

SYNTAGMA FORSCHUNG · FACHBUCHAUSGABE

NEUROMETABOLICA - Die Werkreihe

Materialsammlungen und Synthesen v0.1-v0.10 und Working Paper v0.2: Zehn-Achsen-Koordinationsmodell der Demenzgenese

Thomas Schüller

ORCID 0009-0003-9799-6747 · NEUROMETABOLICA (neurometabolica-wp) · Fachbuchausgabe 1.0 · 14.10.2026

Impressum

Autor	Thomas Schüller, Syntagma Forschung, Wien · ORCID 0009-0003-9799-6747 · forschung@tschueller.com
Kennung	NEUROMETABOLICA (neurometabolica-wp)
Stand	14.10.2026 · Fachbuchausgabe 1.0
Lizenz	Werkteile CC BY 4.0; Satz und Zusammenstellung dieser Ausgabe: alle Rechte vorbehalten.
Bezug	syntagma-science.com/werke/neurometabolica-wp/

Theoretisches Synthese-Modell, keine Behandlungsempfehlung. Die Werkreihe dokumentiert den Weg zum Working Paper einschließlich verworfener Zwischenstände.

Inhalt

- Teil 1: Materialsammlung v0.1
- Teil 2: Materialsammlung v0.2 erweiterung
- Teil 3: Materialsammlung v0.3 schlaf
- Teil 4: Synthese v0.5
- Teil 5: Materialsammlung v0.6 cluster3
- Teil 6: Synthese v0.7 vollsynthese
- Teil 7: Materialsammlung v0.8 cluster3 anschluss
- Teil 8: Synthese v0.9 zehn achsen
- Teil 9: Materialsammlung v0.10 koordination kontinuum
- Teil 10: Working Paper v0.2

NEUROMETABOLICA — Materialsammlung v0.1

Forschungsnotiz: Demenz, Stickstoffstoffwechsel, Leber-Hirn-Achse,
Proteinablagerungen

Autor
Thomas Schüller, ORCID 0009-0003-9799-6747

Kontakt
forschung@tschueller.com

Track
FORSCHUNG (privat finanziert, unabhängig)

Stufe
Materialsammlung — NICHT Schwelle A

Status
collect-before-interpret, kein Working Paper

Lizenz
CC BY 4.0

Naming
Arbeitstitel; endgültiger Name bewusst deferred

Version
v0.1, 2026-05-27

Spurentrennung: Dieses Dokument ist FORSCHUNG. Kein Bezug zu SCHICHTWERK, SIGNALWERK oder CUEPOINT. Keine institutionelle Anbindung. Hosting nicht Helloly PRO.

0. Disziplinarrahmen (vor Inhalt)

Stufe: Materialsammlung v0.1 — sammeln vor interpretieren. Dieses Dokument ist *kein* Working Paper, *keine* Publikation, *kein* Anspruch auf Erstaussage. Es ist eine strukturierte Notiz, die eine im Voice-Memo formulierte Arbeitshypothese aufnimmt, mit dem öffentlich zugänglichen Forschungsstand abgleicht und Falsifikationspunkte definiert.

Anti-Conspiratorial-Modul: Dass das Mainstream-Paradigma (Amyloid-Kaskade) zunehmend kritisiert wird, ist *keine* Verschwörungserzählung, sondern selbst Mainstream-Diskussion in peer-reviewed Journals (vgl. Quellen 4-6). Dass Forschungsfinanzierung Pfadabhängigkeiten erzeugt, ist soziologisch dokumentiert, beweist aber *keine* absichtliche Unterdrückung alternativer Hypothesen.

Naturalistic Fallacy: „Bei der Geburt festgelegt“ darf nicht zu biologistischem Fatalismus rutschen. Genetische Prädisposition ≠ Determinismus. Vulnerabilität ≠ Schicksal. Lebensführung, Ernährung, Schadstoffe, sozioökonomische Lage modulieren erheblich.

Schlussfunktion: Diese Notiz endet mit Abschnitt 10 und ist damit versionsabgeschlossen für v0.1. Anschlüsse werden in §11 nur benannt, nicht ausgeführt.

1. Arbeitshypothese (Voice-Memo Tom, 2026-05-27)

Demenzsymptome könnten bei einem Teil der Fälle **nicht primär** durch Proteinablagerungen (Amyloid- β , Tau) verursacht sein, sondern durch **Störungen im Stickstoff- und Proteinstoffwechsel**: Harnstoffzyklus, Ammoniak-Detoxifikation, Leberfunktion, Fettstoffwechsel. Amyloid- und Tau-Aggregate wären in diesem Modell teils *Marker, Nebenprodukt oder Reparaturversuch*, nicht zwingend Erstursache.

Zusatzgedanke: Wenn ein solcher metabolischer Pfad zentral ist, könnten **angeborene Stoffwechsel-Risikoprofile** mitbestimmen, wer im Alter eine starke Demenz-Ausprägung entwickelt. „Im Harn könnte man es sehen“ — Bezug auf Harn-Biomarker.

Verstärkungsannahme im Memo: Proteine sind in der Humanbiologie „die Antwort auf fast alles“ — was als populärwissenschaftliche Pointe stimmt, aber *nicht* Kausalität bezüglich Demenz beweist.

2. Anschlussstellen im publizierten Forschungsstand

2.1 Astrozytärer Harnstoffzyklus in Alzheimer (Ju et al. 2022, Cell Metabolism)

Ju et al. (Institute for Basic Science, Südkorea) zeigen: Normale Astrozyten haben *keinen* geschlossenen Harnstoffzyklus. Unter A β -Exposition wird in Astrozyten der Harnstoffzyklus **eingeschaltet** — mit hochregulierten Enzymen (CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG1, ODC1) und Akkumulation von Aspartat, Ammoniak, Harnstoff und dem Nebenprodukt Putrescin. Putrescin wird weiter zu GABA, H₂O₂ und erneut Ammoniak verstoffwechselt. Erhöhtes astrozytäres GABA hemmt neuronale Transmission → Gedächtnisstörung. Silencing von ODC1 stellt Gedächtnis im AD-Mausmodell wieder her.

Kernaussage (für unsere Hypothese): Der Harnstoffzyklus ist im AD-Hirn *aktiv*, nicht abwesend. Er ist zugleich A β -Detoxifikation (positiv) und Quelle gedächtnisstörender Nebenprodukte (negativ). Das ist exakt das Bild, das Tom's Memo intuitiv beschreibt: Stickstoffstoffwechsel als kausal *mitbeteiligt* an Symptomen, nicht nur Begleiterscheinung.

Quelle: Ju et al. (2022), Cell Metabolism 34(8): 1104-1120.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.05.011

2.2 Hepatische Enzephalopathie als Demenz fehldiagnostiziert (Bajaj et al. 2024; Bloom 2024)

- **Bajaj et al. (2024, JAMA Network Open):** In einer US-VA-Kohorte hatten **5-10 %** der älteren Veteranen mit Demenz-Diagnose einen erhöhten FIB-4-Score, der auf undiagnostizierte fortgeschrittene Leberfibrose / Zirrhose hinweist. Diese Patient:innen könnten eine behandelbare und potenziell reversible hepatische Enzephalopathie (HE) statt oder zusätzlich zu Demenz haben.
- **Folgekohorte (Non-Veterans, 2024, American Journal of Medicine):** Bis zu **13 %** der Demenz-Patient:innen ohne bekannte Zirrhose-Diagnose zeigen FIB-4-Werte, die mit fortgeschrittener

Leberfibrose vereinbar sind.

- **Bloom (2024, Clinical and Translational Gastroenterology):** Review über Fehldiagnose und Unterdiagnose von HE. Bis zu **55 %** der Zirrhose-Patient:innen entwickeln eine Form von HE. Minimal-HE ist subtil und wird klinisch oft übersehen. Schlafstörung und kognitive Dysfunktion überlappen mit Demenz.
- **STAT News (2024) zusammenfassend:** Wenn die Leber Ammoniak und Mangan nicht mehr abbaut, zirkulieren diese ins Hirn und wirken toxisch — Profil *strikingly similar* zu Demenz, aber reversibel.

Kernaussage: Ein nicht-trivialer Anteil von „Demenz“-Diagnosen ist möglicherweise primär metabolische Enzephalopathie mit Stickstoff-/Leberbezug. Das ist exakt der Fall, den Tom's Hypothese als Möglichkeit benennt.

2.3 Amyloid-Kaskaden-Hypothese unter Druck (Castellani et al. 2024/25; AA-2024-Validierung 2025)

- **Castellani et al. (2025, American Journal of Pathology):** „The Amyloid Cascade Hypothesis: A Conclusion in Search of Support“. Die Hauptevidenz stützt sich auf genetische Studien zu familiärer AD, die phänotypisch von sporadischer AD abweicht. Plaque-Last korreliert schwach mit kognitiver Beeinträchtigung. A β -Deposition tritt auch bei kognitiv Gesunden auf. ApoE-Argumente sind teils zirkulär. Analogie zu sekundären Amyloidosen (durch systemische Entzündung getrieben) ist unterbelichtet.
- **Validierungsstudie zu AA-2024-Kriterien (Neurology, 2025):** In der ADNI-Kohorte folgen **nur etwa ein Drittel** der nach AA-2024 als AD klassifizierten Personen tatsächlich der Reihenfolge der Amyloid-Kaskade. Zwei Drittel zeigen abweichende biologisch-klinische Kopplung. Massiver Heterogenitäts-Befund.
- **Lesné-Retraktion 2024:** Das 2006er Nature-Paper zu A β *56 — eine Grundlage der Oligomer-Variante der Amyloid-Hypothese — wurde 2024 retraktiert. Das invalidiert nicht die gesamte Hypothese, beschädigt aber einen prominenten Pfeiler.
- **Counter-Position (Selkoe et al. 2025, STAT):** Verteidigt den Amyloid-Fokus, verweist auf Vielfalt aktueller NIA-Studien (68 aktive pharmakologische Trials, nur 14 Amyloid-zentriert). Die Hypothese ist also keineswegs verlassen.

Kernaussage: Es gibt keinen wissenschaftlichen Konsens, dass Amyloid die Erstursache aller AD-Fälle ist. Heterogenität, alternative Mechanismen und epi-phenomenale Lesarten sind in peer-reviewed Mainstream-Diskussion. Tom's Skepsis ist also nicht außerhalb des wissenschaftlichen Diskurses.

2.4 Weitere relevante Anschlüsse (nicht abschließend recherchiert)

- Diabetes Typ 3 / Insulinresistenz im Hirn als AD-Mechanismus
- Mikroglia / Neuroinflammation als zentraler Treiber (Heneka et al. 2025)
- Glymphatisches System und Schlaf als A β -Clearance-Mechanismus
- TMAO, Mikrobiom und Hirnstoffwechsel
- Vitamin-B12-Mangel, Hypothyreose, Schlafapnoe als bekannte

Diese Linien sind nur benannt, nicht hier abgehandelt. Anschluss für v0.2 oder Folgewerk.

3. Was die Hypothese im Memo stützt

1. **Der Harnstoffzyklus ist in AD-Hirnen aktiv und kausal an Symptomen beteiligt** — gestützt (Ju 2022).
2. **Ein Teil von „Demenz“ ist tatsächlich Leber-/Stickstoff-Enzephalopathie** — gestützt (Bajaj 2024, Bloom 2024).
3. **Die Amyloid-Erstursachen-These ist nicht gesichert; Heterogenität ist real** — gestützt (Castellani 2025, AA-2024-Validierungsstudie).
4. **Harn- und Blutwerte könnten frühe Marker sein** — plausibel, aber empirisch noch zu klären (FIB-4 funktioniert bereits, aber das ist Leber-, kein Harn-Marker).

Damit ist Tom's Grundintuition *nicht* spekulativ, sondern lokalisierbar im aktuellen Forschungsstand.

4. Was die Hypothese nicht trägt (Grenzen)

1. „Proteinablagerungen haben gar nichts damit zu tun“ ist zu stark. Aβ und Tau bleiben validierte biologische Marker und sind in einer Teilmenge der Fälle vermutlich mehr als Epiphänomen.
 2. „Bei der Geburt festgelegt“ ist zu stark. Genetische Risikoprofile (APOE-ε4, seltene Mutationen, Stoffwechselgene) existieren, sind aber Wahrscheinlichkeitsmodifikatoren, kein Schicksal.
 3. Generalisierung auf alle Demenzformen ist unzulässig. Vaskuläre Demenz, Lewy-Body, FTD, gemischte Formen haben jeweils andere Mechanismen.
 4. „Krebscyeling“ (Memo) wird hier nicht behandelt — der Begriff ist im Memo nicht eindeutig (vermutlich Krebs-Stoffwechsel, Warburg, Aminosäure-Cycling). Anschluss offen.
-

5. Falsifikationspunkte (operationalisierbar)

F1 — Biomarker-Korrelation

Korrelieren bei großen Demenz-Kohorten die Stärke der kognitiven Beeinträchtigung und plasma-/serum-Werte für Ammoniak, Harnstoff, verzweigtkettige Aminosäuren (BCAA), Glutamin/Glutamat-Ratio, Albumin, Bilirubin, INR, FIB-4? Erwartung: positive Korrelation, *nach* Korrektur für Alter, Geschlecht, Komorbidität.

F2 — Zeitliche Ordnung

Treten metabolische Veränderungen (insbesondere subklinische Leberfibrose, erhöhter Ammoniak) *vor* messbarer Amyloid-PET-Positivität auf, oder erst nach? Longitudinale Kohorten (ADNI + Leberfunktionsmessung) könnten das prüfen.