



CLINIC TERRAIN

Wissenschaftliche Monografie

Die Wiederherstellung von NAD+ optimieren

Verbrauchskontrolle, Methylgruppenhaushalt und mitochondriale Nutzung in der mechanistisch begründeten Medizin

Version 1.1

22 Literaturquellen

15 Kapitel

Evidenzstand 2026-08-13

www.clinicterrain.com/de/forschung/nad/optimierung

Zusammenfassung

Die Wiederherstellung von NAD⁺ wird häufig auf die Zufuhr verkürzt: Man wählt eine Vorstufe oder infundiert das Dinukleotid und setzt voraus, dass daraus eine dauerhaft verbesserte intrazelluläre Funktion entsteht. Dieses Modell ist unvollständig. Eine vaskuläre oder zirkulierende Exposition muss die extrazelluläre Verstoffwechselung, Gewebeverteilung und den Transport zwischen Kompartimenten durchlaufen. Gleichzeitig besteht enzymatischer Verbrauch. Der Redoxnutzen hängt zudem von den Stoffwechselsystemen ab, die Substrate oxidieren und Reduktionsäquivalente übertragen.

Diese Monografie entwickelt eine biochemische Grundlage für die Optimierung der NAD⁺-Wiederherstellung, ohne eine feste Supplementkombination zur allgemeinen Verordnung zu machen. Sie untersucht bedingte Maßnahmen: Kontrolle des aktiven Verbrauchs, kontinuierliche Vorstufenzufuhr, Methylgruppenhaushalt beim Nicotinamid-Abbau, mitochondriale Nutzung über Citratzyklus und Atmungskette sowie den magnesiumabhängigen Weg von ATP und NAD⁺ zu NADP(H). CD38, PARP, Sirtuine, NNMT, SLC25A51, NAD-Kinase, Coenzym Q und lipoatabhängige Dehydrogenasekomplexe werden ihren genauen kausalen Rollen entsprechend behandelt. Apigenin, TMG, NR, NMN, Magnesium, PQQ, Ubichinol und R-Alpha-Liponsäure sind weder austauschbare noch automatisch notwendige Begleitstoffe.

Die Hierarchie folgt der Kausalität. Am Anfang stehen molekulare Identität und Reaktionschemie, danach zellulärer Mechanismus, erreichbare Exposition, In-vivo-Pharmakologie und integrierte Physiologie. Humaninterventionsstudien prüfen abschließend die Übertragbarkeit für den tatsächlich untersuchten Applikationsweg, die Dosis, Population und den Endpunkt. Daraus entsteht ein widerlegbarer Rahmen: Welche Engstelle könnte bei einer Person entscheidend sein, und welche Beobachtung würde diese Annahme schwächen?

Kernaussagen

01 · Zufuhr ist noch keine Nutzung

Direkte vaskuläre Exposition verändert den Eintrittsweg, belegt aber weder die Aufnahme des intakten Moleküls in Zellen noch den mitochondrialen Zugang oder die ATP-Produktion.

02 · Verbrauch kann die Zufuhr überwiegen

CD38, PARP, Sirtuine und weitere NAD-verbrauchende Enzyme können die Wiederherstellung vorübergehend bleiben lassen, wenn die zugrunde liegende Beanspruchung anhält.

03 · Begleitstoffe brauchen eine konkrete Begründung

Apigenin, NR, NMN, TMG, Coenzym Q, PQQ und Lipoat betreffen unterschiedliche kausale Annahmen. Aus der NAD-Biochemie folgt keine allgemeingültige Kombination.

04 · Methylierung ist eine Frage des Stoffflusses

NNMT verbindet den Nicotinamid-Abbau mit SAM, SAH und Homocystein. Diese Reaktion belegt jedoch keine allgemeine Verarmung an Methylgruppen.

05 · Mitochondrien benötigen eine vollständige Kette

NAD⁺/NADH, SLC25A51, Dehydrogenasen, Coenzym Q, Sauerstoff und Phosphorylierungskapazität bilden ein gekoppeltes System.

06 · Magnesium schafft eine biochemische Verbindung, keinen Aufnahmebeleg

MgATP und die magnesiumabhängige NAD-Kinase verbinden NAD⁺ mit NADP(H). Daraus folgt kein Nachweis einer erhöhten Zellaufnahme oder eines größeren klinischen Infusionseffekts.

07 · Die Reaktion muss das Modell widerlegen können

Ein Begleitstoff ist nur begründet, wenn seine erwartete biochemische oder funktionelle Wirkung festgelegt und erneut geprüft wird.

Inhalt

1. Gegenstand und wissenschaftliche Herangehensweise
2. Zufuhr, Verteilung und intrazelluläre Wirkung
3. Die Wege des aktiven NAD⁺-Verbrauchs
4. CD38-Modulation und die genaue Rolle von Apigenin
5. Kontinuierliche Vorstufenzufuhr: NR und NMN
6. Nicotinamid-Abbau und Methylgruppenhaushalt
7. Vom NADH zum Elektronentransport: Coenzym Q
8. Lipoatabhängige Dehydrogenasen und R-Alpha-Liponsäure
9. PQQ und mitochondriale Biogenese
10. Magnesium, MgATP und der NADP(H)-Zweig
11. Redoxbezogene Reihenfolge und Glutathion
12. Integrierte Physiologie: Der individuelle Zustand bestimmt die Engstelle
13. Mechanistische Entscheidungsmatrix
14. Die Hypothese im Verlauf auf Widerlegung prüfen
15. Wissenschaftliche Schlussfolgerung

1. Gegenstand und wissenschaftliche Herangehensweise

Diese Veröffentlichung ist eine mechanistische Monografie, kein Behandlungskatalog. Ihr Gegenstand ist das biochemische Problem nach dem Versuch, die NAD⁺-Verfügbarkeit zu erhöhen: Was bestimmt, ob eine akute oder anhaltende Zufuhr bestehen bleibt, das relevante Kompartiment erreicht und zu einem nützlichen Redoxfluss beiträgt? Diese Frage ist enger gefasst und schwieriger als die nach der biologischen Bedeutung von NAD⁺. NAD⁺ ist unverzichtbar. Das allein benennt aber nicht den begrenzenden Schritt bei einer bestimmten Person.

Die Evidenzhierarchie beginnt mit Identität und Chemie. Bevor einem Molekül eine Wirkung zugeschrieben wird, muss seine chemische Identität geklärt sein. Reaktionsstöchiometrie und Enzymspezifität bestimmen, was möglich ist. Der zelluläre Mechanismus verortet die Reaktion. Die Pharmakologie prüft, ob die relevante Konzentration diesen Ort lange genug erreicht. Die integrierte Physiologie fragt, wie konkurrierende Wege den Gesamtzustand verändern. Humanbeobachtungen folgen zuletzt und prüfen nur die vollständig umgesetzte Annahme. Ein negatives Ergebnis kann die Übertragung unter bestimmten Bedingungen widerlegen, ohne eine nachgewiesene chemische Reaktion aufzuheben. Ein positives Ergebnis kann einen fehlenden Mechanismus nicht erzeugen.

Optimierung bedeutet daher nicht, möglichst viele Verbindungen hinzuzufügen. Sie bedeutet, die plausibelste Einschränkung zu finden, die kleinste zu ihrer Prüfung geeignete Intervention zu wählen und die Zuordnung von Wirkungen zu erhalten. Automatische Kombinationen verringern die wissenschaftliche Aussagekraft: Eine Veränderung lässt sich keinem einzelnen Bestandteil zuordnen, und eine ungünstige Entwicklung lässt sich mechanistisch nicht eingrenzen.

2. Zufuhr, Verteilung und intrazelluläre Wirkung

Die intravenöse Gabe umgeht die gastrointestinale Resorption und erzeugt direkte vaskuläre Exposition. Sie umgeht jedoch weder Plasmaverteilung und Endothelgrenzen noch Ektoenzyme, renale Verarbeitung oder Gewebetransport. In der humanen metabolischen Infusionsstudie wurde NAD⁺ bei etwa 3 Mikromol pro Minute zumindest während der ersten zwei Stunden rasch aus dem Plasma entfernt. Spätere Metaboliten- und Urinmuster waren mit Glycohydrolase- und Pyrophosphataseaktivität vereinbar [2]. Die kausale Schlussfolgerung lautet extrazelluläre Verarbeitung des zugeführten Substrats, nicht sofortige Sättigung sämtlicher intrazellulärer Pools.

Die Kompartimentierung ist entscheidend. Zytosolische, nukleäre und mitochondriale NAD-Pools tauschen Informationen aus, bilden aber kein homogenes Reservoir. SLC25A51 ist für den mitochondrialen NAD-Transport in menschlichen Zellen erforderlich. Sein Verlust vermindert mitochondriales NAD⁺ und NADH, beeinträchtigt die komplex-I-abhängige Atmung und reduziert den Citratzyklusfluss [1]. Der mitochondriale Zugang ist somit eine regulierte Transportaufgabe. Deshalb lässt sich der Anstieg eines zirkulierenden NAD-bezogenen Markers nicht mit wiederhergestellter mitochondrialer Redoxkapazität gleichsetzen.

Orales NR und NMN speisen unterschiedliche Wege. Ihr Verlauf hängt von chemischer Identität, Verdauung, Resorption, extrazellulärer Umwandlung sowie dem jeweiligen Transporter- und Kinasekontext ab. Eine anhaltende Vorstufenexposition kann Kontinuität schaffen, ist aber keine schwächere Kopie einer Infusion. Akute Zufuhr und kontinuierliche Einspeisung in einen Stoffwechselweg beantworten unterschiedliche pharmakologische Fragen.

3. Die Wege des aktiven NAD⁺-Verbrauchs

NAD⁺ wird nicht nur zwischen oxidiert und reduzierter Form recycelt, sondern auch irreversibel verbraucht. PARP spalten NAD⁺ bei der ADP-Ribosylierung, Sirtuine verbrauchen es bei der Deacylierung, CD38 hydrolysiert NAD-bezogene Substrate, und SARM1 kann nach einer Verletzung eine massive axonale Verarmung auslösen. Eine Wiederherstellung kann deshalb an unzureichender Zufuhr, eingeschränkter Verteilung, gestörter Nutzung oder weiterhin übermäßigem Verbrauch scheitern.

CD38 ist eine besonders relevante Verbrauchsquelle, weil seine NADaseaktivität Immunzustand, Seneszenz und extrazellulären NAD-bezogenen Stoffwechsel verbindet. Alterungsmodelle zeigen eine Anreicherung CD38-positiver Immunzellen in Fettgewebe und Leber. Seneszenzassoziierte Entzündungssignale lösen diese Anreicherung aus; Eingriffe in CD38 verändern die NAD- und NMN-Spiegel im Gewebe [3,4]. Die Kausalkette umfasst damit Enzymidentität, Substratverbrauch, zellulären Ursprung und Gewebefolge.

Diese Kette hat dennoch Grenzen. CD38 erklärt nicht jede Erschöpfung, Konzentrationsstörung oder biologische Alterung. PARP-Bedarf, Schlafstörungen, Alkoholexposition, Entzündungskrankheiten, Infektionen, metabolische Überlastung, unzureichende Substrate, Medikamente und ein Missverhältnis zwischen Belastung und Erholung können andere oder zusammenlaufende Verbrauchswege schaffen. Ein rationales Vorgehen sucht nach plausiblen, messbaren Verbrauchsquellen, statt bei allen Patienten erhöhtes CD38 anzunehmen.

4. CD38-Modulation und die genaue Rolle von Apigenin

Apigenin ist ein Flavon mit mehreren molekularen Wirkungen. Untersuchungen an gereinigtem Enzym und Zellen zeigen eine Hemmung der CD38-NADaseaktivität, einen Anstieg des intrazellulären NAD⁺ und veränderte Proteinacetylierung bei mikromolaren Versuchskonzentrationen [5]. Die biochemische Aussage ist daher real: Apigenin kann CD38 unter definierten Testbedingungen hemmen. Auch der zelluläre Mechanismus ist schlüssig, sofern genügend freies Apigenin CD38 erreicht und CD38 wesentlich zum NAD-Verbrauch beiträgt.

Damit ist eine orale Milligrammdosis noch nicht validiert. Formulierung, Resorption, Konjugation, First-Pass-Metabolismus, freie Konzentration, Gewebeverteilung und Dauer bestimmen, ob der experimentelle Hemmbereich im relevanten Kompartiment annähernd erreicht wird. Der in Supplementprotokollen mitunter genannte Bereich von 50 bis 100 mg kann die Wirkung an

rekombinantem Enzym, kultivierten Zellen oder nach intraperitonealer Gabe nicht allein aufgrund des gleichen Molekülnamens übernehmen.

Apigenin ist im Organismus zudem kein selektives Untersuchungswerkzeug für CD38. Es beeinflusst Entzündungssignale, Calciumflüsse und andere Enzymsysteme. Neuere Arbeiten an menschlichen Monozyten und Makrophagen fanden eine Unterdrückung der NLRP3-Aktivierung, die unabhängig von CD38 fortbestand [6]. Dieser Gegenbefund widerlegt die CD38-Hemmung nicht, verhindert aber, sämtliche nachgeschalteten Effekte CD38 zuzuschreiben. Vertretbar ist eine bedingte Position: Apigenin ist ein mechanistisch schlüssiger Kandidat für eine CD38-bezogene Intervention, sofern Formulierung und Exposition feststehen und die vorhergesagte Reaktion nicht als Beleg selektiver Zielbindung gilt.

5. Kontinuierliche Vorstufenzufuhr: NR und NMN

Nicotinamid-Ribosid und Nicotinamid-Mononukleotid können das Wiederverwertungsnetzwerk versorgen, ihre Wege sind jedoch enzymabhängig. NR muss durch NR-Kinasen zu NMN phosphoryliert werden. NMN kann in manchen Systemen vor der Aufnahme extrazellulär zu NR dephosphoryliert werden; andernorts können gewebespezifische Transportwege beitragen. NMNAT-Enzyme führen beide Wege zu NAD⁺ weiter. Entscheidend ist deshalb nicht die gedruckte Position einer Vorstufe im Stoffwechseldiagramm, sondern ihre Identität, Exposition und die enzymatische Kapazität des Gewebes.

Humanstudien zeigen, dass orales NR NAD-bezogene Blutmetaboliten einschließlich NAAD erhöhen und unter bestimmten Bedingungen Gewebemetabolome verändern kann. Das belegt eine biochemische Wirkung, aber weder eine NAD-Begrenzung des individuellen Symptoms noch dieselbe Wiederherstellung in allen Geweben. Kontinuität ist besonders schlüssig, wenn auf eine akute Intervention eine anhaltende Wegeinspeisung folgt, deren biochemische und funktionelle Folgen von anderen Veränderungen getrennt werden können.

Eine ergänzende Vorstufe sollte daher anhand einer konkreten Engstelle gewählt werden: unzureichende Substratexposition, mangelnde Einnahmetreue, Unverträglichkeit, gestörte Umwandlung, aktiver Verbrauch oder Gewebeverteilung. Wird keine solche Begrenzung identifiziert, kann eine zusätzliche Vorstufe messbare Metaboliten erhöhen, ohne die begrenzende Physiologie zu korrigieren.

6. Nicotinamid-Abbau und Methylgruppenhaushalt

NAD-verbrauchende Reaktionen setzen Nicotinamid frei. Es kann durch NAMPT wiederverwertet oder durch Nicotinamid-N-Methyltransferase methyliert werden. NNMT überträgt eine Methylgruppe von S-Adenosylmethionin auf Nicotinamid und bildet N1-Methylnicotinamid sowie S-Adenosylhomocystein. Die Reaktion verbindet den NAD-Umsatz mit dem Methioninzyklus und kann sowohl die Vorstufenverfügbarkeit als auch das durch SAM und SAH bestimmte Methylierungsmilieu verändern [7]. Die erhöhte Ausscheidung methylierten Nicotinamids während intravenöser NAD⁺-Exposition zeigt, dass dieser Entsorgungsweg beim Menschen Stofffluss übernehmen kann [2].

TMG, auch Betain genannt, kann über die Betain-Homocystein-Methyltransferase die Remethylierung von Homocystein zu Methionin unterstützen, vorwiegend in Leber und Niere. Diese definierte Reaktion begründet eine bedingte Rolle bei erhöhtem oder steigendem Homocystein, knapper Methylgruppenzufuhr, unzureichendem B-Vitamin-Status, hohem kumulativem Nicotinamid-Abbau oder einer durch die Leberverarbeitung veränderten Bilanz.

Die Existenz dieser Reaktion beweist weder eine Methylgruppenverarmung bei jeder NAD-bezogenen Intervention noch die Notwendigkeit von TMG vor jeder Infusion. Betain kann Homocystein senken; zugleich wurden dosisabhängige Lipideffekte beobachtet [8,9]. Folat, B12, B6, Cholin, Protein- und Methioninzufuhr, Leberfunktion und Ausgangslipide müssen berücksichtigt werden. TMG ist damit ein gezielter Eingriff in den Stofffluss, kein ritualisierter Begleitstoff.

7. Vom NADH zum Elektronentransport: Coenzym Q

NAD⁺ nimmt bei der Substratoxidation Reduktionsäquivalente auf und wird zu NADH. Am mitochondrialen Komplex I gibt NADH Elektronen in die Atmungskette ab. Coenzym Q oder Ubichinon ist ein fettlöslicher Redoxträger, der Elektronen aus Komplex I und II aufnimmt und an Komplex III weitergibt. NAD⁺ allein garantiert daher keinen Elektronentransport. Dehydrogenaseaktivität, Membranpotenzial, Atmungskomplexe, Coenzym-Q-Verfügbarkeit, Sauerstoff und ATP-Synthase müssen gekoppelt arbeiten.

Die biochemische Rolle von Coenzym Q als Elektronenträger ist unstrittig. Die gesonderte Annahme, orales Ubichinol verbessere eine durch NAD-Zufuhr angestrebte Funktion, erfordert zusätzliche pharmakologische Klärung: Ausgangsstatus, Formulierung, intestinale Resorption, Lipoproteintransport, Gewebeaufnahme und körpereigene Synthese. Der biochemische Bedarf an Coenzym Q ist nicht gleichbedeutend mit einem allgemeinen Coenzym-Q-Mangel.

Die angemessene Schlussfolgerung bleibt bedingt. Ubichinol kann relevant sein, wenn der Elektronenträgerpool plausibel begrenzt ist, Medikamente oder Erkrankungen die Synthese verändern oder ein gemessener Funktionsverlauf die Hypothese stützt. Es sollte nicht als Stoffwechselausstattung beschrieben werden, die jeder Empfänger von NAD⁺ zusätzlich einnehmen muss.

8. Lipoatabhängige Dehydrogenasen und R-Alpha-Liponsäure

Lipoat ist kovalent an Enzymkomplexe gebunden, die oxidative Decarboxylierungen durchführen. Pyruvat-Dehydrogenase und Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase verbinden Kohlenstoff aus der Glykolyse und den Citratzyklusfluss mit der Bildung von Acetyl-CoA, Succinyl-CoA und NADH. Lipoamid wird während der Katalyse reduziert und durch Lipoamid-Dehydrogenase wieder oxidiert, wobei NAD⁺ zu NADH reduziert wird. Hier treffen Lipoatchemie und NAD-Redoxpaar unmittelbar aufeinander.

Supplementierte R-Alpha-Liponsäure steht mit dieser Chemie in Verbindung, ist aber nicht mit einem enzymgebundenen Lipoyl-Cofaktor identisch. Aufnahme, Aktivierung, mitochondriale Verarbeitung und Einbau unterscheiden ein zugeführtes Molekül von der bereits an einem Dehydrogenasekomplex montierten prosthetischen Gruppe. R-Alpha-Liponsäure besitzt zudem Redox- und Signalwirkungen jenseits des Cofaktorsatzes.

Ihre Ergänzung ist deshalb nur mechanistisch schlüssig, wenn die vermutete Begrenzung konkret benannt wird: gestörte Pyruvatoxidation, ein bestimmter oxidativer Zustand, beeinträchtigte Lipoatverarbeitung oder eine andere definierte Stoffwechselverbindung. Die allgemeine Behauptung, R-Alpha-Liponsäure sei für die Assimilation von NAD⁺ erforderlich, vermischt mehrere Kausalebenen und sollte nicht verwendet werden.

9. PQQ und mitochondriale Biogenese

Pyrolochinolinchinon kann in zellulären Systemen Redoxsignale und mitochondriale Biogenese beeinflussen. Experimentelle Arbeiten verbinden PQQ-Exposition mit CREB-Phosphorylierung, erhöhter PGC-1 α -Expression, nukleären Atmungs Faktoren und mitochondrialer Transkriptionsmaschinerie [12]. Damit ist ein Signalweg beschrieben, über den sich mitochondrialer Gehalt oder Widerstandsfähigkeit verändern können.

PQQ ist kein menschlicher mitochondrialer Elektronentransport-Cofaktor entsprechend NAD oder Coenzym Q. Biologische Einordnung, Exposition und Zielspektrum müssen präzise bleiben. Ein stärkeres Biogenesesignal ist außerdem nicht mit funktionsfähigen neuen Mitochondrien gleichzusetzen. Integrität mitochondrialer DNA, Proteinimport, Membranaufbau, Mitophagie, Substratzufuhr und Atmungsbedarf bestimmen, ob mehr Organellen nützlich sind.

PQQ kann daher als hypothesengeleitete Signalintervention betrachtet werden, nicht als unverzichtbarer Bestandteil einer NAD-Infusion. Die erwartete Folge muss festgelegt werden, beispielsweise eine Veränderung eines validiert gemessenen Funktions- oder Stoffwechselverlaufs. Bleibt sie aus, muss dies die Begründung einer Fortsetzung schwächen.

10. Magnesium, MgATP und der NADP(H)-Zweig

Magnesium ist kein Resorptionsverstärker für intravenöses NAD⁺. Die intravenöse Gabe umgeht bereits die gastrointestinale Resorption. Der Weg aus dem Gefäßsystem in Zellen und Organellen wird weiterhin durch extrazelluläre Verarbeitung, Membrantransport und Kompartimentbiologie bestimmt. Magnesium hat eine andere kausale Position. ATP-abhängige Zellreaktionen nutzen häufig magnesiumkomplexiertes ATP. Die menschliche NAD-Kinase überträgt Phosphat von ATP auf NAD⁺ und bildet NADP⁺ sowie ADP. Das untersuchte menschliche Enzym benötigt ein zweiwertiges Metallkation; aus menschlichen Neutrophilen isolierte NAD-Kinase war unter den angegebenen Testbedingungen strikt von Mg²⁺ abhängig [20,21].

Diese Reaktion schafft eine direkte biochemische Verbindung vom NAD⁺-Pool zu NADP(H). NADPH liefert Reduktionskraft für Glutathion-Reduktase, Thioredoxinsysteme, reduktive Biosynthese und zahlreiche antioxidative Reaktionen. Der Zusammenhang ist genau definiert: NAD-Kinase, ATP und ein geeignetes zweiwertiges Kation sind für die NADP⁺-Synthese

erforderlich. Weitergehende Schlüsse bleiben bedingt. Magnesiumabhängige Chemie zeigt weder, dass Magnesium bei einer bestimmten Person begrenzend ist, noch dass intravenöses Magnesium das relevante intrazelluläre Kompartiment korrigiert oder nach einer Infusion die klinische Wirkung des zugeführten NAD⁺ steigert.

Die Verträglichkeit ist eine weitere, getrennte Frage. Eine kleine retrospektive Humanstudie berichtete Übelkeit, Bauchkrämpfe, Durchfall, Erbrechen, erhöhte Herzfrequenz und Druck auf der Brust während NAD⁺-Infusionen; die Symptome begrenzten die Infusionsdauer [22]. Ohne Magnesiumvergleich kann sie keine Magnesiumprophylaxe belegen. Magnesium vor NAD⁺ kann als physiologisch begründete klinische Hypothese im neuromuskulären, glattemuskulären und Elektrolytkontext erwogen werden. Es muss dann mit Exposition, Gegenanzeigen und erwarteter Verträglichkeitsfolge ausdrücklich als Hypothese benannt werden. Magnesium nach NAD⁺ bleibt ebenfalls eine mechanistische Unterstützungsannahme über MgATP und NAD-Kinase, kein Nachweis besserer NAD⁺-Aufnahme, Speicherung oder klinischer Wirksamkeit.

11. Redoxbezogene Reihenfolge und Glutathion

Glutathion ist in vielen Zellkompartimenten der wichtigste niedermolekulare Thiopuffer. Seine reduzierte und oxidierte Form wirken an der Peroxidentgiftung und der Erhaltung des Thiolzustands von Proteinen mit. NADPH, nicht NADH, liefert die Reduktionskraft für Glutathion-Reduktase. NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH und Glutathion sind deshalb verbundene, aber nicht austauschbare Redoxsysteme.

Ein Protokoll mit Glutathiongabe an anderen Tagen als NAD⁺-Infusionen kann organisatorische oder verträglichkeitsbezogene Gründe haben. Die Biochemie allein schreibt jedoch keinen allgemeingültigen Kalender vor. Eine behauptete Redoxsequenz muss die Reaktion, vorübergehende oxidative Belastung oder Messung benennen, die sich durch zeitliche Trennung ändern soll. Fehlt diese Verbindung, ist die Zeitplanung eine klinische Konvention, kein mechanistisches Gesetz.

Die wissenschaftlich stärkste Position wahrt diese Unterscheidung. Glutathionunterstützung kann relevant sein, wenn oxidative Belastung, Synthesekapazität, Cysteinverfügbarkeit oder Glutathion-Redoxzustand plausibel begrenzend sind. Sie sollte nicht automatisch als Neutralisierung eines angeblich vorhersehbaren oxidativen Anstiegs nach jeder NAD⁺-Infusion dargestellt werden.

12. Integrierte Physiologie: Der individuelle Zustand bestimmt die Engstelle

Dieselbe zugeführte Exposition kann auf unterschiedliche biochemische Ausgangslagen treffen. Entzündung kann CD38 erhöhen, DNA-Schädigung den PARP-Bedarf steigern. Schlechter Schlaf und zirkadiane Störungen können NAMPT-bezogene Schwankungen verändern. Alkoholstoffwechsel verändert den hepatischen Redoxzustand, Insulinresistenz die Substratflüsse. Mikronährstoffmangel kann Dehydrogenasen, Methylierung oder antioxidative Systeme begrenzen. Dekonditionierung kann den mitochondrialen Bedarf senken, obwohl die molekulare Ausstattung vorhanden ist.

Deshalb lassen sich Fasten, Zone-2-Training, Krafttraining, thermische Reize, regelmäßiger Schlaf und Ernährung nicht einfach an eine universelle NAD-Kombination anhängen. Jede Maßnahme verändert die Physiologie auf mehreren Wegen. Sie können Insulinsensitivität, mitochondrialen Bedarf, Gefäßfunktion, Autophagiesignale oder zirkadiane Organisation verbessern, bei Unterernährung, akuter Erkrankung, autonomer Instabilität oder übermäßiger Trainingsbelastung aber auch ungeeignet sein. Die Intervention folgt der festgestellten Begrenzung.

Ein präzises Vorgehen unterscheidet Defizit, Zufuhr, Verteilung, Verbrauch und nachgewiesene Reaktion. Hinzu kommt die Nutzung: Kann das relevante Kompartiment NAD-Verfügbarkeit in Redoxfluss umsetzen, ohne dass ein anderes Substrat, ein Transporter, ein Enzym, ein Elektronenträger oder die Sauerstoffversorgung begrenzt? Diese Frage verhindert, dass eine höhere Dosis zur automatischen Antwort auf ein Systemproblem wird.

13. Mechanistische Entscheidungsmatrix

Eine verbrauchsbezogene Maßnahme kommt infrage, wenn Entzündung, seneszenzbezogene Signale, DNA-Schadensantwort oder ein anderer NADaseweg die Wiederherstellung plausibel dominieren. Ihr Messkriterium muss Zielbiologie von unspezifischer Symptomänderung unterscheiden. Eine kontinuierliche Vorstufenzufuhr kommt infrage, wenn damit eine Versorgungsbegrenzung geprüft werden kann. Methylierungsunterstützung wird bei relevantem NNMT-Fluss, Homocystein, Nährstoffstatus oder Leberkontext erwogen. Mitochondriale Unterstützung betrifft eine plausible Begrenzung zwischen Substratoxidation und Elektronenübertragung. Magnesium kommt nur bei entsprechendem Magnesiumstatus, MgATP-abhängiger Funktion, Elektrolytkontext oder definierter Verträglichkeitshypothese infrage. NAD-Biochemie allein diagnostiziert keine Magnesiumbegrenzung.

Jede Maßnahme hat eine Grenze. CD38-Biologie rechtfertigt keine ungeprüfte Apigenindosis. Die NNMT-Reaktion rechtfertigt kein automatisches TMG. Die Rolle von Coenzym Q diagnostiziert keinen CoQ-Mangel. Lipoatchemie beweist nicht den Einbau oraler R-Alpha-Liponsäure in Enzymkomplexe. PGC-1alpha-Signale belegen keine nützliche mitochondriale Biogenese. Diese Grenzen sind keine dekorative Skepsis; sie erhalten die genaue kausale Aussagekraft jedes Befunds.

Eine Kombination ist erst begründet, wenn die Annahmen zu den einzelnen Bestandteilen offenliegen. Bei mehreren plausiblen Engstellen sollte die Reihenfolge möglichst viel Information liefern: einen vorgelagerten Mangel korrigieren, wesentliche Verbrauchsquellen stabilisieren, möglichst eine unterscheidungskräftige Maßnahme einführen und den erwarteten Verlauf beobachten. Eine nicht zerlegbare Kombination kann nicht zeigen, welcher Bestandteil gewirkt hat.

14. Die Hypothese im Verlauf auf Widerlegung prüfen

Ein mechanistisches Programm wird zu klinischer Wissenschaft, wenn es vorab festlegt, was gegen die eigene Hypothese sprechen würde. Bei einer CD38-bezogenen Modulation sind ein zugänglicher Ersatzmarker oder die erwartete Funktionsänderung zu definieren; Apigenins CD38-unabhängige Wirkungen müssen berücksichtigt werden. Bei Methylgruppenunterstützung sollten Homocystein, B-Vitamin-Kontext und Lipide ein stimmiges Bild ergeben. Bei mitochondrialer Nutzung sollte sich Funktion verbessern, ohne Hinweise auf zunehmende Substratintoleranz, Übertraining oder Redoxinstabilität. Wird Magnesium für die Infusionsverträglichkeit vorgeschlagen, müssen Symptomzeitpunkt, Infusionsrate, Magnesiumexposition und vorab definiertes Misserfolgskriterium dokumentiert werden. Bessere Verträglichkeit darf nicht als Beleg größerer intrazellulärer NAD⁺-Zufuhr umgedeutet werden.

Das relevante Ergebnis ist weder zwingend ein Populationsmittelwert noch ein Erfahrungsbericht. Es ist ein datierter individueller Verlauf mit stabilen Definitionen, plausibler Zeitspanne, dokumentierter Einnahmetreue und Exposition, benannten konkurrierenden Veränderungen und einer ausdrücklichen Abbruch- oder Revisionsregel. Biomarkeränderung ohne funktionelle Stimmigkeit kann biochemische Wirkung statt Erfolg anzeigen. Funktionelle Verbesserung ohne erwartete biochemische Änderung kann bedeuten, dass der ursprüngliche Mechanismus falsch war.

Abschließende Humanstudien bleiben nützlich: Sie schätzen Häufigkeit und Ausmaß der Übertragung für eine definierte Intervention und erkennen Schäden, die ein enger Mechanismus nicht vorhersagt. Sie stehen weiterhin am Ende, weil sie chemische Identität nicht allein klären, unzureichende Exposition nicht reparieren und Kausalität nicht selbstständig erklären können. Die gesamte Hierarchie bestimmt die Schlussfolgerung, nicht eine einzelne Ebene.

15. Wissenschaftliche Schlussfolgerung

NAD⁺-Wiederherstellung zu optimieren bedeutet nicht, die NAD⁺-Zufuhr zu maximieren. Es bedeutet die disziplinierte Abstimmung von Versorgung, Kompartimentzugang, aktivem Verbrauch, Methylgruppenhaushalt, mitochondrialen Redoxsystemen und gemessener Reaktion. Die Kausalkette ist dort am stärksten, wo genaues Molekül, Reaktion, Ziel, Kompartiment und erreichbare Exposition geklärt sind.

CD38 ist ein glaubwürdiges Verbrauchsziel; Apigenin ein realer, pharmakologisch aber unvollständig geklärter Modulatorkandidat. NNMT verbindet Nicotinamid-Abbau und Methylgruppenbilanz; TMG ist ein bedingtes Werkzeug zur Remethylierung, kein verpflichtender Begleitstoff. Magnesium wirkt an MgATP-Reaktionen und der NAD-Kinase-vermittelten

NADP(H)-Bildung mit, wird dadurch aber weder zum universellen NAD⁺-Begleiter noch zum belegten Aufnahmeverstärker. Coenzym Q und Lipoat sind für den Energiestoffwechsel unverzichtbar; eine Ergänzung hängt von einer tatsächlichen Begrenzung ihrer jeweiligen Schritte ab. PQQ kann mitochondriale Signale modulieren, gehört aber nicht zur grundlegenden NAD-Maschinerie. NR und NMN können kontinuierliche Vorstufenzufuhr ermöglichen, ohne damit alle Gewebe oder Symptome nachweislich zu korrigieren.

Die praktische Regel bleibt daher sparsam und anspruchsvoll: die begrenzende Verbindung identifizieren, die kleinste schlüssige Maßnahme einsetzen, die Wirkungszuordnung erhalten und das Modell durch Verlaufsbeobachtung widerlegbar machen. So wird eine Protokollhilfe zu mechanistisch begründeter Medizin, ohne zur Supplementbroschüre zu werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Kory N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6:eabe5310. PMID: 33087354.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Grant R, et al. Changes in the human plasma and urine NAD⁺ metabolome during a six-hour intravenous infusion. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. PMID: 31572171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [3] Chini CCS, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2:1284-1304. PMID: 33199925.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2:1265-1283. PMID: 33199924.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Escande C, et al. Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38. *Diabetes.* 2013;62:1084-1093. PMID: 23172919.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172919/>
- [6] Lauritzen KH, et al. Apigenin inhibits NLRP3 inflammasome activation in monocytes and macrophages independently of CD38. *Front Immunol.* 2024;15:1497984. PMID: 39840045.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39840045/>
- [7] Eckert MA, et al. Nicotinamide N-methyltransferase at the crossroads between cellular metabolism and epigenetic regulation. *Pharmacol Ther.* 2021;221:107750. PMID: 33453420.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33453420/>
- [8] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12:20-25. PMID: 23997720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [9] Olthof MR, et al. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids. *PLoS Med.* 2005;2:e135. PMID: 15916468.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [10] Trammell SAJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun.* 2016;7:12948. PMID: 27721479.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [11] Martens CR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9:1286. PMID: 29599478.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Chowanadisai W, et al. PQQ stimulates mitochondrial biogenesis through CREB phosphorylation and PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 2010;285:142-152. PMID: 19861415.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861415/>
- [13] Hernandez-Camacho JD, et al. Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans. *Curr Drug Metab.* 2015;16:870-888. PMID: 26526835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526835/>
- [14] Maczurek A, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1463-1470. PMID: 18655815.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/>

- [15] Chini C, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;513:486-493. PMID: 30975470.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [16] Roboon J, et al. CD38 inhibition and nicotinamide riboside suppress neuroinflammation by increasing NAD. *Glia*. 2021;69:1655-1671. PMID: 33871064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871064/>
- [17] Sun X, et al. Apigenin alleviates oxidative-stress-induced cellular senescence via the SIRT1-NAD⁺-CD38 axis. *Am J Chin Med*. 2021. PMID: 34049472.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049472/>
- [18] Alcazar-Fabra M, et al. Coenzyme Q, oxidative stress and aging. *Mitochondrion*. 2007;7 Suppl:S34-S40. PMID: 17482528.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17482528/>
- [19] Walgren JL, et al. Effect of R(+)-alpha-lipoic acid on pyruvate metabolism and fatty acid oxidation in rat hepatocytes. *Metabolism*. 2004;53:165-173. PMID: 14767867.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767867/>
- [20] Williams MB, Jones HP. Calmodulin-dependent NAD kinase of human neutrophils. *Arch Biochem Biophys*. 1985;237(1):80-87. DOI: 10.1016/0003-9861(85)90256-5. PMID: 2982330.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2982330/>
- [21] UniProt Consortium. NADK_HUMAN (O95544): reviewed human NAD kinase catalytic reaction and divalent-metal requirement. UniProtKB/Swiss-Prot. Accessed 13 August 2026.
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/O95544/entry>
- [22] Reyna M, et al. Intravenous infusion of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) versus nicotinamide riboside (NR): a retrospective tolerability pilot study in a real-world setting. *Front Aging*. 2026;7:1652582. DOI: 10.3389/fragi.2026.1652582. PMID: 41704678.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41704678/>