifische Regulation der bei Diabetes zu beobachtenden Monoamin-Transporter-Expression, genauso wie für den schon erwähnten regionalen Charakter von Monoamin-Veränderungen bei Diabetes.“

a) Pankreas

Kodiert auf dem kurzen Arm von Chromosom 11, wird der Vorläufer Pro-Insulin in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse produziert. Innerhalb dieser Zellen gibt es eine große Anzahl von Produktionsstätten, Kontrollinstanzen und den Zellkern steuernde Signalvermittlungssystem. Der Vorläufer des Insulins, das Pre-Proinsulin, wird von den Ribosomen des rauen Endoplasmatischen Reticulums (RER) synthetisiert. Pre-Proinsulin wird dabei schrittweise aus Signal-Eiweißen zusammengebaut. Dann wird es über die Abkoppelung der Signaleinheit zu Proinsulin mit seiner typischen dreidimensionalen Struktur geformt. In kleinen Bläschen wird das Proinsulin jetzt aus dem Endoplasmatischen Reticulum in den so genannten Golgiapparat transportiert. Dort wird in kalziumreicher Umgebung Zink in der typischen

Struktur eingebaut. Direkt außerhalb des Golgiapparates entstehen dann durch ein Peptid spaltendes Enzym aus Proinsulin Insulin und C-Peptid. In diesem Prozess gibt es eine erste initiale Phase der Ausschüttung und eine zweite moderate und nachhaltigere Ausschüttung. Die Funktionstüchtigkeit aller beteiligten Produktions- und Steuerungsorte bis hin zu regelgerechtem Abbau und Recycling ist dabei abhängig von Energie, Treibstoff und fein abgestimmtem pH-Wert.

b) Diabetes mellitus Typ II

Es war ein Meilenstein, als 1970 der grundlegende Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie als Kompensationsversuch des Organismus für die Blutzuckererkrankung erkannt wurden. Jahrzehntelange Suche nach schuldhaften Genen waren insoweit erfolglos, als man heute weiß, dass vor allem Umweltfaktoren und Verhaltensweisen bei auf mehrere Gene verteilte Prädispositionen zur Diabeteserkrankung führen. Die Aktivierung und Umsetzung (Expression) der meisten Gene ist dabei zusätzlich von äußeren Einflüssen und deren innerer Verarbeitung im Körper abhängig. Im Speziellen spielten bei diesen Prozessen die Insulinsignalelese- und Übersetzungswege eine führende Rolle.

Einer der ersten Defekte der Insulinwirkung spielt sich beim Glucosetransport, dem Glut-4-Transporter – also zu Beginn der Insulinsignalkaskade, ab. Psychischer und körperlicher Stress, Gewichtszunahme, körperliche Inaktivität und bestimmte Medikamente führen zur Steigerung der Insulinresistenz. Das Versagen der β -Zellen des Pankreas, Missstände zu kompensieren, bei misslungener Überproduktion und Glucoseverwertungsstörung, sowie Glucoseintoleranz entwickelt sich schließlich der Diabetes mellitus Typ II. Bei steigendem Blutzucker entgleisen β -Zellfunktionen in der Bauchspeicheldrüse genauso weiter wie die Empfindlichkeit der Bindestellen und Transporter mit entsprechender Hyperinsulinämie.

Neueste Erkenntnisse haben gezeigt, dass Diabetes mellitus Typ II nicht nur eine periphere Insulinresistenzkrankung ist, sondern die zentrale Insulinsteuerung des Gehirns entscheidend für das Verständnis dieser Erkrankung ist.

Morbus Alzheimer (Diabetes mellitus Typ III) und das Gehirn

a) Insulin im Gehirn

Im Gehirn gibt es ein weit verzweigtes Netz von Insulin-Rezeptoren. Speziell im Riechkolben des Vorderhirns, dem Gedächtniszentrum Hippocampus, dem Schläfenlappen, den Bewegungssystem-Kerngebieten der Basalganglien, dem Kleinhirn und in der Kommandozentrale Hypothalamus finden sich sehr viele Insulin-Rezeptoren.

Außer für Insulin gibt es im Gehirn noch ganz spezielle Verteilungsmuster für insulinähnliche Wachstumsfaktoren IGF1 und IGF2 (Insulin-like growth factors). Speziell das Stirnhirn und wieder der Hypothalamus zeigen Besonderheiten in der Stärke des Bindeverhaltens und der Konzentration – in unterschiedlichen Entwicklungsstadien des Gehirns.

Im Gehirn ist Insulin in die Regulation des Essverhaltens, des Geruchs, des Beruhigungssystems und des Schmerzsystems einbezogen.

Von besonderer Bedeutung ist Insulin für das Gedächtnis und für kognitive Leistungen. Insulin und Leptin stehen im Dialog miteinander und teilen gemeinsame Signal- und Informationswege im Hypothalamus - im Dienste der Koordination komplexer Verhaltensweisen.

Der insulinähnliche Wachstumsfaktor IGF1 ist wichtig für die Reifung und Entwicklung des zentralen Nervensystems. Auch im Gehirn des Erwachsenen fördert er die Entwicklung von Nerven und Gliazellen, indem er ihre Vorläuferzellen bei der Differenzierung, Reifung und Überlebensfähigkeit unterstützt. So fördert IGF1 im Gehirn Größe und Anzahl der Nervenzellen, die Neurogenese. Speziell in der Gedächtnisregion des Hippocampus stimuliert IGF1 sowohl das Gedeihen von neuralen Vorläuferzellen, wie auch ihre letztendliche Wachstumsform. Auch auf die Nerv-Muskel-Zonen, die neuromuskuläre Übergangszonen und auf das sogenannte α -Motoneuron wirkt IGF1. IGF schützt diese Zellen während ihrer Entwicklung vor dem Zelltod, nach Nervenverletzungen und treibt die Regeneration des Nervenzellstamms voran. Dies kann für eine ganze Reihe von neurologischen Erkrankungen wie Parkinson und amyotropher Lateralsklerose (ALS) bis zu Polyneuropathien von Bedeutung sein.

b) Diabetes mellitus Typ III

Eine besondere Rolle spielen Insulin und seine Verwandten auch für die Entwicklung und das Verständnis der Alzheimererkrankung. Insulin und die Insulinsignalübersetzungswege steuern und regulieren den Stoffwechsel, den regelrechten Abbau des Amyloid-Vorläufer-Proteins APP zu β -Amyloid, sowie die Verteilung und Anhäufung von β -Amyloid. Genau diese Insulingesteuerten Stoffwechselwege prozessieren auch das für Alzheimer typische tau-Protein und seine Aktivitätsformen. Normalerweise ist das so genannte tau-Protein mit Phosphat bestückt, unterstützend für Aktionen des Nervensystems. Erst, wenn es mit Phosphat überhäuft ist, wird es tödlich für die Nervenzellen.

Vor diesem Hintergrund sind die Folgen der gestörten Insulinsignalübersetzungswege und der Insulinresistenz ganz klar ableitbar.

Die Toxizität des tau-Proteins ist bei reduzierter Insulinwirkung, Verlust Gaba-erger Hemmungen mit überaktivem Glutamat sowie hyperaktiven NMDA-Rezeptoren verwoben, die die Toxizität weiter verschärfen.

Insulinresistenz und dadurch bedingte Symptome im Gehirn wurden schon vor über zwanzig Jahren von weitsichtigen Wissenschaftlern beschrieben.

Siegfried Hoyer in Heidelberg, Melitta Salkovic in Zagreb, G. Gerozissis in Paris und in den letzten Jahren Susan de la Monte in Baltimore sind Experten auf diesem Gebiet.

Die Insulinresistenz des Gehirns führt zu Beeinträchtigungen von Gedächtnisleistungen, Merkfähigkeit, Konzentration und kognitiven Prozessen. Suchtverhalten, Essstörungen, Müdigkeitssyndrom (Chronic fatigue syndrome), Depressionen und Demenz sind genauso mit Insulinresistenz des Gehirns verbunden wie Diabetes mellitus Typ II. Besonders für das Verständnis von Mild Cognitive Impairment (MCI) und frühesten Entgleisungen bei der Alzheimererkrankung sind die Mechanismen die Insulinresistenz betreffend, grundlegend.

Eine große Anzahl scheinbar zusammenhangloser Veränderungen – von Entzündungszeichen, Nervenzelltod, β -Amyloid-Plaques, hyperphosphoryliertem tau-Protein können von der frühesten Ursache in einem grundlegenden Zusammenhang verstanden werden. Nicht die letzten Ausläufer der Entgleisung β -Amyloid, Nervenzelltod, permanenter Zelltod, tau-Protein und Gehirnschrumpfung sind das primäre Problem, sondern die gestörte Insulinfunktion:

Neben den bisherigen Theorien zur Alzheimer Erkrankung mit β -Amyloid-Plaques; Hyperphosphorylierung des tau-Proteins, wird dieses Krankheitsbild deshalb in neueren Publikationen als „Diabetes mellitus Typ III“ beschrieben. Danach gründet das Auftreten von Morbus Alzheimer und MCI tatsächlich auf einer Insulinfunktionsstörung des Gehirns.

c) Energiemetabolismus des ZNS und Glucosstoffwechsel

Die Alzheimer Erkrankung ist darüber hinaus durch eine deutliche Reduktion der Durchblutung des Gehirns mit herabgesetzter Versorgung des ZNS gekennzeichnet.

Mit einer schlechteren Durchblutung des Gehirns und einer durch verminderte Insulin-Rezeptoren-Funktion hervorgerufenen reduzierten Aufnahme der Glucose durch Hirnzellen wurde das Verständnis der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen entscheidend erweitert. Die Hirnzellen werden mit dem wichtigsten Energiesubstrat, der Glucose, unterversorgt.

Alles, was an Glucose verfügbar ist, wird in den Energiestoffwechsel geschleust, da die Verfügbarkeit von biologischer Energie, also von ATP, aus metabolisch verständlichen Gründen das vordringlichste Ziel jeder Zelle ist.

Da von der Glucose und ihren direkten Folgeprodukten auch Stoffwechselwege ausgehen, die für die Erhaltung der Struktur einer Zelle essentiell sind, werden subzelluläre Strukturen besonders die Biosynthese von Komponenten der umhüllenden Plasmamembran, beeinträchtigt. Diese Komponenten sind Rezeptoren, z. B. für Hormone oder bestimmte Mediatoren im ZNS, Ionenkanäle, Enzyme oder andere Substanzen zur Strukturierung. Eine Herabsetzung der Glucose-Oxidation konnte bei Alzheimer-Patienten mehrfach klinisch bestätigt werden. Sie lässt sich auf eine Störung der zerebralen Insulin-Signaltransduktion zurückführen: Auch fand man eine signifikante Beeinträchtigung der Tyrosinkinase-Aktivität als essentiellen Bestandteil der Insulin-Signaltransduktion im Gehirn von Alzheimer-Patienten. Daneben gibt es Hinweise, dass die Konzentration der wichtigsten Glucose-Transporter des Gehirns, GLUT-1 und GLUT-3, bei Alzheimer-Patienten verringert ist. Insbesondere GLUT-3, der für den Transport in die Neuronen zuständig ist, ist in verschiedenen Gehirnregionen signifikant reduziert. Dies könnte eine Ursache für die Glucoseverwertungsstörung sein. Die Störung des Glucosstoffwechsels hat einen Mangel an dem zelleigenen Energielieferanten ATP sowie an Acetylcholin und anderen Neurotransmittern zur Folge. Der Mangel an ATP beeinträchtigt einerseits unspezifisch die Funktionstüchtigkeit der Nervenzellen, der Mangel an Neurotransmittern die synaptische Signalweiterleitung. Andererseits begünstigt der ATP-Mangel nach neuesten Veröffentlichungen die Entstehung demenzspezifischer Veränderungen: Es konnte sowohl in Zellkulturen als auch am Tiermodell gezeigt werden, dass eine verringerte Glucoseverwertung in Nervenzellen zur

Hyperphosphorylierung des tau-Proteins führt. Aus hyperphosphoryliertem tau bestehen Neurofibrillen, die typische Ablagerung im Gehirn von Alzheimer-Patienten.

Die Bildung amyloidogener Derivate, der zweiten zentralen pathogenetischen Veränderung bei Morbus Alzheimer, wird vermutlich ebenfalls durch den ATP-Mangel beeinflusst. Die dysfunktionale Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), wird so begünstigt. Erst dadurch kommt es zur Ansammlung amyloidogener Derivate wie des A β 42 in der Extrazellulärmatrix.

d) Zusammenfassung

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

Durch die experimentelle Ausschaltung des Insulin-Rezeptors mittels Streptozotocin konnte Hoyer ein Alzheimer-ähnliches Modell erzeugen, das die Alzheimer-typischen Amyloid-Plaques, die Hyperphosphorylierung des tau-Proteins sowie die verminderte Versorgung der Zellen des Gehirns mit Glucose deutlich aufzeigte. Dieses Modell hat sich heute durch weitere Forschungsergebnisse etabliert und gewinnt neuerdings wieder große Bedeutung für das Verständnis der Entstehung von Morbus Alzheimer. Auch bei kognitiven Einschränkungen (MCI: Mild Cognitive Impairment) sind die Insulinresistenz und entsprechende molekulare Auffälligkeiten belegt. Die grundlegende und entscheidende Rolle eines veränderten bzw. gestörten Energie-, Glucose- und Insulinstoffwechsels bei Morbus Alzheimer und MCI kann somit ein neues Gesamtbild der Pathobiochemie dieser Erkrankungen ergeben.

Glucoseverwertungsstörungen und Energiemangel auf zellulärer Ebene sind in diesem Zusammenhang die tiefere Ursache für eine ganze Reihe von daraus hervorgehenden Folgestörungen: Ein Mangel an wichtigen Botenstoffen. Ein Mangel der Nervenzellen an Gerüst- und Bausubstanzen für die zellulären Membranen, die Bindestellen zu extrazellulären Komponenten (z.B. der Extrazellulärmatrix) und Signalantennen. Eine fehlregulierte Teilstrecke ist hier auch der schnelle axonale Transport für Glykoproteine und Glykolipide. Diese Störungen sind dann wiederum Ursache für weitere Fehlfunktionen. Erst am Ende dieser verminderten Insulinfunktion entstehen toxisches b-Amyloid und hyperphosphoryliertes tau.

Störungen des Leberstoffwechsels

Obwohl die Glucoseaufnahme in die Leber insulinunabhängig ist, werden intrazellulär rund 30% der gesamten insulinvermittelten Glucoseverstoffwechslung verbraucht. Das hängt vor allem mit der Regulierung der Aktivität der Stoffwechsellzyme zusammen, die für den Abbau der Glucose (Glykolyse) sorgen, der zu wichtigen Zwischenprodukten führt, oder die Speicherung der Glucose als Glykogen als Energiereservoir.

Durch die Insulinsignalübertragungswege werden die Glykogensynthese, die Proteinsynthese und der Fettsynthese aktiviert. Insulin wirkt anabol. Bei Insulinresistenz werden Sexualhormon-bindende Eiweiße (SHBG) unterdrückt, Wachstumshormone, Lipoproteine und Blutfettwerte fehlgesteuert. Überschüssige freie Fettsäuren, reduzierter Abbau von VLDL-Lipoproteinen führen zu einer Verfettung der Leber.

In der Leber werden so die Familie der Entzündungsphaseneiweiße, das C-reaktive Protein (CRP), die Blutgerinnung fördernde Substanzen wie Fibrinogen und PAI-1 vermehrt synthetisiert. Die von den Fettzellen abgeleiteten Entzündungsbotenstoffe TNF α und IL-6 verstärken diesen Effekt. Selbst die genetischen Programme für vermehrte Bildung von Gerinnungsfaktoren (Genexpression für Faktor VII) werden mittels Insulin in der Leber aktiviert. Somit spielt die Leber für das Verständnis von Gerinnungsstörungen, Thrombosen, Gefäßverschlüssen, Entzündungen und Arteriosklerose eine zentrale Rolle.

a) Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom beschreibt die Vergesellschaftung von Bluthochdruck, Glucoseintoleranz, erhöhten Blutfettwerten, erhöhten Harnsäurewerten und niedrigem HDL Schutzcholesterin.

Das metabolische Syndrom stellt ein hohes Risiko bezüglich Herz-, Gefäß- und Kreislauferkrankungen. Gicht, Bewegungsmangel, übermäßige Nahrungsaufnahme, chronischer Stress und Schlafmangel steigern die Insulinresistenz und fördern die Entstehung koronarer Herzkrankheit, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Gicht und Herzinfarkttrisiko.

b) Nichtalkoholische Fettleber (NASH-Syndrom)

Sehr viele Menschen, etwa ein Viertel der Gesamtbevölkerung entwickeln Lebererkrankungen wie Leberentzündungen, Fettleber und Leberzirrhose, ohne regelmäßig Alkohol zu konsumieren.

Diese Lebererkrankungen werden häufig nicht richtig verstanden, denn ihre Ursache liegt in der Problematik der Insulinresistenz.

Insulinresistenz in Muskel- und Fettgewebe führt dabei zu einer regelrechten Überflutung der Leber mit freien Fettsäuren, die zu einer gesteigerten Triglyzeridsynthese und VLDL-Fetten führt. Wichtige Arbeiten und Leistungen der Leber für Immunsystem, Entgiftung und Blutgerinnung geraten so ins Defizit. Es zeigen sich Stoffwechselbedingungen wie bei einer, oder bis hin zur hepatischen Encephalopathie. Schließlich wird der gesamte Organismus mit giftigem Ammoniak belastet.

Dieser, die Nervenzellen schädigende Ammoniak überwindet die Blut-Hirn-Schranke und führt zu zentraler Erschöpfung, Müdigkeit, Gedächtnisstörungen und kognitiven Einbußen. Durch Leberzirrhosen können sich schließlich Leberzellkrebs und Komazustände ableiten.

c) Alkoholkrankheit, Sucht und Fettleber

Regelmäßiger Alkoholkonsum führt ebenfalls zu Leberbelastung mit Folgen wie Fettleber und Folgerkrankungen wie bei der nicht durch Alkohol bedingten Fettleber.

Alkohol und viele Medikamente werden in der Leber abgebaut und wirken sich dort giftig und zellschädigend im doppelten Sinne aus, da die Leber das wichtigste Entgiftungsorgan des Körpers ist.

Verfettung und sekundäre, alkoholinduzierte Insulinresistenz mit reduzierter innerer (endogener) Entgiftung schaukeln sich in der Krankheitsspirale schließlich so hoch, dass Ammoniak und zentrale Fehlleistungen des Gehirns am ganzen Körper zu Zellschädigungen führen. Ein Volumenverlust im Gehirn, Demenz und Krebs können die logischen Folgen sein.

Erhöhte Blutfettwerte und Fettgewebe

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

a) 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. Freie Fettsäuren verursachen gleichzeitig eine unmittelbare Insulinresistenz. Hypertriglyzeridämie und Hypercholesteronämie sind die Folgen, die langfristig weit reichende Folgen in Richtung Demenz haben.

b) 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.

c) Entzündungsbotsstoffe TNF α und IL-6

Außer den überschüssigen freien Fettsäuren schütten die Fettzellen (Adipozyten) eine Reihe von Entzündungsbotsstoffen aus, die die Insulinresistenz noch weiter systemisch entgleisen lassen. Zu diesen gehört der so genannte Tumornekrosefaktor α (TNF α), Interleukin 6 (IL-6), Plasminogenaktivatorhemmer (PAI-1), Angiotensinogen und Leptin. TNF α und IL-6 hemmen die Insulinsignalübersetzungswege, den Fettabbau (Lipolyse) und die inneren Gefäßwandfunktionen (Endothelzellen), die Durchblutung, ebenso wie das Blutgerinnungssystem.

Die Adipozyten sind gekennzeichnet durch stark reduzierte Glucosetransportfähigkeit (Glut-4 \downarrow), reduzierte IRS-1-Genaktivität und Proteinexpression, gehemmte PI-3-Kinase und verminderte Aktivität der Akt/Proteinkinase B.

d) 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.

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. 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.

Der Körper in Stress- u. Erschöpfungszuständen

Bei andauernder schwerer Überlastung (Distress) gibt uns unser Körper unterschiedliche Warnsignale. Sie äußern sich z.B. in Kopfschmerzen, Herz-/Kreislaufproblemen, Magen-/ Darmbeschwerden, Muskel-/Rückenschmerzen oder Schlafstörungen sowie in erhöhter Krankheitsanfälligkeit, metabolischen Störungen, Störungen der Leberfunktionen und der Fettwerte sowie in einer allgemein verminderten Immunabwehr. Diese körperlichen Symptome sind auch durch organische und muskuläre Gesetzmäßigkeiten erklärbar.

Muskuläre Verspannungen der Halswirbelsäule. Die obere Halswirbelsäule mit ihrer Muskulatur und ihren Wirbelkörpern „Atlas“ und „Axis“ stellt gleichsam den „Kutscher“ dar, der die Zügel hält und den Wirbel-Wagen führt. Ein eingezogenes und dauerhaft verspanntes Genick, als Folge von „Stress im Nacken“ oder „Last auf den Schultern“, kann den „Kutscher“ Halswirbelsäule aus dem Lot bringen. Durch die muskulären Verspannungen können sich unterschiedliche Symptome und Störungen entwickeln:

Kopfschmerzen. Spannungen im Nackenbereich können über muskuläre Knotenpunkte und Brücken auf das Hinterhaupt und von dort über die Muskelplatte des Schädeldachs in die Stirn ausstrahlen (oft bis zum Auge oder in die Schläfen) und Kopfschmerzen verursachen.

Ferner können verspannte Hinterhauptmuskeln, die in mehreren Schichten wie Zwiebelschalen aus der Wirbelsäule, vom Schulterblatt, vom Brustbein, von den Schlüsselbeinen und von den oberen Rippen auf den Kopf übergreifen, Nerven und Blutgefäße einengen und abdrücken. Diese liegen zwar geschützt in den Muskelstrukturen. Dadurch aber werden sie im Störfall spürbar beeinträchtigt – mit der Folge von Nervenschmerzen und Sauerstoffunterversorgung.

Distress und Dauerüberlastung können zudem zu einer unmittelbaren Verspannung der Kaumuskeln führen, die vom Nervus Trigemini gesteuert werden. Über die Dauerreizung und Überspannung der Kaumuskeln (auch nachts, durch nächtliches Zähneknirschen) wird der sensible Flügel des Trigemini nervs gereizt – mit der Folge von direkten Gesichtskopfschmerzen, vor allem jedoch auch von Fehlsteuerungen der Blutgefäße im Kopf selbst, die exklusiv über den Trigemini nerv reguliert werden. Gefäß-Spasmen wiederum können in Migränekopfschmerzen münden.

Durch statische Fehlstellungen der oberen Halswirbelsäule ist außerdem eine Daueraktivierung der Kopf-Hals-Kommandozentrale Sympathikus (Sympathikusgrenzstrang) möglich. Dies führt sowohl direkt anatomisch-mechanisch als aufgrund der exklusiven Steuerung des Sympathikus zu Abscherung, Engstellung und Fehlsteuerung der Wirbelsäulenarterie. Typischerweise sind diese Kopfschmerzen von zusätzlichen Symptomen begleitet, z.B. von Sehstörungen, Konzentrationsstörungen, Schwindel.

Atembeschwerden. Für eine gute Atmung, aber auch für die Funktion des Herzens und der inneren Organe, ist vor allem das Zwerchfell (Diaphragma) zuständig. Das Zwerchfell ist ein flächig strukturierter Muskel, der die Brust- und die Bauchhöhle voneinander. Mit seinen rhythmischen Bewegungen

leistet das Zwerchfell eine ständige Massagepflege für alle Organe des Bauchraums. Das Zwerchfell wird vom Nervus phrenicus gesteuert (innerviert). Dieser Rückenmarksnerv, auch Zwerchfellnerv genannt, entspringt im Halswirbelbereich aus dem 3. bis 5. Halssegment. Von dort verläuft er durch die Brusthöhle zum Zwerchfell. Muskuläre Verspannungen und Blockaden der Halswirbelsäule können den Nervus phrenicus und damit die Steuerung und Funktion des Zwerchfells deutlich beeinträchtigen. Dann gelingt das An- und Entspannen des Zwerchfells nicht richtig. Die beiden genannten Störungswege greifen ineinander. In Beugehaltung ist der Oberkörper nach vorne geneigt. Nicht nur der Brustbereich wird dadurch enger, sondern automatisch muss der Nacken dabei einknicken. Auf Dauer verspannt er sich.

Als wichtiger Atemmuskel kontrahiert zieht sich das Zwerchfell beim Einatmen zusammen, seine Wölbung flacht ab und vergrößert so den Brustraum. Dadurch entsteht in der Lunge ein Unterdruck; Atemluft strömt in die Lungenflügel. Beim Ausatmen entspannt sich das Zwerchfell, und die Lunge zieht sich wieder zusammen. Ist das Zwerchfell verspannt, kommt es zu Engegefühl im Brustraum, zu Störungen der Atmung mit Kurzatmigkeit und asthmatischen Beschwerden.

Blutdruck- und Herz-Kreislaufprobleme. Verwoben über ein bindegewebiges Netz liegt das Herz auf dem Herzsattel des Zwerchfells auf. Ist die Ausdehnungs- und Bewegungsfähigkeit des Zwerchfells eingeschränkt, ist eine eingeschränkte Entspannungsmöglichkeit des Herzens die unmittelbare Folge. Der mögliche Entspannungswert bestimmt die Höhe des *unteren Blutdruckwertes* (Diastole) entscheidend mit. Verspannungen des Zwerchfells führen sehr häufig so zu einem erhöhten Blutdruck. Auch Engegefühle, welche fachärztlich abgeklärt und ohne manifesten Befund sind, haben häufig in diesem Wirkungsgefüge ihre Ursache.

Das Herz liegt anatomisch auf dem sogenannten Herzsattel, einem Teil des Zwerchfells. Es ist mit diesem über ein bindegewebiges Netz verwoben. Über diese Verbindung bestimmt die Ausdehnungs- bzw. Bewegungsfähigkeit des Zwerchfells die Funktionalität des Herzens und damit auch das Blutdruckverhalten.

Die zusätzliche eingeschränkte Ausdehnungsfähigkeit der gesamten Atemhilfsmuskulatur im Sitzen, speziell für das Anheben der oberen Rippen, führt über weitere Widerstandserhöhungen auch zur Störung des oberen Blutdruckwertes (Systole).

Wichtiger Hinweis: Sehr häufig haben Bluthochdruck und Herzengen hier ihren Ursprung. Bei entsprechenden Symptomen sollten sie jedoch auf keinen Fall auf eine fachärztliche Untersuchung verzichten. Nur so können sie organische Ursachen und Gefahren erkennen bzw. sicher ausschließen!

Magenbeschwerden und Sodbrennen. Das Zwerchfell trennt die Brust- von der Bauchhöhle. Die Speiseröhre tritt durch das Zwerchfell und gelangt dann zum Magen. Dabei ergibt sich zwischen der Längsachse der Speiseröhre und dem Magen ein bestimmter Winkel, der sogenannte Hiss'sche Winkel. Dieser funktioniert wie ein Ventil. Verändert sich die Grundspannung und die Feinstellung des Zwerchfells, verändert sich mit dieser der Hiss'sche Winkel. Dadurch kann es zu einem unphysiologischen Rückfluss des Mageninhalts kommen, dem sogenannten gastroösophagealen Reflux (von: Magen – *griech.*

Gaster, Speiseröhre - *lat. Oesophagus*, Rückfluss- *lat. refluxus*). Es kommt zum sauren Aufstoßen von Magensaft und zu Sodbrennen. Aber auch ohne Sodbrennen können unspezifische Magenbeschwerden, Bauch- und Brustschmerzen auftreten.

Jedoch nicht nur der Magen, sondern alle inneren Organe können durch muskuläre Verspannungen in ihrer natürlichen Funktionsfähigkeit eingeschränkt werden.

Muskel- und Rückenschmerzen. Gelenke, Wirbelkörper, Bandscheiben, Knorpel und mit diesen Strukturen verbundene Nervenäste verdanken ihre anatomische Führung, Zentrierung, Stabilisierung und reibungslose Funktion einer Balance und Ausgewogenheit des Muskelsystems. Starke Fehl- und Überspannungen des Muskelsystems bringen diese fein abgestimmten Abläufe aus dem Lot.

Im Körper gilt folgendes Gesetz: Die Funktion gestaltet, prägt und ernährt Struktur und Form – *form follows function* – oder aber schädigt Struktur und Form. Verspannungen und Muskelverkürzungen vorne (Bauchmuskeln und Hüftbeuger) erzeugen zwangsläufig Gegenspannungen im Rücken; sonst würden wir nach vorn gebeugt zusammenbrechen. So versucht die Muskulatur des Rückens ständig, uns aufzurichten. Da der Organismus in dieser Engpasssituation nicht mehr in einem ständigen Wechsel *entspannt und anspannt*, sondern *vorne und hinten Daueranspannung erzeugt*, geraten Weichteile wie Knorpel, Bandscheiben und Nervenäste unter Dauerdruck. Dafür sind sie jedoch nicht konstruiert. Sie werden wie Zitronen ausgepresst und verlieren ihren flexiblen Wasseranteil. Bei Nichtbeachtung des Signals „Schmerz“ können sie ein- oder aufbrechen und auf Dauer zerstört werden. Veränderungen der Haltung, eine Aufrichtung aus unwillkürlichen Flucht-, Schutz- oder Kampfhaltungsmustern in Beugerfixierungen können die Dauerspannungen des Rückensystems wieder auflösen. Bei Körper-Gleichgewicht muss weder die Vorder- noch die Rückenseite übermäßig viel arbeiten. Die Weichteile werden in Ruhe und Entlastung ernährt, gepflegt und regelgerecht versorgt.

Die meisten Rückenschmerzen haben im falsch bzw. einseitig benutzten Muskelsystem ihren Ausgangspunkt. Sie können im Frühstadium durch spezielle Übungsmethoden relativ einfach behoben werden. Aber auch im fortgeschrittenen Stadium lassen sie sich von der Wurzel her erfolgreich behandeln.