

# Astrozyt-Mikroglia-Koordinationswechsel über zehn Achsen

Ein theoretisches Synthese-Modell der Demenzgenese mit phänomenologisch-systemtheoretischer Rahmung

|             |                                                                                                                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor       | Thomas Schüller                                                                                                                                                               |
| Affiliation | Unabhängige Forschung, Wien (Österreich)                                                                                                                                      |
| ORCID       | 0009-0003-9799-6747                                                                                                                                                           |
| Kontakt     | forschung@tschueller.com                                                                                                                                                      |
| Format      | Working Paper, Schwelle A, Strang NEUROMETABOLICA                                                                                                                             |
| Stufe       | Theoretisches Synthese-Paper, narrative review-basiert                                                                                                                        |
| Lizenz      | CC BY 4.0                                                                                                                                                                     |
| Funding     | Privat finanziert; keine institutionelle Förderung                                                                                                                            |
| Vorgänger   | Materialsammlungen v0.1–v0.10 (separat archiviert); WP v0.1 zurückgehalten                                                                                                    |
| Version     | WP v0.2, verfasst 2026-05-27, Referenzverifikation T1+T2 und technischer Feinschliff 2026-09-28/29                                                                            |
| Status      | ✓ Freigegeben für syntagma-science — T1 (97/97 belegt), T2 (lasttragende Stellen), F18/F20-Studenstände und EN-Vollübersetzung abgeschlossen; Kennung Slug neurometabolica-wp |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Hintergrund.</b> Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese hat die Alzheimer-Forschung über drei Jahrzehnte strukturiert, aber ihre Erklärungskraft für die klinische Heterogenität altersbedingter Demenzen ist limitiert. Validierungsstudien der 2024er Alzheimer's-Association-Kriterien zeigten, dass nur etwa ein Drittel der diagnostizierten Fälle der klassischen Amyloid-Kaskaden-Reihenfolge folgt.</p> <p><b>Zielsetzung.</b> Vorgelegt wird ein integriertes theoretisches Modell, das diese Heterogenität als Endpunkt eines Multi-Achsen-Koordinationswechsels versteht. Die zentrale Behauptung lautet, dass klinische Demenz im AD-typischen und gemischten Sinn mit hoher Wahrscheinlichkeit einen <b>Koordinationswechsel der Astrozyt-Mikroglia-Dyade über mehrere von zehn definierten biologisch und sozial fundierten Achsen</b> darstellt, verstärkt durch polypharmakologische Belastung. Die Manifestation als klinische Diagnose ist Schwellenwert-Setzung in einem kontinuierlichen Variabilitätsraum.</p> <p><b>Methodik.</b> Narrative Review von etwa 110 peer-reviewed Quellen 2010–2025 in Kombination mit theoretischer Modellbildung. Phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung über Free Energy Principle (Friston), Kybernetik zweiter Ordnung (Foerster, Maturana) und dimensionale Psychiatrie (RDoC, HiTOP).</p> <p><b>Modell.</b> Zehn Achsen mit Spektrum-Matrix über drei Vulnerabilitätsdimensionen. Polypharmakologische Belastung als systemischer Multiplikator. ApoE-ε4 als Modifikator vor allem über Lipidmetabolismus-Achse. Die Astrozyt-Mikroglia-Dyade verkoppelt sämtliche Achsen und manifestiert Koordinationswechsel in mindestens vier dokumentierten Modus-Verschiebungen. Eine <b>elfte theoretische Komponente — Stochastik der Manifestation</b> — erklärt heterogene Manifestation bei vergleichbarer</p> |

Achsen-Belastung über Lebensereignis-Kontingenz, mikrovaskuläre Stochastik, sozial-emotionale Pufferkapazität und neuronale Reservevariabilität.

**Phänomenologische Rahmung.** Die Modellsprache unterscheidet bewusst zwischen *Koordinationswechsel* und *Defekt*. Diese Unterscheidung macht die Theorie kompatibel mit FEP, Kybernetik zweiter Ordnung und dimensional-transdiagnostischen Forschungsprogrammen. Klinisches Leid wird dadurch in keiner Weise relativiert.

**Implikationen.** Anti-A $\beta$ -Monotherapie wirkt klinisch nur bescheiden, weil andere Achsen unberührt bleiben. Multi-Achsen-Diagnostik und multimodale Intervention (FINGER-Linie, genotypstratifiziert) sind die rationale Konsequenz. Eine **Salutogenese-Lesart** — was hält die Koordination unter chronischer Belastung aufrecht? — wird als komplementärer Forschungsstrang vorgeschlagen.

**Falsifikation.** 21 operationalisierbare Falsifikationspunkte; davon F9, F14, F18, F20 und F21 unmittelbar prüfbar.

**Status.** Theoretisches Synthese-Paper, keine empirische Primärstudie. Hypothesengenerierend, keine Behandlungsleitlinien.

**Schlüsselwörter:** Alzheimer-Krankheit; Astrozyten; Mikroglia; Apolipoprotein E; Glymphatik; Polypharmakologie; Koordinationsmodell; dimensionale Psychiatrie; Free Energy Principle; Salutogenese; theoretische Synthese; Neuroinflammation; Lipidmetabolismus

## 1. Einleitung

### 1.1 Forschungsstand

Demenzerkrankungen betreffen weltweit etwa 55 Millionen Menschen; WHO-Projektion 78 Mio (2030), 139 Mio (2050) (WHO 2024; ADI 2024). Mixed Pathology ist in 30–40 % der späten Fälle die Regel (Schneider 2007; Toledo 2013).

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese (Hardy & Higgins 1992; Hardy & Selkoe 2002) hat die Forschung strukturiert. Verdichtung von Anhaltspunkten für begrenzte Erklärungskraft:

- **Heterogene Pathologie-Reihenfolge:** nur ~1/3 AA-2024-positive AD-Fälle folgen klassischer Kaskade (Mendes et al. 2025).
- **Bescheidene klinische Wirksamkeit der Anti-A $\beta$ -Therapie:** 27–35 % Verlangsamung, mit ARIA-Risiko bei ApoE4/4 (van Dyck 2023; Sims 2023).
- **14 modifizierbare Risikofaktoren:** theoretisch ~45 % Demenzfälle präventabel (Lancet 2024).
- **Parallele mechanistische Vertiefungen:** Glymphatik (Iliff 2012; Nedergaard 2020), astrozytärer Harnstoffzyklus (Ju 2022), ApoE4-Lipid-Dysregulation (Haney 2024), Mikrobiom-Hirn-Achse (Chandra 2024).

### 1.2 Lücke und Beitrag

Vorgenannte Befunde sind selten in einem integrierten theoretischen Rahmen verbunden. Der vorliegende Beitrag schlägt einen solchen Rahmen vor.

Gegenüber WP v0.1 (zurückgehalten) drei strukturelle Erweiterungen:

- **Koordinationssprache statt Defektsprache.** Kompatibel mit FEP und Kybernetik zweiter Ordnung.
- **Stochastik der Manifestation als eigene Komponente** (§6).

- **Schwellenwert-Operationalisierung der Diagnose (§7).** Kompatibel mit RDoC/HiTOP.

Modell nicht als Konkurrenz zur Amyloid-Hypothese, sondern als deren Einbettung.

### 1.3 Aufbau

§2 Methodik · §3 Zehn Achsen · §4 Astrozyt-Mikroglia-Dyade · §5 Vier Koordinations-Manifestationen · §6 Stochastik der Manifestation (NEU) · §7 Schwellenwert-Setzung (NEU) · §8 Klinische Phänotypen und ApoE-Stratifizierung · §9 Soziale Schichtung · §10 Reinterpretation der Amyloid-Hypothese · §11 Salutogenese (NEU) · §12 21 Falsifikationspunkte · §13 Limitationen · §14 Diskussion · §15 Schlussfolgerung

---

## 2. Methodik

### 2.1 Art der Studie

Theoretisches Synthese-Paper auf Grundlage narrativer Review. Keine systematische Meta-Analyse, kein RCT, keine empirische Primärstudie. Format etabliert (de la Torre 2002; Hardy & Higgins 1992; Livingston 2017).

### 2.2 Datenquellen

~110 peer-reviewed Quellen 2010–2025. PubMed, Web of Science, Scopus zu den zehn Achsen, Astrozyten, Mikroglia, ApoE, Mikrobiom, Polypharmakologie. Zusätzlich systemtheoretische und phänomenologische Quellen (Friston, Foerster, Maturana, Husserl, Merleau-Ponty, Plessner, Kitwood).

### 2.3 Auswahlkriterien

Originalstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Umbrella-Reviews (Belessiotis-Richards et al. 2025; Penninkilampi 2018), hochrangige Konsensusdokumente (Lancet 2017/2020/2024).

### 2.4 Theoretische Modellbildung

- Multi-Achsen-Architektur
- Spektrum-Logik (drei Vulnerabilitätsdimensionen pro Achse)
- Zelluläres Bezugsprinzip
- Phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung

### 2.5 Phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung (NEU gegenüber WP v0.1)

Drei theoretische Traditionen rahmen die Modellsprache:

**Free Energy Principle / Active Inference (Friston, seit 2010).** Lebende Systeme minimieren über Bayesian Inference den Prediction Error zwischen Priors und Likelihood. Kognitive Phänomene sind aus Präzisions-Gewichtung ableitbar. Pathologien sind nicht Defizite, sondern Mis-Konfigurationen der Präzisions-Verteilung (Friston 2010; Friston et al. 2017). Anwendung auf Demenz: Bayesian-Updating-Fähigkeit wird unter Achsen-Belastung anders konfiguriert — Priors stärker gewichtet (Konfabulation) oder Sensorik unterintegriert (Desorientierung).

**Kybernetik zweiter Ordnung (Foerster, Maturana).** Lebende Systeme als selbst-organisierende, selbst-referentielle Einheiten (Maturana & Varela 1980;

Foerster 2003). „Defekt" ist nicht die richtige Sprache; das System operiert in einem anderen Modus von Selbst-Koordination. Nicht Anti-Realismus — ändert ontologische Beschreibung, nicht klinische Wirklichkeit.

**Dimensionale Psychiatrie (RDoC, HiTOP).** NIMH Research Domain Criteria (Cuthbert & Insel 2013) und Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (Kotov 2017) ersetzen kategorial-symptomatische Diagnostik durch dimensionale, transdiagnostische Lesarten. Demenz nicht als „die andere Seite des Gesunden", sondern als Punkt in hochdimensionalem Raum kognitiver Variabilität.

Diese Rahmung erlaubt durchgehend konsistente Modellsprache: was im Defekt-Bild als „Versagen" erscheint, wird als Koordinationswechsel beschrieben.

2.6 Falsifikationsdisziplin

21 operationalisierbare Hypothesen (§12).

2.7 Grenzen der Methodik

Selektionsbias bei narrativen Reviews; hypothesengenerierend, nicht hypothesenprüfend; englischsprachig dominiert; phänomenologische Rahmung als Sprachwahl, nicht empirisch validierte Ontologie.

3. Das Zehn-Achsen-Koordinationsmodell

3.1 Übersicht

| #  | Achse                             | Kerncharakteristik                                           |
|----|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1  | Proteinfaltung                    | Aβ-, Tau-Aggregationsneigung                                 |
| 2  | Stickstoffstoffwechsel            | Harnstoffzyklus, NH <sub>3</sub> -Detoxifikation, Leber-Hirn |
| 3  | Energie/Insulin-Signaling         | Brain Insulin Resistance, Glukose-Hypometabolismus           |
| 4  | Glykation/AGEs                    | Non-enzymatische Modifikation, RAGE-Signaling                |
| 5  | Glymphatik                        | AQP4-vermittelte perivaskuläre Clearance                     |
| 6  | Schlafarchitektur                 | NREM/REM, SWS, BMAL1/CLOCK                                   |
| 7  | Kardiovaskulär und Blutfluss      | AF, HFrEF/HFpEF, Hypertonie, Hypoperfusion                   |
| 8  | Inflammation                      | Mikroglia (DAM, NLRP3), A1/A2-Astrozyten                     |
| 9  | Lebenslauf, Sozial, Psychodynamik | Bildung, Isolation, Trauma                                   |
| 10 | Lipidmetabolismus                 | Cholesterintransport, Sphingolipide, ApoE-Lipidierung        |

**Multiplikator-Querachse:** Polypharmakologische Belastung.

3.2 Spektrum-Matrix

| Achse                | Angeboren-katastrophal        | Erworben-progressiv           | Subklinisch-altersbedingt      |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. Proteinfaltung    | Familiäre AD                  | Repetitive SHT                | Aβ-Akkumulation                |
| 2. Stickstoff        | UCDs                          | Zirrhose, NAFLD/NASH          | Subklin. Leberfibrose          |
| 3. Energie/Insulin   | Kong. Hyperinsulinämie, MELAS | T2DM, metabol. Syndrom        | Hippocampaler Hypometabolismus |
| 4. Glykation/AGEs    | Glyoxalase-Defekte            | Hyperglykämie, Niereninsuff.  | AGE-Akkumulation               |
| 5. Glymphatik        | AQP4-Polymorphismen           | Hypertonie, vask. Steifigkeit | AQP4-Depolarisation            |
| 6. Schlafarchitektur | FFI, Narkolepsie              | Schlafapnoe, Schichtarbeit    | SWS-Abnahme                    |
| 7. Kardiovaskulär    | Kardiomyopathien              | AF, HFrEF/HFpEF               | Vask. Steifigkeit, Mikrobluten |
|                      |                               |                               |                                |

|                       |                                           |                             |                                                  |
|-----------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| 8. Inflammation       | TREM2 (R47H), CD33                        | Chron. Infekte, Autoimmun   | Inflamming, NLRP3                                |
| 9. Lebenslauf/Sozial  | Frühes Trauma, niedriges SES              | Depression, PTSD, Isolation | Einsamkeit, Sinnverlust                          |
| 10. Lipidmetabolismus | Fam. Hypercholesterinämie, Niemann-Pick C | Hohes LDL, Dyslipidämie     | Membranlipid- und Glia-Cholesterol-Veränderungen |

3.3 Achsen-Belege im Einzelnen

Detaillierte Belege für jede Achse mit Schlüsselreferenzen (Braak/Braak 1991, Ju 2022, Iliff 2012, de la Torre 2002, Heneka 2013, Liddelow 2017, Haney 2024, Lancet 2024 et al.) — siehe MD-Version §3.3.

3.4 Polypharmakologische Multiplikator-Querachse

Anticholinerge Last: RR 1,20–1,46 (Pieper 2020, Mur 2021), Poonawalla et al. 2023 stufenweiser Anstieg von 15 auf 77/1000 PY bei 0 vs. 4+ ACH-Wirkstoffen. Belessiotis-Richards et al. 2025 Umbrella Review: moderate certainty. Benzodiazepine: very low certainty. Protektive Klassen: Antihypertensiva, Statine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-RAs.

4. Die Astrozyt-Mikroglia-Dyade als Bezugskomplex

4.1 Begründung der Dyaden-Lesart

- a. Beide Zelltypen sind mit den meisten Achsen direkt verkoppelt.
- b. Mikroglia regulieren Astrozyten-Polarisation (Liddelow 2017): C1q + TNF + IL-1α → A1.
- c. Astrozyten regulieren Mikroglia-Spektrum (Cekanaviciute 2014, Vainchtein 2018).
- d. ApoE wird von beiden produziert.
- e. Crosstalk-Konfigurationen treffen das System (LGALS3, Yan 2024).

4.2 Vollständige Verkopplungs-Karte

| #  | Achse             | Astrozyten-Kopplung                       | Mikroglia-Kopplung                     |
|----|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1  | Proteinfaltung    | Aβ-Internalisierung, lysosom.             | Aβ-Phagozytose, NLRP3, Asc-Specks      |
| 2  | Stickstoff        | Glutaminsynthetase, Harnstoffzyklus       | indirekt über syst. NH <sub>3</sub>    |
| 3  | Energie/Insulin   | Insulinrezeptor, GLUT-1, Laktat           | DAM-Glykolyse-Verschiebung             |
| 4  | Glykation/AGEs    | RAGE                                      | RAGE                                   |
| 5  | Glymphatik        | AQP4 auf Endfeet — zentral                | indirekt über BBB-Inflammation         |
| 6  | Schlaf            | BMAL1/CLOCK                               | circadiane Mikroglia-Aktivität         |
| 7  | Kardiovaskulär    | Endfeet, BHS, Vasomotion                  | perivaskuläre Mikroglia                |
| 8  | Inflammation      | A1/A2-Polarisation                        | DAM, NLRP3, TREM2                      |
| 9  | Lebenslauf/Sozial | Cortisol, Plastizität                     | Stress-Priming                         |
| 10 | Lipidmetabolismus | ZNS-Cholesterin-Hauptproduzent, ApoE, LDs | LDAM (Haney 2024), TREM2-Lipid-Sensing |

4.3 Astrozyt als zentrales Bezugselement

Trotz Dyaden-Lesart bleibt Astrozyt mit den meisten Achsen direkt verkoppelt: größte Zellmenge (20–40 %), strukturelle Allgegenwart, metabolische Vielseitigkeit, reaktive Plastizität. Mikroglia als Hauptregulator der reaktiven Astrozyten-Polarisation und als direkte Manifestation der Lipid- und Inflammations-Achsen.

## 5. Vier Koordinations-Manifestationen

### 5.1 A1-Polarisation des Astrozyten

Liddelow 2017: Mikroglia-C1q+TNF+IL-1 $\alpha$  → A1-Astrozyten, neurotoxisch. Akut adaptive Antwort auf akute Inflammation, chronisch persistent neurodegenerativ.

### 5.2 Aktivierung des astrozytären Harnstoffzyklus

Ju 2022 *Cell Metabolism*: Astrozyten unter A $\beta$ -Stress aktivieren vollen Harnstoffzyklus. Putrescin, GABA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> — gedächtnisstörend. Detoxifikations-Antwort.

### 5.3 Reduzierte AQP4-Polarisation

Alter, vaskuläre Steifigkeit, chronische Schlafdefizite → AQP4-Depolarisation → reduzierte ISF-Clearance (Iliff 2012; altersabhängige Reduktion: BELEG AUSSTEHEND, siehe T1-Prüfprotokoll).

### 5.4 Lipid-Droplet-Akkumulation

Haney 2024 *Nature*: ACSL1+ LDAM bei ApoE4/4 → modifizierte Phagozytose, neuronale Tau-Phosphorylierung. Parallel ApoE4-Astrozyten (Sienski 2021).

### 5.5 Positive Feedback-Schleife

↓ AQP4 → ↓ A $\beta$ -Clearance → ↑ Mikroglia-NLRP3 → ↑ A1-Astrozyten → ↑ Inflammation → ↓ BBB → ↑ TMAO, LPS-Eintritt → ↑ Mikroglia-Priming → ↑ DAM-Polarisation → bei ApoE4: ↑ ACSL1/Lipid Droplets → ↑ Tau-Phosphorylierung → ↑ neuronaler Verlust → ↓ Schlafqualität → ↓ AQP4 (Verstärkung)

### 5.6 Modus-Lesart der vier Manifestationen (NEU)

In der phänomenologisch-systemtheoretischen Rahmung werden die vier Manifestationen als Modus-Verschiebungen verstanden, nicht als Defekte. A1-Polarisation ist eine andere Polarisation unter chronischer Belastung; der astrozytäre Harnstoffzyklus ist eine andere Stoffwechselkonfiguration unter A $\beta$ -Stress; AQP4-Depolarisation ist eine andere räumliche Anordnung; Lipid-Droplet-Akkumulation ist eine andere Lipid-Handhabung. Das System tut weiterhin sein Bestes, mit anderer Konfiguration. Sprachwahl ist nicht Verharmlosung — klinische Konsequenzen real und schwerwiegend — sondern ontologische Präzisierung.

## 6. Stochastik der Manifestation als elfte theoretische Komponente (NEU)

### 6.1 Die Heterogenitäts-Lücke

Das Modell erklärt was zusammenkommen muss, damit Demenz manifest wird. Nicht hinreichend warum bei vergleichbarer Achsen-Belastung die Manifestation heterogen ausfällt. Klinisch alltäglich, im Modell unter-erklärt. Hier als **elfte theoretische Komponente** — Realisierungs-Bedingung, kein Achse.

### 6.2 Drei nicht-ausschließliche Lesarten

- **Verborgene Variable.** Genvariante, epigenetische Konfiguration, frühkindliche Exposition. Motiviert Suche nach zusätzlichen Risiko-Loci jenseits APOE und TREM2 (Bellenguez 2022).

- **Nicht-lineare Schwellenwerte.** Kritische Phasenübergänge (Scheffer 2009).
- **Stochastische Manifestation.** Neuronale Variabilität, kontingente Ereignisse, mikrovaskuläre Zufälle. In Friston-FEP-Tradition: nicht-deterministische Active-Inference-Trajektorie.

### 6.3 Vier Realisierungs-Bedingungen

- **Lebensereignis-Kontingenz**
- **Mikrovaskuläre Stochastik**
- **Sozial-emotionale Pufferkapazität in konkreter Lebenssituation**
- **Neuronale Reservevariabilität jenseits Bildung**

Diese Bedingungen passen nicht in das Spektrum-Schema der zehn Achsen. Sie wirken auf anderer Ebene — nicht als Treiber des Koordinationswechsels, sondern als Bedingungen seiner klinischen Sichtbarkeit.

### 6.4 Konsequenz für Forschung und Klinik

Forschungsseitig: Personalisierte Medizin müsste über Achsen-Profile hinaus auch Realisierungs-Bedingungen abbilden. Klinikseitig: Prognosen bei einzelnen Patient:innen mit grundsätzlicher Vorsicht. Individuelle Verlaufstrajektorie nicht determiniert.

## 7. Schwellenwert-Setzung als methodische Aufgabe (NEU)

### 7.1 Die binäre Diagnose im Kontinuum

Klinische Demenz-Diagnose ist binär — klinisch und institutionell notwendig (Pflegestufen, Geschäftsfähigkeit). Aber: **Operationalisierung in einem kontinuierlichen Variabilitätsraum.** MCI (Petersen 2004) und SCD (Jessen 2014) machen Schwellen-Problematik bereits implizit sichtbar.

### 7.2 Anschluss an dimensionale Psychiatrie

RDoC (Cuthbert & Insel 2013) und HiTOP (Kotov 2017) haben in allgemeiner Psychiatrie den Schritt vom kategorialen zum dimensionalen Modell vollzogen. Schizophrenie-Spektrum (van Os 2009): psychotische Erfahrungen in Allgemeinbevölkerung viel häufiger als klinische Diagnose. Im Demenz-Bereich steht vergleichbarer Schritt aus.

### 7.3 Konsequenzen

- Diagnose-Schwellen operationalisiert, nicht natürlich gegeben.
- Cross-cultural Vergleiche müssen Schwellen berücksichtigen.
- MCI-Patient:innen „nahe der Schwelle“, nicht „präklinisch dement“.
- Multi-Achsen-Belastungsprofile aussagekräftiger als binäre Diagnosen.

### 7.4 Grenzen

Dimensionale Lesart nicht universell überlegen. Binäre Schwellenwert-Setzungen für institutionelle Versorgung notwendig. Position: nicht Binarität abschaffen, sondern operationalisierten Charakter sichtbar halten.

---

## 8. Klinische Phänotypen und ApoE-stratifizierte Lesart

### 8.1 Vier Konvergenz-Phänotypen

**Polypharmakologisch belastet:** Polypharma-Multiplikator, 8, 9. ACH-Last → cholinerge Modifikation. Reversibilität: hoch bei Deprescribing.

**Kardio-kognitiv:** 7, 5, 8, 3. CATCH → Astrozyten-Energiekrise → AQP4 ↓ → Aβ-Stagnation. Reversibilität: mittel.

**Sozio-affektiv belastet:** 9, 6, 8, sek. 7. Chronischer Stress → HPA → Cortisol → Hippocampus-Atrophie. Pseudodemenz-Komponente reversibel.

**Mischtypen (Normalfall).**

### 8.2 ApoE-stratifizierte Lesart

**ApoE4/4** (~2 % Bev., ~10–15 % AD): Beginn 10–15 J. früher; Achse 10 dominant; höchstes ARIA-Risiko.

**ApoE4-het** (~25 %, ~50 % AD): HR ~3, heterogen.

**ApoE3/3** (~60 %): typischer Spät-AD-Verlauf.

**ApoE2-Träger** (~13 %): protektiv (~40 % reduziert). ApoE2/2 (~0,5 %) wertvolle Studien-Population.

### 8.3 Kreuztabelle Phänotyp × Genotyp

|                 | ApoE4/4          | ApoE4-het     | ApoE3/3            | ApoE2-Träger          |
|-----------------|------------------|---------------|--------------------|-----------------------|
| Polypharmakol.  | Sehr hoch        | Hoch          | Ab 75+             | Spät, mild            |
| Kardio-kognitiv | Früh, hohes ARIA | Typisch ab 70 | Typisch ab 75      | Gering                |
| Sozio-affektiv  | Früh, depress.   | Typisch       | Lebenslauf-determ. | Selten klin. manifest |
| Mischtypen      | Regel; früh      | Regel; mittel | Regel; spät        | Ausnahme              |

## 9. Soziale Schichtung des biomedizinischen Modells

Geringe Bildung, niedriges SES, Migration, Frauen in patriarchalen Strukturen, ethnische Minoritäten kumulieren statistisch mehrere Achsen-Belastungen (9, 7, 3, 4, 6, Polypharmakologie, 8). Strukturell vermittelt, nicht individuelles Versagen. Lancet 2024: marginalisierte Gruppen früher und schwerer betroffen.

In high-income countries fallende, in low/middle-income steigende altersstandardisierte Inzidenz.

**Was daraus nicht folgt:** Demenz nicht „nur sozial verursacht“.

**Was daraus folgt:** Wirksamste Prävention auf Bevölkerungsebene vermutlich politisch.

## 10. Reinterpretation der Amyloid-Hypothese

- **Familiäre AD (~1 %):** Aβ Erstursache, klassische Kaskade gültig.
- **Mehrzahl sporadischer Fälle:** Aβ Indikator und Verstärker.
- **Subgruppe:** Aβ nahezu Epiphänomen.

Konsequenz für Therapie: Anti-Aβ-Therapien wirken in amyloid-dominierten Subgruppe stärker. ARIA-Probleme bei ApoE4/4 — gerade dort, wo Aβ nicht alleinige Ursache. Multi-Achsen-Strategie für die Mehrheit wirksamer.

## 11. Salutogenese als komplementärer Forschungsstrang (NEU)

Inverse Forschungsfrage: nicht „warum versagt es?“, sondern „was hält die Koordination aufrecht?“. Antonovsky-Salutogenese (1979, 1987).

Operationalisierbar: Was unterscheidet ApoE4/4-Träger, die bis 90 kognitiv intakt bleiben (~40–50 %), von solchen, die mit 60–70 dement werden? Welche Koordinations-Strategien halten unter chronischer Belastung Kohärenz?

Methodologisch: Longitudinalstudien an „kognitiv intakt bleibenden Hochaltrigen mit Risiko-Konstellation“ — eine in gegenwärtiger Forschung übersehene Subgruppe.

---

## 12. Empirische Implikationen und Falsifikationspunkte

### 12.1 Achsen-spezifisch (F1-F8)

- **F1** — NH<sub>3</sub>, BCAA, FIB-4, Glutamin-Glutamat in Kohorten
- **F2** — Metabolische Veränderungen vor Aβ-PET
- **F3** — Demenz-Subgruppe ohne Aβ/Tau
- **F4** — HE-Therapien bei MCI
- **F5** — Urin-Biomarker
- **F6** — ODC1/Putrescin beim Menschen
- **F7** — UCD-Heterozygote
- **F8** — Glutaminolyse im alternden Hirn

### 12.2 Integrierte Vorhersagen (F9-F13)

- **F9** — Konvergenz-Biomarker-Panel AUC > 0,8
- **F10** — Cetacean-Aβ-Pathologie
- **F11** — AQP4-Polymorphismen
- **F12** — Schichtarbeit
- **F13** — Tauben als Modellspezies

### 12.3 Interventionelle Vorhersagen (F14-F20)

- **F14** — Deprescribing-RCT
- **F15** — Multi-Achsen-Intervention vs FINGER
- **F16** — ZNS-Lipid-Biomarker
- **F17** — LXR-Aktivierung Tiermodell
- **F18** — APOE2-Gentherapie (LX1001, NCT03634007, Phase 1/2 laufend; Interimsdaten 2024/25: CSF-APOE2-Anstieg, Tau-Biomarker-Reduktion, keine ARIA — Wirksamkeit offen)
- **F19** — TMAO-Reduktion
- **F20** — TREM2-Agonisten. **Erster Test negativ:** AL002 (INVOKE-2, NCT04592874, n=381) verfehlte am 25.11.2024 den primären Endpunkt (CDR-SB) und alle sekundären Endpunkte (*Nat Med* 2026, PMID 41787076); Punkt in enger Form (Antikörper-Monotherapie) vorläufig widerlegt — konsistent mit der Mehrachsen-These.

### 12.4 Salutogenese-Vorhersage (F21, NEU)

- **F21** — Achsen-Belastungs-Profile kognitiv intakt bleibender Älterer mit Risiko-Konstellation (ApoE4-Träger > 80 ohne MCI) unterscheiden sich von ähnlich belasteten Personen mit Demenz durch Salutogenese-Variablen jenseits der Risikofaktor-Liste — Sinn-Erfahrung (Sense of Coherence), aktive soziale Eingebundenheit, kognitiv-emotionale Bewältigungsstrategien, nicht-bildungsabhängige neuronale Reserve.

### 12.5 Priorisierung

F9 (Daten direkt verfügbar), F14 (RCT ressourcenarm), F18 (Industrie-Trial läuft, Biomarker-Signal positiv), F20 (erster Test AL002/INVOKE-2 bereits negativ), F19 (Public Health), F21 (methodisch anspruchsvoll, konzeptionell innovativ).

---

### 13. Limitationen und Vorbehalte

1. Nicht alle Demenzformen passen (Prion, schwere fam. AD, einige FTD, LBD).
  2. Aß ist nicht „egal“.
  3. Der Astrozyt ist nicht „die Lösung“.
  4. Keine sofortige klinische Anwendung.
  5. Keine pharmakologische Werbung.
  6. Genetische Vulnerabilität ist nicht Schicksal.
  7. Soziale Schichtung ist nicht vollständige Erklärung.
  8. Die 10. Achse Lipidmetabolismus ist Modellentscheidung, keine Ontologie.
  9. Astrozyt-Mikroglia-Dyade ist Vereinfachung.
  10. **Die phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung ist Sprachwahl, keine Ontologie.** Klinisches Leid bleibt real.
  11. **Keine Anti-Psychiatrie-Vereinnahmung.**
  12. **Keine Romantik.** Demenz ist ernste Erkrankung.
  13. **Stochastik der Manifestation ist Anerkennung von Komplexität, nicht Erklärungsverzicht.**
  14. Psychodynamische Lesart bleibt spekulativ.
  15. Falsifizierbarkeit — 21 Prüfsteine in §12.
- 

### 14. Diskussion: Verhältnis zu Alternativ-Modellen

**Amyloid-Kaskaden-Hypothese:** nicht Konkurrenz, sondern Einbettung.  
Heterogenität als erwartete Eigenschaft.

**Vaskuläre Hypothese (CATCH):** Achse 7, präzisiert durch Kopplung an 5, 8, 3.

**Diabetes-Typ-3-Hypothese:** Achse 3, präzisiert durch 4 und 7.

**Infektions-Hypothese:** Inflammations-Eingangskanal (Achse 8).

**Inflammationshypothese:** Achse 8 mit zentraler Stellung, aber eine von zehn.

**Lancet-Commission-Liste:** 14 Faktoren vollständig vereinbar, ergänzt um zelluläres Bezugsprinzip, Polypharma-Multiplikator, Glymphatik-/Stickstoff-Achsen, Salutogenese.

**Free Energy Principle:** konzeptuell anschlussfähig. Anwendung steht aus, aber implizit angelegt.

**Was das Koordinationsmodell beiträgt:** Integration, klinische Phänotypisierung mit ApoE-Stratifizierung, Falsifikations-Operationalisierung (21 Punkte), phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung.

---

### 15. Schlussfolgerung

*Klinische Demenz im AD-typischen und gemischten Sinn ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein **Koordinationswechsel der Astrozyt-Mikroglia-Dyade** über mehrere von zehn biologisch und sozial fundierten Achsen, verstärkt durch polypharmakologische Multiplikation. ApoE-ε4 wirkt als systemischer Modifikator, primär über die Lipidmetabolismus-Achse. Klinische Manifestation tritt ein, wenn drei oder mehr Achsen gleichzeitig dekompensieren. Heterogene Manifestation erklärt sich über vier Realisierungs-Bedingungen: Lebensereignis-Kontingenz, mikrovaskuläre Stochastik, sozial-emotionale Pufferkapazität, neuronale Reservevariabilität.*

*Anti-Aβ-Mono-Therapien wirken klinisch nur bescheiden. Multi-Achsen-Diagnostik und multimodale Intervention sind rationale Konsequenz. Salutogenese-Lesart als komplementärer Forschungsstrang vorgeschlagen.*

*Binäre Demenz-Diagnose ist Schwellenwert-Setzung in kontinuierlichem Variabilitätsraum. Demenz hat soziale Schichtung, strukturell vermittelt, ohne biologische Mechanismen zu ersetzen.*

*Modell als theoretische Synthese vorgelegt — kein RCT, sondern systematisierte Theorie mit 21 prüfbaren Vorhersagen.*

*Die phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung ist Sprachwahl, keine Ontologie. Das Konvergenzversagen heißt jetzt Koordinationswechsel; der Schmerz, den es bringt, bleibt derselbe.*

Wirksamste Demenz-Prävention auf Bevölkerungsebene vermutlich politisch. Auf individueller Ebene Multi-Achsen-Risikoreduktion rational, abhängig von strukturellen Voraussetzungen. Salutogenese-Frage verdient eigenständige Forschungsförderung.

---

## Acknowledgements

Unabhängige Forschung ohne institutionelle Förderung. Phänomenologisch-systemtheoretische Erweiterung gegenüber WP v0.1 geht auf Voice-Memo-Eingabe vom 2026-05-27 zurück. Vorgänger-Materialsammlungen (v0.1-v0.10) separat archiviert.

---

## Funding

Privat finanziert. Keine institutionelle Förderung. Keine Pharma-, Versicherungs- oder Investor-Beteiligung.

---

## Conflict of Interest

Keine Interessenkonflikte. Keine Beratungstätigkeit für Pharma-, Versicherungs-, Investor- oder Militärbereich. Standing Rule: keine entsprechende Verwertung.

---

## Datenverfügbarkeit

ORCID

Thomas Schüller: <https://orcid.org/0009-0003-9799-6747>

Lizenz

Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

Literaturverzeichnis

~97 Kernreferenzen aus 1979-2025, gruppiert nach Themenbereichen A-M (klassische Arbeiten, Glymphatik/Schlaf, Stoffwechsel, Glykation, Kardiovaskulär, Inflammation, ApoE/Lipidmetabolismus, Pharmakologie, Lebenslauf, Mikrobiom, Klinische Trials, Systemtheorie/Phänomenologie, philosophische Quellen). Vollständige Liste in MD-Version. Referenzverifikation T1 VOLLSTÄNDIG (2026-09-28): alle 97 geprüft und belegt — 71 bestätigt, 10 Bücher/Reports handgeprüft, 8 korrigiert, 8 nicht auffindbare durch reale Ersatzquellen ersetzt (u.a. Hauglund→Kress 2014, Peng→Arnold 2018, Münch→Vitek 1994, Wong→Cannon 2017, Bunch 2019→2010, Sekita→Brodaty 2020). Kein Eintrag ohne Beleg. T2 (lasttragende Stellen) und Autorenlisten abgeschlossen; freigegeben für syntagma-science. Siehe T1-Prüfprotokoll.

Appendix A: Cross-Reference zu Vorgänger-Werken

| Version | Stufe            | Inhalt                              | Integriert in WP v0.2     |
|---------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| v0.1    | Materialsammlung | Stoffwechsel-Achsen                 | §3.3 Achsen 1, 2          |
| v0.2    | Materialsammlung | UCDs, Krebs, Diabetes Typ 3         | §3.3 Achsen 2, 3          |
| v0.3    | Materialsammlung | Schlaf, Glymphatik, USWS            | §3.3 Achsen 5, 6          |
| v0.5    | Synthese         | Erste Sechs-Achsen-Synthese         | §4                        |
| v0.6    | Materialsammlung | Pharma, Kardio, Sozial/Psychodyn.   | §3.3 Achsen 7, 8, 9; §3.4 |
| v0.7    | Synthese         | Neun-Achsen-Vollsynthese            | §3, §4, §8, §10           |
| v0.8    | Materialsammlung | Mikroglia, Mikrobiom, ApoE-ε4       | §4, §5, §3.3 Achse 10     |
| v0.9    | Synthese         | Zehn-Achsen, Dyade, ApoE-Strat.     | §3, §4, §8                |
| v0.10   | Materialsammlung | Koordination, Kontinuum, Stochastik | §2.5, §5.6, §6, §7, §11   |
| WP v0.1 | (zurückgehalten) | Vorform                             | nicht veröffentlicht      |
| WP v0.2 | Schwelle A       | Synthesis Paper                     | —                         |

Appendix B: Was sich gegenüber WP v0.1 geändert hat

1. Titel: „Konvergenzversagen“ → „Koordinationswechsel“
2. Modellsprache durchgehend: „Versagen“ → „Modus-Verschiebung“, vier Manifestationen als Modus-Lesart (§5.6)
3. Neuer §2.5: phänomenologisch-systemtheoretische Rahmung
4. Neuer §6: Stochastik der Manifestation
5. Neuer §7: Schwellenwert-Setzung

6. Neuer §11: Salutogenese
7. F21 zur Salutogenese hinzugefügt
8. Limitationen ergänzt: Punkte 10, 11, 12, 13

---

## Appendix C: Kurzglossar

A1/A2-Astrozyten · ACSL1 · AGEs · Aktive Inferenz · AQP4 · ARIA · DAM · CATCH · FEP · FINGER · HiTOP · **Koordinationswechsel** · LDAM · NLRP3 · RDoC · **Salutogenese** · SCFA · **Stochastik der Manifestation** · TMAO · TREM2 — vollständige Definitionen in MD-Version.

---

## Appendix D: Selbstaudit (WERKSTATTLINIE v1.3)

- A4 Spurentrennung: FORSCH only ✓
- A5 Session-Audit: WP v0.2 destilliert v0.1–v0.10, alle NEUROMETABOLICA ✓
- B5 Quellenpflicht: ~97 Kernreferenzen 1979–2025 ✓
- B13 Anti-Conspiratorial: §9 strukturell ✓
- Schwelle A: publikationsfähig nach T1–T2 ✓
- Naming: NEUROMETABOLICA ✓
- C20 Cross-Reference: Appendix A ✓
- Sachlichkeit v1.3: Endcheck bestanden — phänomenologische Rahmung als „Sprachwahl, keine Ontologie“ ✓
- Naturalistic Fallacy beidseitig: §9, §13 Punkte 6, 7, 10, 11, 12 ✓
- Schließungsfunktion §15 ✓
- Tom's Voice-Memo sauber dokumentiert (Acknowledgements, v0.10 Cross-Ref) ✓

---

Working Paper v0.2, Schwelle A, Strang NEUROMETABOLICA · FORSCHUNG · Thomas Schüller · ORCID 0009-0003-9799-6747 · forschung@tschueller.com · CC BY 4.0 · privat finanziert, unabhängig · Verfasst 2026-05-27 · T1+T2-Verifikation 2026-09-28/29 · Freigegeben für syntagma-science