

Kurt Mosetter

Schmerzen als Ausläufer von Stoffwechselbelastungen

In den USA leiden 116 Millionen Menschen an chronischem Schmerz. Fast genauso hoch ist die Zahl derer, die von einem metabolischen Syndrom belastet sind. Gleichzeitig steigt die Zahl der Betroffenen durch Diabetes mellitus Typ II auf 25 Millionen an.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Stoffwechsellage im Rahmen des metabolischen Syndroms und der Zuckerstoffwechsel unter Glucoseverwertungsstörungen mit Schmerzsyndromen assoziiert sind. Diese Fragestellung erfordert eine Gliederung in mehrere Schritte:

Im ersten Schritt soll das metabolische Syndrom kurz vorgestellt und das Thema «Entzündung» abgeleitet werden. In einem zweiten Schritt sollen der Energiestoffwechsel des Muskelsystems und Insulinresistenzbedingungen mit Energiemangelwirkungen und Schmerzhaftigkeit behandelt werden. Der dritte Schritt erfasst zentrale Dysregulationen von Neurotransmittern im Stressstoffwechsel des metabolischen Syndroms. Im Besonderen sollen Schmerzbotenstoffe und die enge Kopplung von Insulinresistenz, Serotonin-Stoffwechselstörung und Leptinresistenz vorgestellt werden. Die Belastungen des autonomen Nervensystems unter Stressbedingungen des metabolischen Syndroms im Kontext der Schmerzentgleisung sollen im vierten Schritt beleuchtet werden. Schmerz als Ausdruck einer Homöostase-Störung soll im fünften Schritt diskutiert werden. Der sechste Schritt soll einfache, Physiotherapie, Osteopathie und Manualtherapie flankierende Ernährungsakzente für die tägliche Praxis vorstellen.

Das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom beschreibt das gemeinsame Auftreten von Bluthochdruck, erhöhter Harnsäure mit Gichtisiko, Leberverfettung mit einzelnen leicht erhöhten Leberwerten und grenzwertigen Zuckerspiegelwerten. Erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte drücken die Fettstoffwechselstörung aus. Häufig findet sich auch eine Gewichtszunahme, besonders belastet mit viszeralem Bauchfett.

Diese Stoffwechsellage wird über Hyperinsulinämie, Insulinresistenzbedingungen, Zuckerverwertungsstörung, Hyperglykämien und schwankende Blutzuckerspiegel eingeleitet und unterhalten. In der Stoff-

wechsellage des metabolischen Syndroms sind die Muskel-, Leber- und Fettzellen belastet und mit freien Fettsäuren überflutet.

Freie Fettsäuren, Hyperglykämie und Hyperinsulinämie führen direkt zu Entzündungen, genauso wie Entzündungszytokine die Stoffwechsellage anheizen [1, 2]. Dies geht einher mit erhöhten Wirkspiegeln von CRP (C-reaktives Protein), IL(Interleukin)-1, IL-6, Interferon (IFN) γ und TNF α (Tumornekrosefaktor alpha).

Diese Entzündungsbotenstoffe werden vor allem von grossen Fettzellen, die sich unter diesen Stoffwechselbedingungen in Hormondrüsen umgebildet haben, vermehrt ausgeschüttet. So gehen Entgleisun-

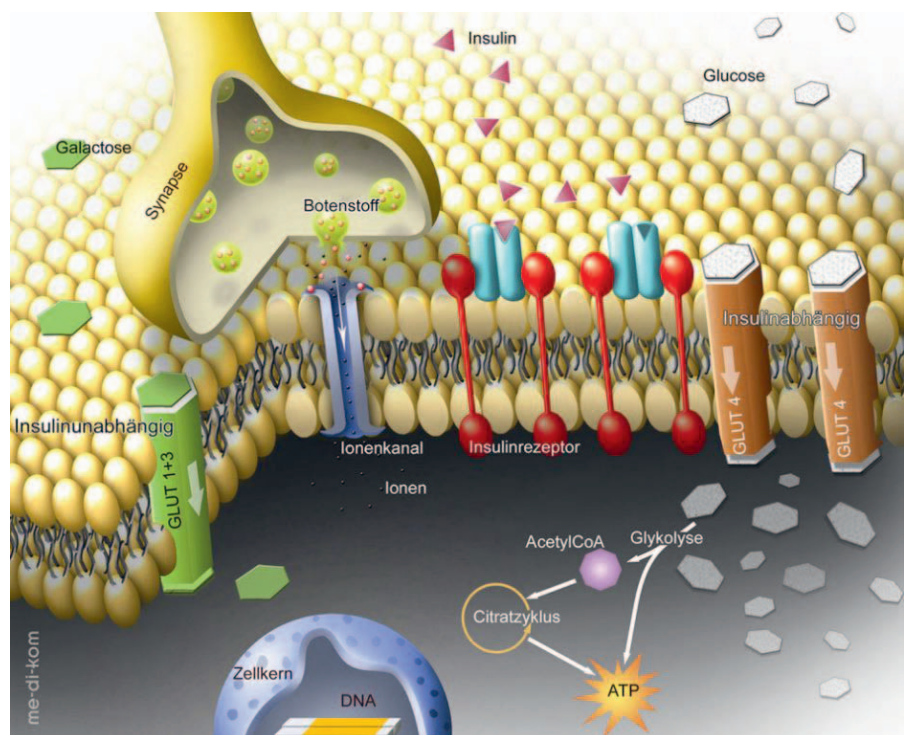


Abb. 1. Glucose-Aufnahme in das Zellinnere.

gen des Zuckerstoffwechsels in Entgleisungen des Lipidstoffwechsels und Entzündungen über. Wenn schliesslich Makrophagen in den Adipozyten einwandern, eskaliert die Entzündung in Richtung manifester Erkrankungen. Die zu Beginn stillen Entzündungen gehen mit Erhöhungen des ultrasensitiven CRP einher – wohingegen das klassische Labor negativ ist. Sehr oft ist dies mit Fibromyalgiesyndromen, wandernden Schmerzsyndromen und gereiztem Bindegewebe vergesellschaftet. Gleichzeitig schreiten Gefässveränderungen mit entzündlichen Plaque-Einlagerungen, Leberverfettung, Engpässen beim Muskelenergiestoffwechsel und entzündlichen Reizungen im zentralen Nervensystem voran. Ein weiterer Anstieg der Entzündungsbotsstoffe, vor allem des CRP, kann in Rheuma-ähnlichen Schmerzbildern, Gelenkreizungen, Gichtanfällen oder im Bild der schmerzlichen Polymyalgia rheumatica münden. Stoffwechsellentgleisungen verursachen über diese Wege Schmerz und Immobilisation.

Der Energiestoffwechsel der Muskeln

Die physiologische Arbeit der Muskeln benötigt immer ausreichend Energie. Sowohl Kontraktion als auch Entspannung sind dabei gleichermaßen von der verfügbaren Energie im Inneren der Zelle abhängig. Der ultimative «Treibstoff» für den alles entscheidenden Energieträger ATP ist die Glucose. Der Transport der Glucose ins Innere der Zelle benötigt den «Türöffner» Insulin an der Insulinrezeptor-Bindestelle der Muskelzellen. Bei regelrechter Aktivität der Insulinbindestellen und physiologischen Spiegeln von Glucose und Insulin wird über die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor ein Signal ausgelöst, das den Glucose-4-Transporter (Glut 4) vom Zellinneren in die Zellmembranen transloziert. Erst die Fusion dieses Glut 4 mit der Zellmem-

bran ermöglicht die Aufnahme von Glucose ins Innere der Zelle (Abb. 1).

Die regelrechten Signale lösen weitere insulinabhängige Signalübersetzungswege im Zellinneren aus. Ausser der ökonomischen Produktionsmaschinerie von NO (Stickstoffmonoxid) im Dienste von Blutdruck und Gefässregulation werden über die funktionierenden Signalübertragungen die Schlüsselstellen für die Steuerung der Energiespeicher in Form von Glykogen sowie deren bedarfsgerechte Mobilisierungsaktivierung kontrolliert.

Alle Nährstoffe und Stresssignale werden vom Äusseren der Zelle über Bindestellen wie den Insulinrezeptor ins Zellinnere übersetzt. Nach dem Öffnen der Tür über diese Insulinbindestelle existiert im Zellinneren ein grosses Sekretariat (das Insulinrezeptorsubstrat, IRS), das diese Informationen zielgerichtet in unterschiedliche Richtungen weitervermittelt. Ein wichtiger Weg (für die langfristige Kalkulation der Zelle) entscheidet durch die Geschäftsführung der MAPK (Mitogen-aktivierende Proteinkinase), welche Gene im Zellkern den Bedarfsbedingungen

angepasst abgelesen werden (Abb. 2). Der zweite grosse Informationsfluss führt über die höhere Verwaltungsebene (mit der Regulation von oxidativem Stress) PI3K zum Direktor des Tagesgeschäftes, der GSK-3 (Glykogensynthase-Kinase 3) alpha und beta. Erst an dieser Stelle kann, unter Bedingungen des regelrechten, reibungslosen und schnellen Informationstransfers, über die Anlage und Mobilisierung von Energiespeichern entschieden werden. Dies entspricht der Glykogensynthese und -mobilisierung. An dieser Stelle entscheidet sich auch, ob wichtige Nervenzellwachstumsfaktoren (BDNF/GDNF) für die Entwicklung und Regeneration in Gang gesetzt werden – oder eben nicht.

Wenn zu viel Glucose im Blut zirkuliert, führt die Hyperglykämie zur Hyperinsulinämie. Die «Überschwemmung» mit Glucose führt im Muskel dazu, dass (nachdem längst alle Glykogenspeicher gefüllt sind) Glucose in Fett umgebaut wird. Dies ist ein zentraler pathologiebestimmender Schritt. Zucker wird in Fett umgebaut.

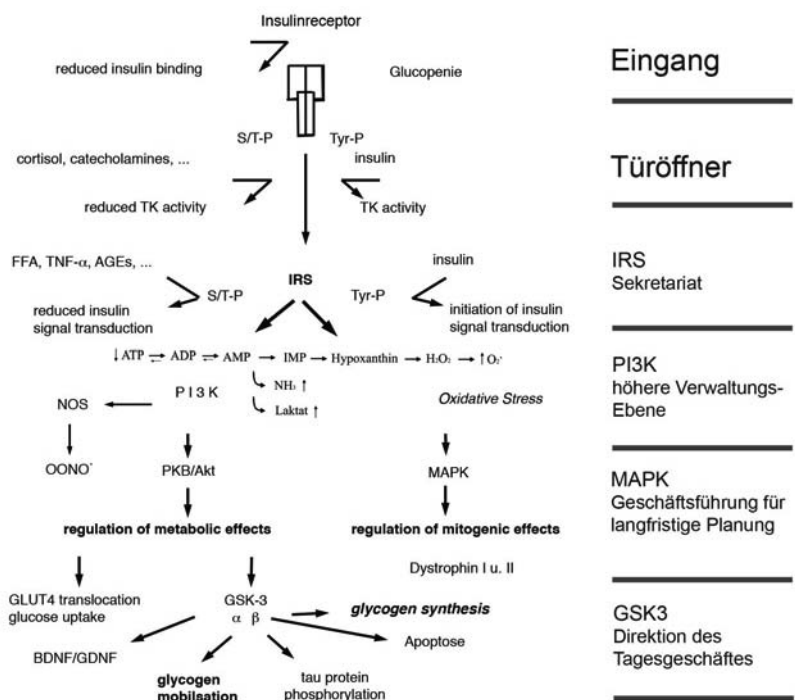


Abb. 2. Vom Insulinrezeptor zur Glykogenmobilisierung.

Fett wird bis zu einem gewissen Grad in Fettzellen gespeichert. Diese Adipozyten setzen schliesslich freie Fettsäuren frei, die den Organismus «überschwemmen». In den Skelettmuskeln und der Leber werden diese freien Fettsäuren in Triglyceride und «schlechtes Cholesterin» umgebaut. Dem Anstieg der Fettwerte liegt also der gestörte Zuckerhaushalt zugrunde.

Die freien Fettsäuren führen in den Muskelzellen zu einer Hemmung der Signalübertragungskaskade. Damit versagen die Aktivierung, die Translokation und die Transportleistung des Glut 4. Dies ist ein entscheidender Schritt in die Insulinresistenz. Im Zellinneren herrschen Glucose- und somit ATP- und Energie-Mangel.

Einigen Muskelzellen fehlt so ATP auf dem Weg in die Entspannung – sie erscheinen hyperten. Andere Muskeln, vor allem in der späteren Dekompensation, werden dagegen schwächer in Richtung Atrophie. Ohne ausreichend Energie steigen die Spiegel von Laktat und Ammoniak an. Die Muskeln werden schmerzhaft und sind in ihrer Leistung eingeschränkt.

Im Blut steigt der Zuckerspiegel dagegen an. Im Prozess der Glykierung mit AGEs (Advanced Glycation Endproducts) werden Zellmembranen, Rezeptoren, Enzyme, die Endothelien der Gefässe und das Hämoglobin angegriffen. Das glykierte Hämoglobin kann nun weniger Sauerstoff binden oder abgeben und ist damit in seinen Kapazitäten stark eingeschränkt. Das glykierte Hämoglobin wird über den Laborwert HbA1c gemessen.

Die Glykierung in den AGEs verschärft die Insulinresistenz. Im Muskel herrscht so relativer Sauerstoff- und ATP-Mangel. Damit werden vermehrt freie Radikale (reactive oxygen species, ROS) produziert und der oxidative Stress wird eingeleitet [3]. Vermehrte freie Radikale hemmen die Funktionen der Mitochondrien und deren Schlüsselenzyme [4]. In der Folge reduziert sich das Recycling

Abb. 3. Stressreaktionen – Phase I und Phase II.

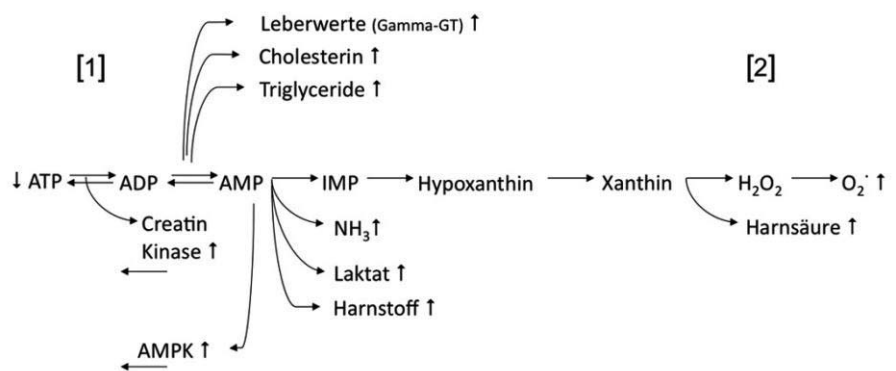
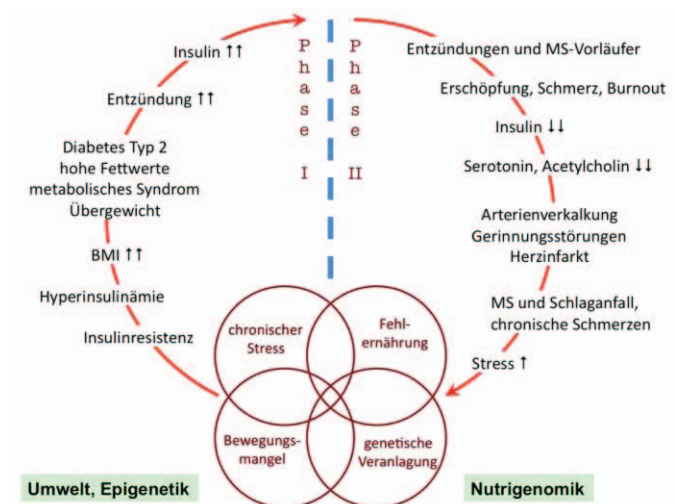


Abb. 4. Die Basisgleichung des zellulären Energiestoffwechsels.

von ADP zu ATP und die ATP-Spiegel sinken weiter.

Zusätzlicher oxidativer Stress stellt über veränderte Transkriptionsfaktoren-Aktivität die Weichen auf Entzündung und Schmerz. Hypoxie und Glykopenie heizen die Entzündungsmuster zusätzlich an. Energiemangel, Muskelschmerz und Muskelschwäche leiten bei vielen Patienten ein reduziertes Bewegungsverhalten ein. Die relative Immobilisation mit geringerer Zuckerverbrennung bei gleichzeitiger «Überfütterung» führt in die Eskalation der sogenannten Zivilisationskrankheiten Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ II usw. Im Rahmen der vordiabetischen Stoffwechselbedingungen des metabolischen Syndroms und schliesslich des Diabetes mellitus Typ II werden diverse Neuropathien und Polyneuropathien mit zusätzlichen Schmerzüberlagerungen ausgelöst (Abb. 3).

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

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

Die Quintessenz der Basisgleichung (Abb. 4) des zellulären Energiestoffwechsels lautet dabei: Je besser die intrazelluläre Glucose- und Energieverfügbarkeit (Formel 1), desto weniger oxidativer Stress mit den schädigenden freien Radikalen (Formel 2).

Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) fungiert als zellulärer Energiesensor und Taktgeber im circadianen Rhythmus. Als Notstromaggregat springt sie dann ein, wenn die Energiegleichung nach rechts (in Richtung Formel 2) abzurutschen droht [5]. Die Creatin-Kinase arbeitet ebenfalls im Sinne eines Energie-Recyclers.

Schon frühe Belastungen des Energiestoffwechsels mit relativer Insulinresistenz (mit der Tendenz der Gleichung nach rechts) führen zu erhöhtem Harnstoff, Übersäuerung (Laktat), zellschädigendem Ammoniak (NH₃) und erhöhter Harnsäure (Gicht). Stressbelastungen und Verschiebungen der Gleichung führen schon früh zur Erhöhung der Fettwerte (Triglyceride und Cholesterin) und einzelner Leberwerte.

Diese Werte – richtig verstanden als Frühsymptome – sollten Anlass geben, den Energiestoffwechsel mit

geeigneten Massnahmen zu stützen (und in der Gleichung in Richtung links zu schieben). Es erscheint als eine nichtkausale kurzfristige Strategie, isoliert Symptome und einzelne Werte zu bekämpfen.

Energiemangel (Formel 1) führt sodann in die schädigende Kaskade irreversibler, ungehemmter freier Radikale (Formel 2), die Zellmembranen, Bindestellen, Enzyme und selbst die Erbsubstanz nachhaltig schädigen.

Zuckerüberfrachtungen mit Hyperglykämien und Hyperinsulinämien führen zu Insulinresistenz (Abb. 5). Diese Energiehaushaltsstörung ist nicht nur mit kurzfristigem Energiemangel verbunden, sondern führt zu tiefgreifenden Veränderungen der Gen-Transkription (via IRS 1–6) und zur Aktivierung von schwer krankmachenden Entzündungsgenen (SGK1 usw.) und Entzündungsbotenstoffen.

Neurotransmitter, Hormone und Schmerzbotenstoffe

Wenn die Glucoseaufnahme in das Zellinnere dysreguliert ist, im Zellinneren Glucosemangel herrscht und

der Blutzuckerspiegel anzusteigen droht, springen zentrale Steuerungs- und Kontrollinstanzen im Gehirn an. Insbesondere die Gleichgewichtssysteme im Hypothalamus spielen eine sehr wichtige Rolle. Nachdem zentrale Glucosemessfühler im Hypothalamus den steigenden Glucosespiegel erkennen, führt das zur erhöhten Produktion von Insulin, um den Zucker doch noch in das Zellinnere zu bringen. Diese Hyperinsulinämie kann die Stoffwechsellengpässe mit Glukopenie im Inneren der Muskelzelle und der Hyperglykämie im System recht lange kompensieren – jedoch zu einem hohen Preis. Die Glucose-Transporter im Gehirn verlieren ihre Synchronisierung und es entwickelt sich eine zentrale Insulinresistenz [6]. Dies verschärft den Verlust der Insulinempfindlichkeit der Insulinrezeptoren und damit auch die Insulinresistenz.

Zudem entsteht eine zentrale Leptinresistenz. Leptine regulieren das Appetit- und Essverhalten sowie das Hunger- und Sättigungsgefühl. Da Leptin von den zu Hormondrüsen umgewandelten Fettzellen vermehrt ausgeschüttet wird, reagieren die Messfühler zentral mit Sensitivitätsverlust und Resistenz.

Entgleistes Insulin, Insulinresistenz und Leptinresistenz führen weiterhin zu zentralen Serotonin-Stoffwechselstörungen. Unter zentralen Insulinresistenz-Bedingungen wird zum einen die Serotoninsynthese gedrosselt. Zum anderen verlieren die Serotonintransporter und -rezeptoren ihre Sensibilität. Tatsächlich sinken die Wirkspiegel und die Wirkung des verbleibenden Serotonins miteinander ab.

Serotonin kann schmerzhemmende, angstlösende, antidepressive, entspannende, schlaffördernde und appetitregulierende Wirkungen entfalten. Über die Aktivierung der Beruhigungssysteme und seine Schrittmacherrolle in der Synthese zu Melatonin stützt es den circadianen Rhythmus. Hohe Insulinspiegel abends und nachts hemmen die Synthese von Wachstumshormonen ge-

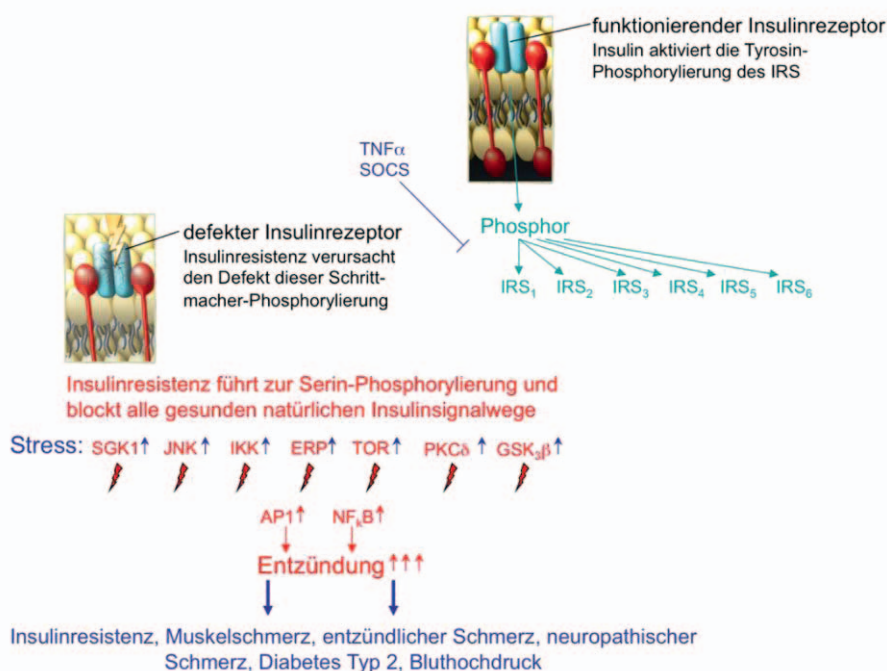


Abb. 5. Zuckerüberfrachtungen führen zu Insulinresistenz und Entzündung.

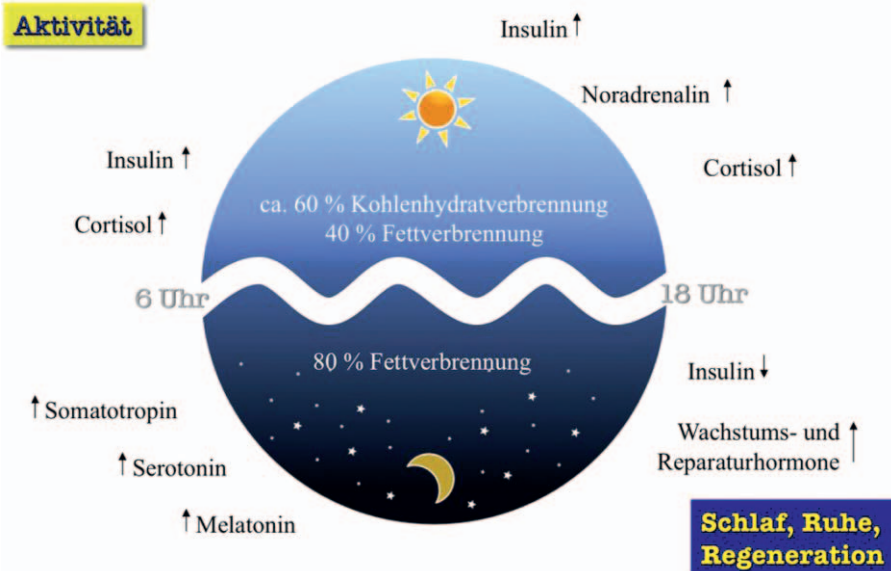


Abb. 6. Wirkung der Neurotransmitter, Hormone und Schmerzbotenstoffe.

nauso wie die Synthese von Serotonin und Melatonin (Abb. 6).

Stoffwechselstress und präinflammatorisches Gewebe mit erhöhten Spiegeln von U6, TNF2, CRP und IFN γ führen zu einer reduzierten Synthese von Tryptophan zu Serotonin. Häufig sind die wichtigen Koenzyme Magnesium und Vitamin B6 zu niedrig und IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase)-Enzyme, die Tryptophan verstärkt falsch in Kynurenin abbauen, erhöht. Serotonin- und Melatoninmangel bewirken zusätzlich Hunger und Fressattacken. Melatonin fehlt gleichzeitig als körpereigenes antioxidatives Schutzsystem.

Im Energiemangel des Organismus führt die reduzierte ATP-Verfügbarkeit zur verminderten Synthese der Neurotransmitter Acetylcholin, Glycin und GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) [7, 8].

Die verminderten Aktivitäten dieser erregungshemmenden Neurotransmitter führen in Zuständen der Übererregung zu psychovegetativen Dysfunktionen und begünstigen alle Formen von Schmerzzuständen. Die Vergesellschaftung von Hyperinsulinämie, Leptinresistenz, Serotoninmangel und reduziertem GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Wachstumshormon bringt weitere zentrale

Neuropeptid-Mitspieler des Hypothalamus in Schieflage.

Im Besonderen Neuropeptid γ , Substanz P, Galanin und Cholezystokinin (CCK) werden – aus dem Lot geraten – als Schmerzbotenstoffe aktiv. In der physiologischen Homöostase ist Substanz P normalerweise im Dienste der Immunantwort, NP γ für neuroregenerative Aktivitäten, Galanin als Regulator spinaler Schaltkreise und CCK für die viszerale interozeptive Homöostase zuständig. Erst die Entgleisung ihrer relativen Gleichgewichte macht sie zu Schmerzbotenstoffen [9].

Die Kombination dieser Dysregulationen verschärft die metabolische Stoffwechselstörung häufig in Richtung Adipositas, Entzündung und Diabetes mellitus Typ II [10].

Belastungen des autonomen Nervensystems unter metabolischem Stoffsstoffwechsel

Psychischer und körperlicher Stress sowie Ernährungsstress belasten die Balance des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Stress-assoziierte Überaktivitäten des Sympathikus führen zur Ausschüttung von Entzündungszytokinen,

die weitere metabolische Schieflagen induzieren [11].

An erster Stelle steht hier wieder die Insulinresistenz. Die kompensatorische Hyperinsulinämie bringt das Nervus-vagus-System, das die Insulinsekretion normalerweise koordiniert, unter diesen Bedingungen in Parallelaktivitätsstress: Sympathikus und Parasympathikus verlieren ihre wechselseitigen Unterstützungs- und Ruhephasen und laufen gegeneinander auf. In der Summe reduzieren sich regenerative Aktivitäten des parasympathischen Nervensystems. Ein Überwiegen des Sympathikus korreliert darüber hinaus mit erhöhten Cortisolausschüttungsmustern. Entzündungszytokine, Hyperinsulinämie sowie reduzierte parasympathische Hemmungen bahnen von dieser Seite den Weg in Schmerzsyndrome.

Homöostase, Interozeption und Schmerz

Es gibt sehr viele Hinweise, die zeigen, dass Schmerz ein Ausdruck einer Homöostasestörung ist. Die klassischen Schmerzrezeptoren und die klassischen Schmerzbahnen sind nicht nur auf Schmerz zu reduzieren, sondern dienen der Interozeption und der Homöostase [12–15].

Im metabolischen Syndrom ist vor diesem Hintergrund der Nervus hepaticus als Ast des Nervus vagus und seine zentrale Verschaltung von eindrucklicher Bedeutung. Homöostaseverluste und Stoffwechselstress in der Leber führen über die dysfunktionale Aktivierung des Nervus hepaticus zur Hemmung des linken Vagusastes und zur überwiegenden Transmission des rechten Vagusverschaltungssystems. Der linke Vagusast aktiviert die Areale des linken insulären Kortex. Dieser steht im Dienste von Energiegleichgewicht, Organbalance und psychoemotionaler Stabilität. Diese Areale aktivieren die weitsichtige Kontrollinstanz

des linken präfrontalen Kortex. Präfrontale Kortextareale links können schmerzhemmende, schmerzverarbeitende, schmerzmodulierende und schmerzregulierende Aktivierungen entfalten.

Die Stoffwechselaktivierung des rechten Vagusastes führt über asymmetrische Aktivierungsmuster des rechten insulären Kortex zur Verschaltung viszeraler Dysbalance und über rechte präfrontale Aktivitäten zu einem Überwiegen von Rückzugsverhalten, emotionaler Dysbalance und vermehrtem Schmerzempfinden.

Die engen Synchronisierungen zwischen insulärem und cingulärem Kortex verstärken rechtshemisphärische Bahnungen in körperliche und seelische Schmerzempfindungen. Stoffwechsellentgleisungen als Homöostasestörung sind so auf verschiedenen Ebenen schmerzhaft.

Ernährung

Die wissenschaftliche Datenlage ist klar. Eine sehr grosse Zahl exzellenter Untersuchungen und Studien zeigt: Die Reduktion «schlechter», kurzkettiger Kohlenhydrate (Brot, Pizza, Zucker, Kartoffeln, Süssigkeiten), der Verzehr langkettiger gesunder Kohlenhydrate (Gemüse, Hülsenfrüchte), die Zufuhr wertvoller Eiweisse und Fette in Biofleisch, Fisch, Bioeiern, Ziegen- und Schafskäse sowie die Akzentuierung auf glucose- und fructosearme Früchte wie Beeren, Papaya, Rhabarber, Grapefruit, Ananas, Aprikosen, Pfirsich und Kokoswasser helfen präventiv und gesundheitlich entscheidend weiter. Vor allem der Verzicht auf kurzkettige Kohlenhydrate abends bietet weitreichende Regulationsmöglichkeiten [16–19].

Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Insulinresistenzverhältnisse sind mittels Ernährungsumstellung reversibel. Die Insulin-Trennkost nach Pape erweist sich als hilfreich und gut umsetzbar [20, 21]. Viele andere Autoren und Forschungsgruppen be-

schreiben dabei dieselben Prinzipien [16, 17, 20, 22–26].

Das Fazit und die Aufforderung lauten: Mehr Protein, gesunde Fette sowie gesunde Kohlenhydrate und weg mit schlechten Fetten und schlechten Kohlenhydraten.

Das insulinunabhängige Ersatzkohlenhydrat D(+)-Galactose bietet dabei eine praktikable Möglichkeit, die Abhängigkeit von Süsseem und die Stoffwechselsucht zu überwinden. Gegebenenfalls kann die Supplementierung mit körpereigenen antioxidativen Schutzsystemen wie Vitamin E, Vitamin C, Vitamin B oder Alpha-Liponsäure die Ernährungsumstellung effektiver stützen. Unter der wiederhergestellten Balance des Stoffwechsels eröffnet sich eine Basis für tiefgreifendere, schnellere und nachhaltigere physiotherapeutische, osteopathische, manualtherapeutische oder myoreflextherapeutische Verfahren [20].

Literatur

- 1 Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, et al.: The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004;292:2237–2242.
- 2 Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–867.
- 3 Nathan C, Ding A: SnapShot: Reactive Oxygen Intermediates (ROI). *Cell* 2010;140:951–951.e2.
- 4 Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I: Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004;207:3221–3231.
- 5 Mullington J, Hermann D, Holsboer F, Pollmacher T: Age-dependent suppression of nocturnal growth hormone levels during sleep deprivation. *Neuroendocrinology* 1996; 64:233–241.
- 6 McEwen B: Endocrine effects on the brain and their relationship to behaviour; in Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (ed): *Basic Neurochemistry*. Amsterdam, Elsevier, 2006, pp 843–858.
- 7 Hoyer S, Frölich L, Sandbrink R: Molekulare Medizin der Alzheimer-Krankheit; in Ganten D, Ruckpaul K (ed): *Handbuch der molekularen Medizin*. Band 5: Erkrankungen des Zentralnervensystems. Berlin, Springer, 1999, pp 195–225.
- 8 Friedrich MJ: Insulin effects weigh heavy on the brain. *JAMA* 2006;296:1717–1718.
- 9 Mosetter K, Mosetter R: Schmerzen heilen mit der KiD-Methode. *Der achtsame Umgang mit dem eigenen Körper*. Düsseldorf, Patmos, 2008.
- 10 Peters A, Pellerin L, Dallman MF, et al.: Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2007;81:61–88.
- 11 Mann JJ, Currier D, Quiroz JA, Manji HK: Neurobiology of severe mood and anxiety; in Siegel GJ, Albers RW, Scott TB, Price DL (ed): *Basic Neurochemistry*. Amsterdam, Elsevier, 2006, pp 887–910.
- 12 Craig AD: How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:59–70.
- 13 Craig AD: A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003;26:303–307.
- 14 Craig AD: Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:500–505.
- 15 Mosetter K, Mosetter R: *Myoreflextherapie – Band 2. Regulation für Körper, Erleben und Gehirn*. Konstanz, Vesalius, 2010.
- 16 Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–241.
- 17 Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB: The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–1313.
- 18 Seebauer W: Krebs, Diabetes und Ernährung – Ergebnisse der EPIC-Studie. Teil 2 der Zusammenfassung des WCRF-Reports und der EPIC-Studie. *Komplement Integr Med* 2009;50:2–10.
- 19 Seebauer W: Evidenzbasierte Empfehlungen zur Ernährungsberatung. Teil 1 der Zusammenfassung des WCRF-Reports. *Komplement Integr Med* 2009;50:21–25.
- 20 Mosetter K, Pape D, Cavellius A: *Die 4 Kräfte der Selbstheilung*. München, Gräfe & Unzer, 2012.
- 21 Pape D, Schwarz R, Trunz-Carlisi E, Gillessen H: *Schlank im Schlaf: Die revolutionäre Formel: So nutzen Sie Ihre Bio-Uhr zum Abnehmen*. München, Gräfe & Unzer, 2007.
- 22 Paul S: *Paläopower: Das Wissen der Evolution nutzen für Ernährung, Gesundheit und Genuss*. München, CH Beck, 2012.
- 23 Worm N: *Glücklich und schlank. Die LO-GI-Methode in Theorie und Praxis*. Lünen, Systemed, 2003.
- 24 Westman EC, Yancy WS, Haub MD, Volek JS: Insulin resistance from a low carbohydrate, high fat diet perspective. *Metab Syndr Relat Disord* 2005;3:14–18.
- 25 Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR: The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:36.
- 26 Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Floel A: Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1255–1260.