

Wiederherstellung des Nicotinamidadenindinukleotid-Haushalts in der mechanistisch orientierten und klinischen Medizin

Eine integrative Monografie zur Biochemie und Kompartimentierung von NAD⁺, zur intravenösen Exposition, zur kontinuierlichen Versorgung mit oralen Vorstufen, zum Einsatz von Methylgruppendonatoren, zur Qualität von Rezepturarzneimitteln und zur klinischen Beurteilung im Verlauf

Autorin: Valentine Wibowo, klinische Forscherin

Institutionelle Zugehörigkeit: Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, Klinik Pratama Cepat Sehat, Bali, Indonesien

Ärztliche Begutachtung: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH; ärztliche Prüfung abgeschlossen, endgültige Freigabe unterzeichnet

Dokumentstatus: endgültige wissenschaftliche Monografie, zur Veröffentlichung freigegeben

Version: 3.1, endgültige Fassung

Berücksichtigter Evidenzstand: 12. August 2026

Verwendungszweck: wissenschaftliche Grundlagen, ärztliche Fortbildung, Forschungsplanung und strukturiertes klinisches Denken. Das Dokument ist weder eine allgemeingültige Behandlungsvorschrift noch ein Ersatz für die ärztliche Beurteilung.

Manuskripttyp: strukturierte mechanistische und translationale Monografie; keine systematische Übersichtsarbeit, klinische Leitlinie oder Werbemitteilung.

Vollständige deutsche Ausgabe, erstellt am 10. September 2026. Die übersetzten Erklärungen zu Freigabe und Verifizierung beziehen sich auf das englische Originalmanuskript.

Zusammenfassung

Nicotinamidadenindinukleotid (NAD⁺) nimmt in der menschlichen Biologie eine besondere Stellung ein. Es ist zugleich Redoxkofaktor, ein bestimmender Faktor des Energietransfers, Substrat von Signal- und Reparaturenzymen sowie ein Metabolit, dessen biologische Bedeutung vom Gewebe, vom Zellkompartiment, vom Redoxzustand und von den Geschwindigkeiten seiner Synthese und seines Verbrauchs abhängt. Die Wiederherstellung des NAD⁺-Haushalts ist deshalb ein plausibler klinischer Ansatz; vereinfachende Schlussfolgerungen sind jedoch unzuverlässig. Ein Anstieg von NAD⁺ im Vollblut belegt eine biochemische Wirkung auf das Zielsystem. Für sich genommen beweist er weder eine Wiederherstellung der Mitochondrienfunktion noch eine Besserung von Beschwerden oder eine Veränderung des Krankheitsverlaufs.

Diese Monografie verbindet sechs Evidenzbereiche: gesicherte Biochemie, zelluläre und subzelluläre Verteilung, vom Verabreichungsweg abhängige Pharmakologie, Interventionsdaten am Menschen, Sicherheit und widersprechende Befunde sowie den individuellen Verlauf unter Behandlung. Eine behördliche Zulassung wird als für die praktische Durchführung relevante Tatsache erfasst, dient aber nicht als Ersatzmaß für biochemische Richtigkeit oder klinischen Nutzen. Umgekehrt wird aus mechanistischer Plausibilität nicht automatisch auf klinische Wirksamkeit geschlossen. Jede Schlussfolgerung wird der Ebene zugeordnet, die sie tatsächlich stützt.

Die zentrale klinische These lautet, dass die Wiederherstellung des NAD⁺-Haushalts als abgestimmtes Behandlungskonzept besser zu verstehen ist als über ein einzelnes Produkt. Intravenöses NAD⁺ erzeugt eine akute extrazelluläre Exposition; es wird rasch verstoffwechselt, und die verträgliche Infusionsgeschwindigkeit begrenzt häufig die Zufuhr. Orales Nicotinamidribosid (NR) und Nicotinamidmononukleotid (NMN) können langsamere, anhaltende Veränderungen im zirkulierenden NAD-Metabolom bewirken. Einzelne Studien zeigen zudem messbare Veränderungen im Skelettmuskel oder bei NAD-bezogenen Signalen im Gehirn. Trimethylglycin (TMG, Betain) ist keine obligatorische Begleittherapie. Sein Einsatz als Methylgruppendonator ist an bestimmte Voraussetzungen gebunden: maßgeblich sind der Abbau und die Ausscheidung von Nicotinamid, Homocystein, der Folat- und Vitamin-B12-Status, Leber- und Nierenfunktion, die ernährungsbedingte Versorgung mit Methylgruppen sowie die Entwicklung der Blutfette.

Humanstudien belegen für NR und NMN regelmäßig eine biochemische Wirkung auf das Zielsystem. Funktionelle Ergebnisse sind dagegen uneinheitlich, hängen von der untersuchten Population ab und fallen häufig negativ aus. Die Datenlage zu intravenösem NAD⁺ selbst ist deutlich schmaler: Eine kleine metabolomische Pilotstudie zeigt das rasche Verschwinden aus dem Plasma und die Bildung nachgeschalteter Metaboliten. Eine retrospektive klinische Fallserie beschreibt von der Infusionsgeschwindigkeit abhängige Magen-Darm-Beschwerden, Druckgefühl im Brustkorb und eine längere Infusionsdauer. Belastbare Studien mit klinischen Endpunkten, die intravenöses NAD⁺ als universelle Behandlung von Fatigue, kognitiver Benommenheit, Alterungsprozessen oder Abhängigkeitserkrankungen etablieren, fehlen.

Clinic Terrain schlägt deshalb das klinische Denkmodell NAD-5D vor: Defizit, Zufuhr, Verteilung, Verbrauch und nachgewiesenes Ansprechen. Das Modell verhindert häufige Fehlschlüsse: Verabreichung wird nicht mit intrazellulärer Ankunft gleichgesetzt, eine biochemische Wirkung nicht mit einem Nutzen für den Patienten und ein anfängliches

Ansprechen nicht mit einer dauerhaften Wiederherstellung. NAD-bezogene Behandlungen sind am besten begründbar, wenn sie in ein mechanistisch definiertes, qualitätsgesichertes Programm eingebettet sind, dessen Annahmen sich im Verlauf widerlegen lassen.

Zentrale Ergebnisse

- NAD bildet ein kompartimentiertes Netzwerk und keine einheitliche zirkulierende Menge. Die zytosolischen, nukleären und mitochondrialen Pools stehen miteinander in Verbindung, sind aber nicht austauschbar. Eine im Blut nachgewiesene Wirkung erlaubt nicht automatisch den Schluss, dass Gewebe oder Organellen wiederhergestellt wurden.
- NAD im Vollblut ist ein Expositionsmarker, kein validierter Biomarker des menschlichen Alterns. Eine Analyse von sieben Kohorten aus dem Jahr 2026 fand bemerkenswert stabile Vollblut-NAD-Werte über verschiedene Altersgruppen und unter Lebensstilinterventionen hinweg, während die Werte weiterhin auf NR ansprachen [43]. Befunde aus menschlichen Geweben sind uneinheitlicher und werden stark von Gewebe, Geschlecht, Probenmatrix und Messverfahren beeinflusst [44–46].
- Intravenöses NAD erzeugt eine kontrollierte vaskuläre Exposition; der Transport des intakten Moleküls in die Zelle ist damit nicht bewiesen. Die maßgebliche metabolomische Humanstudie dokumentiert das rasche Verschwinden aus dem Plasma und die Bildung nachgeschalteter Metaboliten [6]. Für weitreichende Aussagen zu Fatigue, kognitiver Benommenheit, Abhängigkeitserkrankungen oder gesundem Altern fehlen weiterhin kontrollierte klinische Endpunktdaten.
- Orales NR und NMN beeinflussen das zirkulierende NAD-Metabolom zuverlässig. Manche Studien zeigen auch eine Wirkung im Muskel oder Gehirn. Die klinischen Ergebnisse reichen jedoch von positiven Signalen bis zu ausdrücklich negativen primären Endpunkten [11–24,38–40,53–55].
- TMG kommt unter bestimmten Voraussetzungen infrage. NNMT verbindet den NAD-Umsatz mechanistisch mit dem Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel. Die Humandaten begründen jedoch keine verpflichtende Supplementierung mit Methylgruppendonatoren. Ob diese sinnvoll ist, hängt von Homocystein, B-Vitamin-Status, Ernährung, Leber- und Nierensituation sowie der Reaktion der Blutfette ab [25–29,40].
- Bei Krebs ist eine kontextspezifische Beurteilung erforderlich. NAD kann die Widerstandsfähigkeit gesunder Gewebe, die DNA-Reparatur oder das Ansprechen auf eine Behandlung unterstützen, zugleich aber auch den Tumorstoffwechsel und in experimentellen Modellen Therapieresistenz fördern. Tumorart, Krankheitsstatus und Wirkmechanismus der Behandlung müssen die Risikoanalyse bestimmen [31–37].
- Die klinisch begründbare Einheit ist ein über die Zeit überprüfbarer Therapieversuch, dessen Hypothese sich widerlegen lässt. Das NAD-5D-Modell von Clinic Terrain unterscheidet Defizit, Zufuhr, Verteilung, Verbrauch und nachgewiesenes Ansprechen. Es verlangt Rückverfolgbarkeit des Produkts, vorab definierte Zielgrößen und Abbruchregeln.

Inhalt

1. Ziel und Geltungsbereich
2. Aufbau der Evidenzbasis und Methode der Erkenntnisbewertung
3. NAD⁺ als Redoxkofaktor und verbrauchtes Substrat
4. Biosynthese und Wiederverwertung
5. Zelluläre Kompartimentierung
6. Messmethodik und Interpretation von Biomarkern
7. Altern und anhaltender NAD-Verbrauch
8. Intravenöses NAD⁺
9. Orales NR und NMN
10. Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel und gezielter Einsatz von TMG
11. Das klinische Denkmodell NAD-5D
12. Klinische Phänotypen und prüfbare Hypothesen
13. Onkologie
14. Qualität von Rezeptur Arzneimitteln
15. Messung und Überprüfung von Hypothesen im Verlauf
16. Prospektives Protokoll zur Gewinnung klinischer Erkenntnisse
17. Übersicht der Humanstudien
18. Matrix aus Aussagen, stützender Evidenz und Gegenbefunden
19. Diskussion
20. Schlussfolgerungen
21. Autorenschaft, Erklärungen und Verifizierung
22. Literaturverzeichnis

1. Ziel und Geltungsbereich

Dies ist eine mechanistische klinische Monografie, weder ein Marketingtext noch eine herkömmliche Wirksamkeitsleitlinie. Sie behandelt vier Fragen:

- Welche biologischen Erkenntnisse zur Synthese, zum Transport, zur Kompartimentierung und zum Verbrauch von NAD⁺ sind gesichert?
- Welcher Exposition wird der Organismus durch den jeweiligen Verabreichungsweg tatsächlich ausgesetzt?
- Welche klinischen Ergebnisse wurden beim Menschen nachgewiesen, welche bleiben vorläufige Signale und welche beruhen auf unbelegten Übertragungen?
- Wie lässt sich ärztlich beurteilen, ob eine NAD-bezogene Strategie für einen bestimmten Patienten schlüssig ist und ob sie wirkt?

Die Monografie behandelt intravenöses NAD⁺, orales NMN, orales NR und eine an bestimmte Voraussetzungen gebundene Unterstützung durch Methylgruppendonatoren. Sie betrachtet die verschiedenen Vitamin-B3-Derivate nicht als austauschbar. Nicotinsäure, Nicotinamid, NR, NMN, NADH und NAD⁺ gelangen über unterschiedliche Enzyme in das Netzwerk, erzeugen unterschiedliche Metaboliten und unterscheiden sich hinsichtlich Verträglichkeit und Evidenzlage.

Das Manuskript trennt bewusst drei Fragen, die häufig miteinander vermischt werden:

- Kann das Molekül oder seine Vorstufe das NAD-Metabolom verändern?
- Erreicht diese Veränderung das beabsichtigte Gewebe und den angestrebten Mechanismus?
- Entsteht daraus ein relevanter und anhaltender klinischer Effekt?

Ein Ja auf einer Ebene beantwortet die nächste Frage noch nicht.

2. Aufbau der Evidenzbasis und Methode der Erkenntnisbewertung

2.1 Evidenzquellen

Die Evidenzbasis wurde aus folgenden Quellen zusammengestellt:

- gezielte Recherchen in PubMed/MEDLINE bis zum 12. August 2026;
- biochemische Primärstudien und primäre Untersuchungen zu Transportmechanismen;
- randomisierte und kontrollierte Humanstudien zu NR und NMN;
- Humanstudien zu Pharmakokinetik, Metabolom und Verträglichkeit intravenös verabreichter NAD-bezogener Verbindungen;
- systematische Übersichtsarbeiten zur Erfassung der klinischen Studienlandschaft und zur Identifizierung widersprüchlicher Ergebnisse;

- der interne wissenschaftliche Korpus von Clinic Terrain zu Mitochondrien, Redoxbiologie, Methylierung, metabolischen Ausgangsbedingungen, Onkologie und intravenöser Behandlungspraxis.

Die wichtigsten Suchkombinationen lauteten im englischen Original:

- NAD metabolism AND compartmentation AND salvage AND NAMPT AND NMNAT;
- SLC25A51 AND mitochondrial NAD transport;
- CD38 AND NAD decline AND aging AND senescence;
- intravenous NAD AND human AND metabolome OR tolerability;
- nicotinamide riboside AND randomized controlled trial AND human;
- nicotinamide mononucleotide AND randomized controlled trial AND human;
- NNMT AND methylation AND SAM AND SAH AND homocysteine;
- betaine OR trimethylglycine AND homocysteine AND lipids;
- NAD precursor AND cancer AND tumor metabolism OR chemotherapy resistance.

Diese Arbeit erhebt nicht den Anspruch einer systematischen Übersichtsarbeit nach PRISMA. Es handelt sich um eine strukturierte mechanistische Monografie. Reproduzierbarkeit der Recherche, berücksichtigter Evidenzstand, Studientypen und Gegenbefunde werden dennoch ausdrücklich dokumentiert, damit spätere Aktualisierungen überprüfbar bleiben.

2.1.1 Auswahlkriterien und Regeln der Datenextraktion

Für Aussagen zum klinischen Nutzen wurden primäre Humanstudien bevorzugt. Für mechanistische Aussagen hatten biochemische Primärstudien, Isotopenmarkierungsstudien sowie genetische und transportbezogene Untersuchungen Vorrang. Systematische Übersichtsarbeiten dienten dazu, Studien aufzufinden, die Tragfähigkeit narrativer Schlussfolgerungen in der Gesamtschau zu prüfen und Widersprüche zu erkennen. Wenn eine entscheidende Primärstudie verfügbar war, ersetzte eine Übersichtsarbeit diese nicht. Tier- und Zellstudien wurden nur berücksichtigt, wenn sie einen Mechanismus, eine Verteilung oder eine Sicherheitsgrenze belegten, die sich aus ethischen oder praktischen Gründen nicht zuerst am Menschen untersuchen ließ.

Bei jeder Humanstudie konzentrierte sich die Datenextraktion auf die Population, die randomisierte Stichprobe, die Vergleichsgruppe, die Intervention, die Dauer, den vorab festgelegten primären Endpunkt, das quantitative Ergebnis, unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche, Finanzierung und erklärte Interessenkonflikte. Sekundäre und explorative Ergebnisse werden entsprechend gekennzeichnet. Eine statistisch signifikante Veränderung innerhalb einer Gruppe gilt nicht als Nachweis eines Behandlungseffekts, wenn der maßgebliche Vergleich zwischen den Gruppen negativ ausfällt. Eine Veränderung eines Biomarkers wird nicht als klinische Wirksamkeit umgedeutet.

2.1.2 Kontrolle von Verzerrungen

Gezielt wurde nach fünf wiederkehrenden Verzerrungen gesucht: unausgewogenen Ausgangswerten in kleinen Studien, multiplen Tests ohne Korrektur, Interessenkonflikten von Sponsoren oder Erfindern, Übungs- und Erwartungseffekten sowie der selektiven Betonung von ansprechenden Teilnehmenden oder sekundären Endpunkten. Studien mit negativen Ergebnissen wurden ausdrücklich beibehalten. Das ist in einem Forschungsfeld besonders wichtig, in dem biochemische Wirkungen häufig nachweisbar sind, die Stichproben klein bleiben und die Rangordnung der Endpunkte leicht verwischt wird.

2.1.3 Evidenzbereiche

Die Monografie führt Evidenz aus verschiedenen Bereichen zusammen, statt einer einzelnen Institution die Deutungshoheit zu überlassen: chemische Identität und Stöchiometrie, zellulärer Mechanismus, Pharmakokinetik beim Menschen und Wirkung im Zielgewebe, kontrollierte klinische Ergebnisse, Sicherheit und Gegenbefunde, Qualität der Zubereitung sowie reproduzierbares Ansprechen im Verlauf. Der regulatorische Status wird angegeben, wenn er für die praktische Durchführung relevant ist; ihm wird jedoch kein eigenständiges wissenschaftliches Gewicht zugewiesen.

2.2 Hierarchie der Schlussfolgerungen

Clinic Terrain setzt eine behördliche Entscheidung nicht mit wissenschaftlicher Wahrheit gleich. Marktzulassung, Produkteinstufung und administrativer Status sind für eine rechtmäßige Durchführung und die erforderliche Information relevant. Bei der Beurteilung, ob ein biochemischer Mechanismus existiert, erhalten sie jedoch kein Gewicht.

Für wissenschaftliche Schlussfolgerungen gilt stattdessen folgende Hierarchie:

- Chemische und biochemische Identität: Molekül, Reaktion, Enzym und Stöchiometrie sind gesichert.
- Zellulärer Mechanismus: Der Stoffwechselweg funktioniert in einem definierten biologischen System.
- Verteilung und Wirkung am Zielsystem: Die verabreichte Intervention erreicht oder verändert das relevante Kompartiment oder einen sachlich begründbaren Ersatzmarker.
- Funktionelle biologische Reaktion: Stoffwechsel, Signalübertragung oder Physiologie verändern sich in der vorhergesagten Richtung.
- Patientenrelevanter Endpunkt: Beschwerden, Leistungsfähigkeit, Krankheitsparameter oder Lebensqualität verbessern sich in relevantem Ausmaß.
- Dauerhaftigkeit und Reproduzierbarkeit: Der Effekt hält an, tritt bei erneuter Behandlung wieder auf oder lässt sich über eine eng begrenzte Kohorte hinaus bestätigen.

Die unteren Ebenen werden nicht verworfen, nur weil eine große klinische Endpunktstudie fehlt. Die höheren Ebenen werden nicht vorausgesetzt, nur weil die Befunde auf den unteren Ebenen überzeugend sind.

2.2.1 Eigenständige Achse der klinischen Validierung

Kausale Erklärungstiefe und klinische Validierung beantworten unterschiedliche Fragen und werden daher getrennt ausgewiesen. Die kausale Erklärungstiefe beschreibt Identität, Mechanismus, Verteilung und biologische Reaktion. Die klinische Validierung beschreibt die Stärke der am Menschen gewonnenen Evidenz für patientenrelevante Ergebnisse der konkret benannten Intervention, des Verabreichungswegs, der Population und des Endpunkts. Keine der beiden Achsen ersetzt die andere.

Klinische Klasse	Evidenz zu klinischen Ergebnissen am Menschen	Zulässige Schlussfolgerung	Wesentliche Einschränkung
A	Replizierte kontrollierte Humanstudien mit ausreichender statistischer Teststärke	Effektschätzung für die jeweilige Population, Intervention, Verabreichungsart und Indikation	Sagt nicht jede individuelle Reaktion voraus und belegt nicht jeden Mechanismus
B	Kontrollierte Humanstudie oder übereinstimmende Studien mit wesentlichen Einschränkungen	Signal für einen klinischen Effekt beim Menschen oder belastbar nachgewiesene Wirkung am Zielsystem	Teststärke, Dauer, Endpunkt, Vergleichsgruppe oder Replikation können begrenzt sein
C	Unkontrollierte Beobachtung am Menschen oder kleine physiologische Studie	Machbarkeit, Heterogenität, Sicherheitssignal oder Hypothese	Kann den Behandlungseffekt nicht zuverlässig isolieren
D	Keine direkten therapeutischen Endpunktdaten; nur Zusammenhang mit körpereigenen Vorgängen oder verwandte Exposition beim Menschen	Relevanz für den menschlichen Kontext	Die Wirkung einer von außen zugeführten Behandlung bleibt ungeprüft
E	Keine ausreichenden Humanbelege zu Exposition oder klinischen Ergebnissen für die genaue Intervention und den genauen Verabreichungsweg	Ausschließlich ein Forschungsansatz	Befunde zu verwandten Molekülen, Verabreichungswegen oder Modellen schließen diese Lücke nicht

Ein überzeugender biochemischer Mechanismus kann mit einer klinischen Validierung der Klasse D oder E einhergehen. Umgekehrt kann ein kontrolliertes klinisches Ergebnis Mängel bei der molekularen Identität, der Exposition oder der Übereinstimmung des Verabreichungswegs nicht ausgleichen. Dieses Zwei-Achsen-System entspricht dem Erkenntnismodell der Peptidmonografie von Clinic Terrain. Hier wird es auf einzelne Aussagen zu NAD-bezogenen Interventionen angewendet.

2.3 Begriffe für die Sicherheit der Aussage

- **Gesichert:** wiederholt durch direkte Messungen nachgewiesen, ohne wesentliche Gegenbefunde.
- **Gestützt:** schlüssige Evidenz aus mehr als einem Bereich, bei verbleibender Unsicherheit.
- **Signal:** ein prüfenswerter Befund, der noch nicht ausreichend gesichert ist, um eine weitreichende Schlussfolgerung zu tragen.
- **An Voraussetzungen gebunden:** wahrscheinlich abhängig von Phänotyp, Verabreichungsweg, Dosis, Gewebe oder Ausgangszustand.
- **Ungeklärt:** die Evidenz ist spärlich, widersprüchlich oder beruht auf unzureichenden Ersatzmarkern.
- **Als allgemeingültige Aussage widerlegt:** Die Evidenz widerspricht einer weit gefassten Formulierung direkt, auch wenn engere Anwendungskontexte plausibel bleiben.

3. NAD⁺ als Redoxkofaktor und verbrauchtes Substrat

NAD⁺ und NADH bilden ein Redoxpaar, das für Glykolyse, Pyruvatoxidation, Citratzyklus, Betaoxidation und oxidative Phosphorylierung zentral ist. NAD⁺ nimmt ein Hydrid auf und wird dadurch zu NADH. NADH überträgt Reduktionsäquivalente auf die mitochondriale Elektronentransportkette oder auf andere Redoxreaktionen. Die Gesamtmenge an NAD ist daher nur eine Dimension. Das NAD⁺/NADH-Verhältnis, der Durchsatz durch den Pool und der kompartimentspezifische Redoxzustand können ebenso wichtig sein wie die Gesamtkonzentration.

NAD⁺ wird außerdem irreversibel verbraucht. Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen nutzen NAD⁺ für die Signalantwort auf DNA-Schäden und deren Reparatur. Sirtuine spalten NAD⁺ bei der Deacylierung. CD38 und verwandte Ektoenzyme verstoffwechseln extrazelluläre oder membran zugängliche NAD-bezogene Substrate. SARM1 kann in geschädigten Axonen einen massiven NAD-Verlust auslösen. Diese Reaktionen verbinden die NAD-Verfügbarkeit mit dem Erhalt des Genoms, epigenetischer Regulation, Kalziumsignalwegen, Immunfunktion und neuronaler Integrität.

Diese Doppelrolle führt zu einer zentralen klinischen Mehrdeutigkeit. Ein verminderter NAD-Pool kann auf unzureichende Synthese, übermäßigen Verbrauch, Umverteilung zwischen Kompartimenten, veränderte Redoxflüsse oder eine Kombination dieser Faktoren zurückgehen. Eine höhere Zufuhr von Vorstufen kann einen durch mangelnde Bereitstellung

begrenzten Zustand korrigieren. Ein anhaltender Verbrauch durch Entzündung, DNA-Schäden, Immunaktivierung, Schlafstörungen, Alkoholexposition, metabolische Überlastung oder einen anderen fortbestehenden Stressor wird dadurch aber möglicherweise nicht behoben.

Schlussfolgerung: NAD⁺ ist nicht einfach ein „zellulärer Treibstoff“. Es ist ein Metabolit in einem Netzwerk, der fortlaufend synthetisiert, transportiert, reduziert, oxidiert und verbraucht wird. Die vereinfachte Bezeichnung mag in der Patienteninformation verständlich sein, reicht für klinische Überlegungen wissenschaftlich jedoch nicht aus.

4. Biosynthese und Wiederverwertung

Menschliche Zellen erhalten ihre NAD-Versorgung über mehrere miteinander verknüpfte Wege aufrecht.

4.1 De-novo-Synthese

Tryptophan kann in den Kynureninweg eingehen und schließlich Chinolinsäure bilden, die über QPRT-abhängige Schritte in Richtung NAD⁺ umgesetzt wird. Dieser Weg ist metabolisch aufwendig und wird stark von Leberfunktion, Immunsignalen, Mikronährstoffverfügbarkeit und konkurrierenden Stoffwechselwegen innerhalb des Kynureninsystems beeinflusst. Ein verstärkter Stofffluss durch den Kynureninweg garantiert daher keine höhere NAD-Synthese.

4.2 Preiss-Handler-Weg

Nicotinsäure wird durch NAPRT zu Nicotinsäuremononukleotid und anschließend über weitere Schritte zu NAD⁺ umgesetzt. Dieser Weg unterscheidet sich pharmakologisch von den Stoffwechselwegen amidierter Vorstufen und darf nicht mit NR oder NMN gleichgesetzt werden.

4.3 Wiederverwertung amidierter Vorstufen

Nicotinamid, das bei NAD-verbrauchenden Reaktionen entsteht, kann durch NAMPT zu NMN wiederverwertet und anschließend durch NMNAT-Enzyme zu NAD⁺ adenyliert werden. Dieser Weg ist in vielen Säugetiergeweben quantitativ bedeutsam. Er erklärt, weshalb die Wirksamkeit einer Wiederherstellung des NAD-Haushalts nicht nur von der Vorstufenzufuhr abhängen kann, sondern auch von NAMPT-Aktivität, ATP-Verfügbarkeit, gewebespezifischer Enzymexpression und der Geschwindigkeit, mit der Nicotinamid der Methylierung und Ausscheidung zugeführt wird.

4.4 Eintritt von NR und NMN in das Netzwerk

NR wird durch Nicotinamidribosidkinasen zu NMN phosphoryliert. Unter bestimmten Bedingungen kann NMN vor dem Eintritt in die Zelle extrazellulär zu NR dephosphoryliert werden; in einzelnen Geweben können auch direkte Transportmechanismen wirken. Welchen Anteil der Transport von intaktem NMN, die extrazelluläre Umwandlung und die durch das Mikrobiom vermittelte Transformation jeweils haben, hängt vom Kontext ab. In zellulären Säugetiermodellen begrenzt NRK1 die Verwertung von exogenem NR und NMN. Isotopenmarkierungen sprechen in diesen Systemen für eine extrazelluläre Umwandlung von NMN zu NR vor der Aufnahme [50]. Die orale Verabreichung lässt sich daher nicht auf einen einzigen allgemeingültigen Resorptionsweg reduzieren.

Das Feld der Vorstufen beschränkt sich nicht auf NR und NMN. Trigonellin wurde durch Isotopenmarkierungen und mechanistische Modelle als NAD-Vorstufe identifiziert; ergänzend bestehen beim Menschen beobachtete Zusammenhänge mit dem Muskelstatus [57]. Damit ist Trigonellin ein Forschungskandidat. Eine klinische Gleichwertigkeit ist dadurch nicht belegt, und Interventionsstudien werden dadurch derzeit nicht ersetzt.

Klinische Konsequenz: Die Wahl einer Vorstufe ist eine Entscheidung über einen Stoffwechselweg. Sie sollte sich am wahrscheinlichen Engpass orientieren. Dass ein Molekül in einem Stoffwechselschema näher an NAD liegt, bedeutet nicht zwangsläufig, dass es jedes Gewebe am besten erreicht.

5. Zelluläre Kompartimentierung verändert die Bedeutung von „NAD erhöhen“

Die NAD-Pools in Zytosol, Zellkern und Mitochondrien sind funktionell verbunden, aber nicht austauschbar. Nukleäre und zytosolische Pools können über diffusionsfähige Zwischenprodukte und lokale Synthese miteinander kommunizieren. Die innere Mitochondrienmembran stellt eine eigenständige Transportbarriere dar.

Die Identifizierung von SLC25A51 als mitochondrialem NAD-Transporter bei Säugetieren hat gezeigt, dass intaktes NAD⁺ über einen regulierten Transporter in die Mitochondrien gelangen kann [1,30]. Der genetische Verlust von SLC25A51 vermindert das mitochondriale NAD, beeinträchtigt die Funktion der Atmungskette und verändert die ATP-Produktion. Umgekehrt können Änderungen der SLC25A51-Aktivität NAD in zytosolische und nukleäre Pools umverteilen und die PARP1-abhängige DNA-Reparatur beeinflussen [2].

Diese Befunde widerlegen einen häufigen Fehlschluss: Ein gemessener Anstieg von NAD im Plasma oder Vollblut belegt keinen Anstieg des mitochondrialen NAD in dem Gewebe, das für die Beschwerden des Patienten verantwortlich ist. Blut ist ein nützliches und gut zugängliches Kompartiment, aber kein universeller Ersatz für Gehirn, Skelettmuskel, Leber, Immunzellen oder die mitochondriale Matrix.

Die gleiche Unterscheidung gilt für das NAD⁺/NADH-Verhältnis. Die Gesamtmenge an NAD kann steigen, während kompartimentspezifische Redoxbedingungen weiterhin durch Substratüberschuss, Hypoxie, gestörten Elektronentransport oder eine unzureichende Reoxidation von NADH begrenzt bleiben.

Gesichert: Die NAD-Biologie von Säugetieren ist kompartimentiert, und SLC25A51 ist ein wesentlicher mitochondrialer NAD-Transporter.

Klinisch ungeklärt: In welchem Ausmaß eine bestimmte intravenöse oder orale Intervention das mitochondriale NAD in einem symptomrelevanten menschlichen Gewebe verändert und ob diese Veränderung den klinischen Nutzen kausal vermittelt.

6. Messmethodik und Interpretation von Biomarkern

6.1 Der Analyt lässt sich nicht von seiner Probenmatrix trennen

Die Angabe „NAD-Spiegel“ ist unvollständig, solange der Befund nicht die chemische Spezies, die biologische Matrix, die Zellfraktion, das Entnahmeverfahren, die Zeit bis zur Stabilisierung, das Extraktionsverfahren und die analytische Plattform benennt. Im Vollblut überwiegt der Anteil zellulären Materials, insbesondere der Erythrozyten. Plasma, Serum, periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs), Skelettmuskel und Hirnspektroskopie erfassen unterschiedliche biologische Räume. Gesamt-NAD, NAD⁺, NADH, das NAD⁺/NADH-Verhältnis, NADP(H), NMN, NR, NAAD und methylierte Ausscheidungsprodukte beantworten jeweils andere Fragen.

NAD-Metaboliten stellen hohe Anforderungen an die Analytik. Oxidation und Reduktion können nach der Probenentnahme weiterlaufen, Zelllyse kann die Analyten umverteilen, und eine verzögerte Unterbrechung der Stoffwechselreaktionen kann biologische Veränderungen außerhalb des Körpers erzeugen. Validierte Isotopenverdünnungs-LC-MS-Verfahren verbessern Spezifität und Wiederfindung. Doch selbst eine technisch hervorragende Messung löst das Problem eines nicht passenden Zielgewebes nicht [58,59]. Ein präziser Vollblutwert bleibt ein Vollblutwert.

6.2 Biomarker für Exposition, Ausgangszustand und Ergebnis

Drei Verwendungszwecke sind zu unterscheiden:

- **Expositionsmarker:** Er zeigt, dass eine Intervention ein zugängliches NAD-Metabolom verändert hat. Vollblut-NAD und NAAD erfüllen nach oraler NR-Gabe häufig diese Funktion [49].
- **Zustandsmarker:** Er soll einen relevanten biologischen Zustand vor der Behandlung abbilden. Vollblut-NAD ist weder als allgemeingültiger Marker einer unzureichenden NAD-Verfügbarkeit im Gewebe noch als Marker des biologischen Alterns beim Menschen validiert [43].
- **Ergebnismarker:** Er sagt einen patientenrelevanten Nutzen voraus oder vermittelt diesen. Ein Anstieg des zirkulierenden NAD ist nicht als universeller Ersatzendpunkt für Energie, Kognition, körperliche Leistungsfähigkeit oder eine Veränderung des Krankheitsverlaufs validiert.

Die Vermischung dieser Kategorien ist der zentrale Interpretationsfehler kommerzieller NAD-Medizin.

6.3 Vollblut-NAD und Altern

Die methodisch strengsten aktuellen Gegenbefunde stammen von Trętowicz und Mitarbeitenden. Sie verwendeten ein validiertes UHPLC-Verfahren mit hochauflösender Massenspektrometrie in sieben unabhängigen menschlichen Kohorten. Die Vollblut-NAD-Werte blieben über das Alter und verschiedene Lebensstilinterventionen hinweg bemerkenswert stabil, stiegen nach NR-Supplementierung jedoch erwartungsgemäß an [43]. Das Ergebnis stützt Vollblut-NAD als Expositionsmarker und stellt zugleich seine Verwendung als Marker des Alterungszustands infrage.

Frühere Humanstudien sind deshalb nicht schlicht „falsch“; sie untersuchten andere Kohorten, Probenmatrizen oder Gewebe. Eine Studie mit 1.518 Teilnehmenden berichtete geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen Vollblutwerten und Alter, mit einem deutlicheren Rückgang bei Männern [44]. In menschlichen Hautproben aus dem Beckenbereich zeigte sich ein altersassoziierter NAD-Rückgang im Gewebe, der mit oxidativem Stress und PARP-Aktivität zusammenhing [45]. Untersuchungen mittels Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie weisen auf altersbezogene Unterschiede oder physiologische Zusammenhänge beim zerebralen NAD hin. Die Stichproben sind jedoch klein, die Messungen methodenspezifisch und nicht mit Blutwerten austauschbar [46]. Die wissenschaftlich angemessene Gesamtschau lautet daher: Unterschiede zwischen Geweben, keine allgemeingültige Abfallkurve.

6.4 Kompartimentspezifische Messung

Genetisch kodierte Biosensoren zeigen, dass sich freies NAD in Zellkern, Zytosol und Mitochondrien getrennt messen lässt und dass diese Pools unterschiedlich reagieren [47]. Isotopenmarkierungen und Eingriffe in SLC25A51 zeigen darüber hinaus, dass mitochondriales NAD das umfassendere zelluläre System abpuffern oder dessen Verteilung verändern kann [1,2,30,48]. Diese Verfahren sind keine klinischen Routinetests. Sie markieren aber die Grenze zulässiger Schlussfolgerungen: Eine systemische Messung kann allein nicht bestimmen, welches intrazelluläre Kompartiment für Beschwerden verantwortlich ist.

6.5 Mindeststandard der Dokumentation

Jede NAD-Messung bei Clinic Terrain, die wissenschaftlich interpretiert werden soll, sollte Folgendes festhalten: Nüchternzustand oder Nahrungsaufnahme, Tageszeit, vorausgegangene körperliche Belastung und Alkoholkonsum, Entnahmeröhrchen, Zeit bis zum Stoppen der Stoffwechselreaktionen oder Einfrieren, Lagertemperatur und bisherige Gefrier-Auftau-Zyklen, Matrix und Fraktion, Messverfahren, interne Standards, Einheiten, Referenzverfahren des Labors und zeitlicher Abstand zur letzten Verabreichung. Verlaufsmessungen sollten möglichst mit derselben Matrix und derselben Methode erfolgen.

Messtechnische Schlussfolgerung: Ein Anstieg von NAD im Blut kann eine biochemische Exposition bestätigen. Er kann allein weder einen NAD-Mangel diagnostizieren noch dessen Ort bestimmen, den Transport in die Mitochondrien beweisen oder einen klinischen Nutzen bestätigen.

7. Altern und das Problem des anhaltenden Verbrauchs

Altersassoziierte NAD-Veränderungen sind nicht in jedem Gewebe und bei jedem Menschen gleich. Verbreitete Altersdiagramme mit festen Prozentangaben sind wissenschaftlich nicht vertretbar. Die Studie mit sieben Kohorten aus dem Jahr 2026 fand keinen relevanten Alterszusammenhang im Vollblut [43]. Andere Humanstudien berichteten dagegen Zusammenhänge, die von Gewebe, Geschlecht oder Messmethode abhingen [44–46]. Es ist daher nicht angemessen, einen NAD-Mangel allein über das Alter zu diagnostizieren oder einem Patienten zu erklären, sein NAD müsse in einem bestimmten Alter auf einen festen Prozentsatz gefallen sein. Altern ist ein mechanistisch relevanter Risikokontext, keine aus dem Geburtsdatum abgeleitete Labordiagnose.

Mechanistisch sind mehrere Einflussfaktoren allerdings gut belegt. In verschiedenen Alterungsmodellen nehmen CD38-Expression und NADase-Aktivität zu. Von seneszenten Zellen ausgeschüttete Faktoren können CD38 in Makrophagen und anderen nicht seneszenten Zellen induzieren. In Mausgeweben trägt die Anreicherung CD38-positiver Entzündungszellen zum altersbedingten NAD-Rückgang bei [3–5]. DNA-Schäden können den NAD-Bedarf durch PARP erhöhen. Chronische Immunaktivierung kann zugleich den Verbrauch steigern und den Tryptophanstoffwechsel umlenken. Verminderte NAMPT-Aktivität, veränderte zirkadiane Regulation, metabolische Überlastung und mitochondriale Dysfunktion können die Wiederherstellung zusätzlich begrenzen. NAMPT-Expression und zelluläres NAD schwanken in experimentellen Systemen unter zirkadianer Kontrolle. Das liefert eine mechanistische Begründung, Schlafzeiten und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus als mögliche Einflussfaktoren zu berücksichtigen und nicht als beiläufige Lebensstilfragen abzutun [52]. SARM1 verursacht einen eigenständigen neuronalen Verbrauchsmechanismus: Ein verletzungsbedingter Anstieg des NMN/NAD-Verhältnisses aktiviert seine intrinsische NADase und kann einen sich selbst verstärkenden Zusammenbruch des axonalen Stoffwechsels auslösen [51]. Dieser Mechanismus ist in experimentellen Neuronen und Modellen axonaler Verletzung gesichert; eine allgemeine Erklärung für kognitive Benommenheit ist er nicht.

Daraus folgt ein wichtiges therapeutisches Prinzip: Eine Zufuhr ohne Kontrolle der Verbrauchsursachen kann eine vorübergehende biochemische Korrektur bewirken, ohne den NAD-Haushalt dauerhaft wiederherzustellen. Wenn Entzündungsaktivität, Schlafmangel, Alkoholexposition, anhaltende Infektion, glykämische Überlastung, Arzneimittelwirkungen oder unbehandelte endokrine Störungen den Bedarf weiter erhöhen, kann der Nutzen wiederholter NAD-Gaben abnehmen.

Die erste klinische Frage sollte daher nicht „Wie viel NAD?“ lauten, sondern: „Weshalb ist bei diesem Patienten eine unzureichende NAD-Verfügbarkeit plausibel, in welchem Gewebe und durch welchen Mechanismus?“

8. Intravenöses NAD⁺: Was der Verabreichungsweg belegt und was nicht

8.1 Akute extrazelluläre Exposition

Die intravenöse Verabreichung umgeht die gastrointestinale Resorption und erzeugt eine direkte vaskuläre Exposition. Diese Aussage ist pharmakologisch richtig. Sie rechtfertigt jedoch nicht die Formulierung „100 % zelluläre Bioverfügbarkeit“. Das infundierte Molekül unterliegt zunächst der Verteilung im Plasma, Interaktionen an endothelialen Grenzflächen, extrazellulärem Stoffwechsel, renaler Verarbeitung und der Wirkung von Ektoenzymen. Erst danach lässt sich überhaupt über eine intrazelluläre Ankunft sprechen.

In der maßgeblichen metabolomischen Pilotstudie am Menschen erhielten acht Teilnehmende 750 mg NAD⁺ über sechs Stunden mit etwa 3 µmol/min [6]. Mindestens während der ersten zwei Stunden wurde das infundierte NAD⁺ bei dieser Infusionsgeschwindigkeit rasch und vollständig aus dem Plasma entfernt. Das Metabolitenmuster war mit einem extrazellulären Abbau vereinbar. Dazu gehörten Anstiege von Nicotinamid, ADP-Ribose-bezogenen Produkten und der Ausscheidung methylierten Nicotinamids. Die Studie belegt die Verstoffwechslung des infundierten Substrats. Sie zeigt nicht, wie viel intaktes NAD ein bestimmtes Gewebe oder eine bestimmte Organelle erreicht hat.

8.2 Verträglichkeit liefert Informationen über die Infusionsgeschwindigkeit

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2026 verglich in einem kommerziellen Behandlungsumfeld vier aufeinanderfolgende Tage mit jeweils 500 mg intravenösem NAD⁺ mit intravenösem NR [7]. Unter NAD⁺ traten während der Infusion häufiger mittelgradige bis schwere Magen-Darm-Beschwerden, Druckgefühl im Brustkorb und eine erhöhte Herzfrequenz auf. Dadurch war die mittlere Infusionsdauer länger als bei intravenösem NR. Die Beschwerden klangen nach der Infusion ab. Die Studie liefert nützliche Verträglichkeitsdaten aus der Versorgungspraxis. Ihre Aussagekraft wird jedoch durch das retrospektive Design, kleine Stichproben, Selektionseffekte und explorative Endpunkte begrenzt.

Eine Unverträglichkeit höherer Infusionsgeschwindigkeiten sollte nicht als bloße Unannehmlichkeit abgetan werden. Sie liefert pharmakodynamische Informationen. Wenn Beschwerden bei schnellerer Zufuhr auftreten und nach deren Drosselung nachlassen, spricht dies für die Bedeutung hoher extrazellulärer Spitzenexpositionen oder einer raschen Metabolitenbildung. Die praktische Konsequenz ist eine individuell angepasste Infusionsgeschwindigkeit mit erneuter Beurteilung, kein allgemeingültiger Zeitplan.

8.3 Was bisher nicht nachgewiesen wurde

Keine belastbare kontrollierte Studie mit klinischen Endpunkten etabliert intravenöses NAD⁺ selbst als allgemeine Therapie für Fatigue, kognitive Benommenheit, gesundes Altern, die Erholung von Abhängigkeitserkrankungen oder „zelluläre Regeneration“. Die systematische Übersicht zu NAD-bezogenen Interventionen aus dem Jahr 2026 fand konsistente biochemische Wirkungen oraler Vorstufen, aber keine nach ihren Kriterien geeigneten klinischen Endpunktstudien zu intravenösem oder intramuskulärem NAD⁺ selbst für Anti-Aging- oder Wellness-Indikationen [8].

Das Fehlen solcher Studien beweist nicht, dass einzelne Patienten keinen Nutzen haben können. Es bedeutet, dass veröffentlichte klinische Endpunktdaten auf Populationsebene nicht als alleinige Begründung herangezogen werden können. Eine klinische Anwendung muss stattdessen als mechanistisch schlüssiger, überwachter Therapieversuch mit vorab festgelegten Zielen und widerlegenden Befunden formuliert werden.

8.4 Begründbare Rolle von intravenösem NAD⁺

Intravenöses NAD⁺ lässt sich am sinnvollsten als Bestandteil eines umfassenderen Programms zur Wiederherstellung des NAD-Haushalts verstehen, der eine akute Exposition erzeugt. Begründbare Vorteile sind die kontrollierte Verabreichung, die direkte vaskuläre Exposition, die unmittelbar anpassbare Infusionsgeschwindigkeit und die Möglichkeit einer engmaschigen Beobachtung. Ungeklärt bleiben die Ankunft im Zielgewebe, optimale Dosis und Häufigkeit, dauerhafte funktionelle Effekte und die Merkmale der ansprechenden Patienten.

Der Verabreichungsweg ist somit weder ein Wundermittel noch bedeutungslos. Er erzeugt eine eigenständige pharmakologische Exposition, deren Wert von Patientenauswahl, Qualität der Zubereitung, Infusionsgeschwindigkeit, abgestimmten Begleitmaßnahmen und gemessenem Ansprechen abhängt.

9. Orales NR und NMN zur kontinuierlichen Begleitversorgung

Kinetik und Evidenzprofil oraler Vorstufen unterscheiden sich wesentlich von intravenösem NAD⁺. Orales NR und NMN sind nicht einfach schwächere Varianten einer Infusion, sondern ermöglichen eine anhaltende Zufuhr in die betreffenden Stoffwechselwege.

9.1 Biochemische Wirkung auf das Zielsystem

Die erste pharmakokinetische Humanstudie zeigte nach einzelnen oralen NR-Dosen von 100, 300 und 1.000 mg dosisabhängige Veränderungen im NAD-Metabolom des Blutes und identifizierte NAAD als empfindlichen Marker einer wirksamen Wiederauffüllung [49]. Mehrere randomisierte Humanstudien zeigten anschließend, dass orales NR NAD-bezogene Metaboliten im Vollblut dosisabhängig erhöht [9–12]. Bei gesunden Erwachsenen mittleren und höheren Alters steigerten tägliche NR-Gaben die zirkulierenden NAD-Metaboliten und wurden über mehrere Wochen im Allgemeinen gut vertragen. Bei älteren Männern veränderten 1.000 mg täglich über 21 Tage das NAD-Metabolom des Skelettmuskels und transkriptomische Entzündungssignaturen, ohne die mitochondriale Bioenergetik zu verbessern [12]. Bei übergewichtigen oder insulinresistenten Teilnehmenden fanden andere Studien Veränderungen des Metaboloms, jedoch keine Verbesserung der Insulinsensitivität oder der mitochondrialen Atmung im Skelettmuskel [13,14].

Auch NMN-Studien zeigen eine Wirkung auf das zirkulierende Zielsystem. In einer kleinen randomisierten Studie verbesserten 250 mg täglich über zehn Wochen bei postmenopausalen Frauen mit Prädiabetes die insulinvermittelte Glukoseaufnahme und Signalübertragung im Muskel [15]. Eine methodische Kritik wies auf erheblich unterschiedliche Leberfettwerte zwischen den Gruppen zu Studienbeginn hin, was das Vertrauen in eine weitreichende kausale Interpretation mindert [16]. Andere Studien fanden Signale bei Gehgeschwindigkeit, Schlafparametern, Körpergewicht, Blutdruck oder arterieller Steifigkeit. Die primären Endpunkte waren jedoch teilweise negativ, und die Kohorten klein [17–19]. Metaanalysen bis 2024 fanden in überwiegend kurzen, kleinen Studien konsistente Anstiege NAD-bezogener Biomarker, aber keine verlässliche Verbesserung von Nüchternglukose, Insulin, HbA1c oder Blutfetten [20,21]. Eine Pilotstudie zu Bluthochdruck mit 54 Teilnehmenden und 1.000 mg NR täglich über sechs Wochen verbesserte den primären Endpunkt des systolischen Tagesblutdrucks gegenüber der Kontrollgruppe nicht. Befunde zur Pulswellengeschwindigkeit und zum nächtlichen Blutdruck blieben Trends oder Ergebnisse nachträglicher Analysen [56].

Daten zur kurzfristigen Sicherheit liegen aus mehreren Anwendungskontexten vor, klären aber nicht die langfristige Wirksamkeit. Eine randomisierte Phase-I-Studie untersuchte 3.000 mg NR täglich über vier Wochen bei zwanzig Menschen mit Parkinson-Krankheit [40]. Eine kleine Dosisescalationsstudie zur Kombination von NR und Pterostilben bei akuter Nierenschädigung dokumentierte eine biochemische Wirkung und kurzfristige Verträglichkeit, war aber nicht zum Nachweis therapeutischer Wirksamkeit ausgelegt [41]. Diese Studien erweitern den beobachteten Expositionsbereich. Eine routinemäßige Anwendung hoher Dosen rechtfertigen sie nicht.

9.2 Exposition des Gehirns

Die Phase-I-Studie NADPARK berichtete, dass 1.000 mg NR täglich über 30 Tage gut vertragen wurden und einen unterschiedlich starken Anstieg des mittels Phosphor-Magnetresonanzspektroskopie gemessenen zerebralen NAD bewirkten. Begleitend zeigten sich Veränderungen des Hirnstoffwechsels und von Entzündungsmarkern [22]. Eine separate spektroskopische Akutstudie fand bei zehn gesunden Freiwilligen vier Stunden nach 900 mg NR einen Anstieg des zerebralen NAD [23]. Eine pharmakokinetische Phase-I-Studie aus dem Jahr 2026 mit zwölf Teilnehmenden untersuchte NR oder NMN in einer Dosis von 1.200 mg täglich. Sie berichtete eine langsamere Anreicherung im Blut, ein Plateau nach etwa zwei Wochen und messbare Anstiege im Gehirn nach vier Wochen [24]. Diese Studien sind wichtig, weil sie über reine Blutmessungen hinausgehen. Sie bleiben jedoch klein und belegen keinen dauerhaften kognitiven Nutzen.

9.3 Uneinheitliche funktionelle Ergebnisse bedeuten kein Versagen des Stoffwechselwegs

Ausdrücklich negative Studien schärfen das Modell, statt es zu schwächen. Bei 14 körperlich beeinträchtigten älteren Erwachsenen erhöhte eine 32-tägige Gabe einer Mischung aus Tryptophan, Nicotinsäure und Nicotinamid das Methyl-Nicotinamid im Muskel, nicht aber das Muskel-NAD, die mitochondriale Atmung oder die Belastungseffizienz [53]. Bei 32 Erwachsenen im Alter von 55–80 Jahren steigerten täglich 1.000 mg NR plus 200 mg Pterostilben NAD-bezogene Metaboliten im Vollblut. Die Rekrutierung von Muskelstammzellen, die Wiederherstellung der Kraft oder die histologische Regeneration nach experimenteller Schädigung verbesserten sich dagegen nicht [54]. In einer Pilotstudie mit 20 Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) erhöhte NR das Blut-NAD auf das 2,6-Fache, ohne die Kognition zu verändern [55]. Diese Studien verdeutlichen, weshalb Exposition, Zustand des Zielgewebes und klinisches Ergebnis getrennt berichtet werden müssen.

Das wiederkehrende Muster beim Menschen ist schlüssig:

- biochemische Wirkungen auf das Zielsystem sind häufig;
- eine Wirkung im Zielgewebe ist in einzelnen Kontexten nachgewiesen;
- der funktionelle Nutzen ist variabel;
- weitreichende Anti-Aging-Effekte sind nicht belegt.

Darin liegt kein logischer Widerspruch. Es bedeutet, dass die NAD-Verfügbarkeit nicht der einzige bestimmende Faktor der Funktion ist und nicht bei jedem Patienten den wichtigsten Engpass darstellen muss. Bei Fatigue infolge von Eisenmangel, Schilddrüsenfunktionsstörung, Schlafapnoe, unkontrollierter Entzündung, unzureichender Kalorienzufuhr, Arzneimittelwirkungen oder schwerer Depression ist durch eine alleinige NAD-Erhöhung keine Normalisierung zu erwarten.

9.4 Kontinuierliche Versorgung als Teil des Behandlungskonzepts

Orales NR oder NMN kann zur kontinuierlichen Begleitversorgung dienen, wenn zwischen akuten Interventionen eine anhaltende Zufuhr in den Stoffwechselweg angestrebt wird. Die Auswahl sollte sich nach Verträglichkeit, gesicherter Produktidentität, tatsächlich untersuchter Dosis, Einnahmetreue, gemessenem Ansprechen und einem plausiblen Engpass im Stoffwechsel richten. Allein die Nähe zu NAD in einem Schema oder Werbeaussagen zur Resorption sind keine ausreichenden Auswahlkriterien.

10. Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel, Nicotinamidabbau und gezielter Einsatz von TMG

10.1 Der biochemische Zusammenhang

Bei NAD-verbrauchenden Reaktionen wird Nicotinamid freigesetzt. Dieses kann über NAMPT wiederverwertet oder durch Nicotinamid-N-Methyltransferase (NNMT) methyliert werden. NNMT überträgt eine Methylgruppe von S-Adenosylmethionin (SAM) auf Nicotinamid. Dabei entstehen N1-Methylnicotinamid und S-Adenosylhomocystein (SAH). Die Reaktion verbindet damit den NAD-Umsatz mit dem Methioninzyklus und dem zellulären Haushalt der Methylgruppendonatoren [25].

TMG beziehungsweise Betain kann über die Betain-Homocystein-Methyltransferase, vor allem in Leber und Niere, eine Methylgruppe abgeben und dadurch die Umwandlung von Homocystein zu Methionin unterstützen. Dieser biochemische Weg existiert. Daraus folgt aber nicht, dass jeder Mensch unter NAD, NR oder NMN einen Mangel an Methylgruppen entwickelt oder TMG benötigt.

10.2 Humandaten sprechen gegen eine automatische Supplementierung

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Analyse von 29 Menschen mit Parkinson-Krankheit verursachte eine kurzfristige hoch dosierte NR-Gabe keine schädliche Veränderung der DNA-Methylierungshomöostase. Dies galt auch für Teilnehmende mit häufigen MTHFR-Varianten [26]. Auch längerfristige NR-Studien zeigten keine konsistente Störung des Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsels [10,11]. Diese Ergebnisse widerlegen die allgemeine Aussage, NAD-Vorstufen würden zwangsläufig „Methylgruppen aufbrauchen“.

Gleichzeitig zeigen metabolomische Untersuchungen zu intravenösem NAD eine erhöhte Ausscheidung methylierten Nicotinamids [6], und die NNMT-Reaktion ist biochemisch gesichert. Eine zusätzliche Belastung unter bestimmten Bedingungen bleibt daher plausibel: bei hohem Umsatz, knapper Methylgruppenversorgung, erhöhtem Homocystein oder veränderter Verarbeitung in der Leber.

10.3 TMG hat Nutzen und Nachteile

Randomisierte Studien zeigen, dass Betain Homocystein senken kann. Eine Metaanalyse fand bei mindestens 4 g täglich über sechs Wochen oder länger eine gepoolte Abnahme um etwa 1,23 $\mu\text{mol/L}$ [27]. Eine andere Gesamtauswertung fand auch bei niedrigeren Dosen Effekte, bei höherer Exposition jedoch einen Anstieg von Gesamt- und LDL-Cholesterin [28]. In kontrollierten Studien erhöhten 6 g täglich nach sechs Wochen das LDL-Cholesterin um etwa 0,36 mmol/L und die Triglyzeride um etwa 0,14 mmol/L [29].

TMG ist daher keine folgenlose Begleitgabe nach Schema. Es handelt sich um eine gezielte Intervention mit einem biochemischen Zweck und messbaren Nachteilen.

10.4 Position von Clinic Terrain

TMG wird erwogen, wenn mindestens einer der folgenden Befunde vorliegt:

- erhöhtes oder ansteigendes Homocystein;
- hohe kumulative Vorstufenexposition mit verstärktem Abbau und verstärkter Ausscheidung methylierten Nicotinamids;
- geringe Zufuhr von Cholin oder Betain beziehungsweise eine unzureichende Protein- und Methioninversorgung;
- ein korrekturbedürftiger Mangel an Folat, Vitamin B12 oder Vitamin B6;
- leberbezogene oder genetische Faktoren, die den Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel verändern;
- ein reproduzierbares klinisches Muster, das trotz fortgesetzter NAD-bezogener Behandlung auf einen nachlassenden Nutzen hinweist, nachdem unmittelbare Erklärungen geprüft wurden.

Der Einsatz von TMG wird neu bewertet, wenn sich die Blutfette verschlechtern, kein biochemischer Bedarf besteht, die Kombination mehrerer Begleitpräparate die Ursachenzuordnung erschwert oder die Korrektur eines direkter ursächlichen Mangels ausreicht.

Schlussfolgerung: TMG ist eine an bestimmte Voraussetzungen gebundene Begleitmaßnahme zur Unterstützung des Methylgruppenhaushalts und kein automatischer Bestandteil jedes NAD-Programms.

11. Das klinische Denkmodell NAD-5D

Clinic Terrain schlägt ein Modell mit fünf Bereichen vor, um eine einseitige Konzentration auf die Verabreichung zu vermeiden.

11.1 Defizit

Was spricht für eine unzureichende NAD-Verfügbarkeit? Alter und Entzündungsbelastung können Hinweise liefern. Die Beurteilung sollte aber auch Phänotyp, Ernährung, Alkoholexposition, Medikamente, Schlaf, Stoffwechsellage, Organfunktion und, soweit möglich, direkte metabolomische Messungen oder geeignete Ersatzmarker einbeziehen. Symptome allein sind unspezifisch.

11.2 Zufuhr

Welches Substrat wird über welchen Weg, mit welcher Geschwindigkeit, Dosis und Dauer zugeführt? Intravenöses NAD⁺, orales NR und orales NMN erzeugen unterschiedliche Expositionen. Produktidentität und tatsächlich verabreichte Dosis gehören in diesen Bereich.

11.3 Verteilung

Welches Gewebe und welches Kompartiment müssen erreicht werden, damit die klinische Hypothese zutrifft? Welche direkte Messung oder welcher begründbare Ersatzmarker zeigt dort eine Wirkung an? Vollblut-NAD ist nicht automatisch eine Messung des Gehirns oder der Mitochondrien.

11.4 Verbrauch

Welche Prozesse könnten den Pool verbrauchen oder Stoffe aus ihm umlenken? Relevante Bereiche sind CD38-assoziierte Entzündung, PARP-Aktivierung und DNA-Schäden, oxidativer Stress, Infektion, metabolische Überlastung, schlechter Schlaf, Alkohol, ein Missverhältnis zwischen Training und Erholung, Nicotinamidabbau über NNMT und weitere konkurrierende Stoffwechselanforderungen.

11.5 Nachgewiesenes Ansprechen

Gab es ein reproduzierbares Ansprechen auf biochemischer, physiologischer und patientenrelevanter Ebene? Hielt es an? Bestand ein Zusammenhang mit Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit? Verschwand der Effekt nach Absetzen und trat er bei erneuter Gabe wieder auf? Veränderte sich ein objektiver Marker in der vorhergesagten Richtung? Welcher Befund würde die Arbeitshypothese widerlegen?

Das Modell ist bewusst so angelegt, dass alle Bereiche zusammenwirken müssen. Eine wirksame Zufuhr gleicht nicht automatisch eine falsche Mangelformulierung, eine für das Ziel ungeeignete Verteilung, unkontrollierten Verbrauch oder fehlendes Ansprechen aus.

12. Klinische Phänotypen und prüfbare Hypothesen

12.1 Fatigue und Energiemangel

Fatigue ist keine Diagnose eines NAD-Mangels. Eine begründbare NAD-bezogene Hypothese setzt voraus, dass häufige und folgenreiche Ursachen geprüft wurden: Anämie und Eisenstatus, Schilddrüsenfunktion, Schlafdauer und Schlafqualität, Infektion oder Entzündung, gestörte Glukoseregulation, ausreichende Nährstoffversorgung, Arzneimittelwirkungen, kardiopulmonale Einschränkungen, affektive Erkrankungen und Übertraining.

Ein NAD-bezogener Anteil wird plausibler, wenn Fatigue mit metabolischem Stress, unzureichender Erholung, Veränderungen nach einer Infektion, altersbezogenem Funktionsverlust oder einem reproduzierbaren Ansprechen auf frühere NAD-bezogene Gaben verbunden ist. Auch dann sollte das Ansprechen anhand funktioneller Messgrößen geprüft werden und nicht allein anhand des subjektiven Eindrucks.

12.2 Kognitive Benommenheit und andere kognitive Beschwerden

NR-Studien belegen, dass sich zerebrales NAD beim Menschen verändern lässt [22–24]. Sie beweisen nicht, dass unspezifische kognitive Benommenheit im Allgemeinen durch einen zerebralen NAD-Mangel verursacht wird. Schlafstörungen, Angst, Depression, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Eisen- oder B12-Mangel, postvirale Entzündung, Glukoseschwankungen, Arzneimittelwirkungen und neurodegenerative Erkrankungen bleiben konkurrierende Erklärungen.

Für die Verlaufsbeurteilung können eine standardisierte Symptomskala, Aufgaben zur Verarbeitungsgeschwindigkeit oder Aufmerksamkeit, Schlafparameter, Maße der Arbeitsfähigkeit und der zeitliche Bezug zur Intervention hilfreich sein. Ein vorübergehendes Gefühl geistiger Klarheit ist klinisch relevant, aber nicht mit einer Veränderung des Krankheitsverlaufs gleichzusetzen.

12.3 Metabolische Dysfunktion

Einzelne NMN-Studien zeigen Signale für eine verbesserte Insulinsensitivität. Gepoolte Analysen sind für übliche Glukose- und Lipidparameter dagegen weitgehend negativ [15,20,21]. Eine Blutdruck-Metaanalyse aus dem Jahr 2026 fand eine geringe gepoolte Senkung des diastolischen Blutdrucks und ein auf bestimmte Altersgruppen begrenztes systolisches Signal; die Evidenz blieb jedoch vorläufig [42]. Angemessen ist daher die Schlussfolgerung, dass Wirkungen von bestimmten Voraussetzungen abhängen, nicht dass sie allgemein wirksam oder allgemein wirkungslos wären. Der metabolische Ausgangsphänotyp, die NAD-Verfügbarkeit im Gewebe, die Behandlungsdauer und begleitende Lebensstiländerungen beeinflussen wahrscheinlich das Ansprechen.

12.4 Erholung und körperliche Leistungsfähigkeit

Humanstudien zeigen Veränderungen von NAD-Metaboliten im Skelettmuskel und im Acetylcarnitinstoffwechsel. Mitochondriale Atmung, Insulinsensitivität und Leistungsparameter bleiben jedoch häufig unverändert [12–14]. Aussagen zur Leistungssteigerung erfordern daher eine direkte Messung des betreffenden Leistungsbereichs statt einer Übertragung von Biomarkerbefunden.

12.5 Gesundes Altern

Der NAD-Stoffwechsel berührt mehrere Kennzeichen des Alterns, darunter mitochondriale Dysfunktion, genomische Instabilität, veränderte Nährstoffsensorik, zelluläre Seneszenz und Entzündung. Diese Verbindung mit vielen biologischen Prozessen macht NAD zu einem ernstzunehmenden Ziel der Alternsforschung. Sie belegt nicht, dass eine Erhöhung des Blut-NAD das menschliche Altern verlangsamt, das Leben verlängert oder eine biologische Altersuhr zurückdreht. Ein angemessenes Ziel ist die Erhaltung oder Wiederherstellung einer definierten Funktion, kein ungemessenes Verjüngungsversprechen.

13. Onkologie: Weder pauschales Verbot noch unbedachte Entwarnung

Sowohl normale als auch bösartige Zellen benötigen NAD. Tumoren können von NAMPT-vermittelter Wiederverwertung, mitochondrialem NAD-Transport, PARP-Aktivität und NAD-gestützter Stressresistenz abhängig sein. SLC25A51 ist bei mehreren Krebsarten hochreguliert und kann in experimentellen Systemen den mitochondrialen Stoffwechsel und das Tumorstadium aufrechterhalten [31]. Die Abhängigkeit von NAMPT ist in mehreren Tumormodellen ein therapeutisch angreifbarer Schwachpunkt [32,33]. Eine Tierstudie aus dem Jahr 2022 berichtete unter NR-Supplementierung über eine erhöhte Häufigkeit von Tumoren und Hirnmetastasen in einem Modell des dreifach negativen Brustkrebses [34]. Eine Studie zu Bauchspeicheldrüsenkrebs aus dem Jahr 2026 fand, dass Vitamin-B3-Derivate in experimentellen Modellen die Resistenz gegenüber Chemotherapie fördern konnten [35].

Der Zusammenhang verläuft nicht nur in eine Richtung. Andere Modelle berichten, dass NAD-Vorstufen DNA-Schäden verhindern oder das Ansprechen auf eine Behandlung verbessern können [36,37]. Dieser scheinbare Widerspruch ist biologisch plausibel: Eine Wiederherstellung des NAD-Haushalts kann in einem Kontext gesundes Gewebe schützen, in einem anderen einen krebsbegünstigenden Mangel beheben und in einem dritten die metabolische Widerstandsfähigkeit eines bereits bestehenden Tumors unterstützen.

Die Schlussfolgerungen von Clinic Terrain richten sich daher nach dem jeweiligen Kontext:

- Bei aktiver oder kürzlich behandelter Krebserkrankung ist eine Beurteilung unter Einbeziehung onkologischer Sachkenntnis erforderlich;
- Tumorart, Wirkmechanismus der Behandlung und zeitlicher Zusammenhang sind entscheidend;
- NAD-bezogene Interventionen dürfen nicht als grundsätzlich krebsfördernd oder grundsätzlich krebshemmend dargestellt werden;

- die gleichzeitige Anwendung mit zytotoxischen, PARP-gerichteten oder stoffwechselgerichteten Therapien verlangt eine ausdrückliche mechanistische Abwägung;
- Unsicherheit sollte zu einer individuellen Risikoanalyse führen, nicht zu schlagwortartiger Angstmake.

Diese Position ist wissenschaftlich besser begründbar als ein automatischer Ausschluss oder eine pauschale Entwarnung.

14. Rezepturarzneimittel als Bestandteil der wissenschaftlichen Intervention

Eine klinische Schlussfolgerung ist nicht interpretierbar, wenn das verabreichte Material unzureichend charakterisiert ist. Die Qualität der Zubereitung ist daher keine bloße Verwaltungsfrage, sondern Teil der kausalen Bewertung.

Bei einer patientenindividuell hergestellten NAD-bezogenen Rezeptur sollte die wissenschaftliche Minstdokumentation Folgendes enthalten:

- Lieferant und lückenlose Nachverfolgung der Handhabung;
- Identität der Charge und des Loses;
- ein dem verwendeten Los zugeordnetes Analysenzertifikat;
- Identitätsprüfung und quantitative Gehaltsbestimmung;
- Verunreinigungsprofil und relevante Rückstände;
- Sterilitäts- und Endotoxinkontrollen für parenteral verabreichtes Material;
- Lagerungsbedingungen, Lichtschutz und Temperaturverlauf;
- Rekonstitutionsprotokoll, Verdünnungsmittel, Endkonzentration und Begründung der Aufbrauchfrist;
- Sichtprüfung und Freigabe durch eine dazu befugte pharmazeutische Fachperson;
- genaue verabreichte Dosis, Infusionsgeschwindigkeit, Zeitpunkte und etwaige Unterbrechungen;
- Dokumentation unerwünschter Ereignisse und des Ansprechens mit fortlaufender Zuordnung zur selben Charge.

Das Analysenzertifikat darf nicht als dekorative PDF-Datei behandelt werden. Analytidentität, Methode, Akzeptanzgrenzen, Labor, Datum und Chargenzuordnung müssen lesbar und überprüfbar sein. Ein allgemeines Zertifikat oder ein Dokument ohne Bezug zum tatsächlich verabreichten Los kann die Produktidentität nicht belegen.

Wenn Clinic Terrain eine Zubereitung bezieht und herstellt, ermöglicht diese Rückverfolgbarkeit, beobachtete Verträglichkeit oder Wirkung in der Patientenakte einem definierten Material zuzuordnen. Das ist wissenschaftlich aussagekräftiger als Überlegungen zu einer nicht näher benannten „NAD-Infusion“.

15. Messung und Überprüfung von Hypothesen im Verlauf

Die Kapitel 15 und 16 übertragen den mechanistischen Rahmen in die prospektive Beobachtung: vorab definierte Hypothesen, messbare Ergebnisse, zeitliche Zuordnung, Prüfung alternativer Erklärungen und ausdrückliche Abbruchregeln. Sie sind enthalten, weil reproduzierbare Beobachtung zum wissenschaftlichen Vorgehen gehört, nicht als administrativer oder kommerzieller Ablaufplan.

15.1 Modell des Ausgangszustands

Die Erfassung des Ausgangszustands sollte sich an der Hypothese orientieren, statt wahllos ein breites Laborpanel anzufordern. Je nach Phänotyp können folgende Bereiche relevant sein:

- Blutbild, Eisenparameter sowie B12- und Folatstatus;
- Nieren- und Leberfunktion;
- Nüchtern glukose, Insulin, HbA1c und Lipidprofil;
- Schilddrüsenfunktion;
- im jeweiligen Kontext interpretierte Entzündungsmarker;
- Homocystein, wenn eine Unterstützung durch Methylgruppendonatoren erwogen wird;
- Daten zu Schlaf, Aktivität und Erholung;
- standardisierte Messgrößen für Symptome und Funktion;
- NAD-Metabolom oder verwandte Forschungsmessungen, sofern verfügbar und analytisch belastbar.

15.2 Dokumentation der akuten Infusion

Die Dokumentation sollte Zusammensetzung, Los, Konzentration, Dosis, Beginn und Ende, Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit, Vitalparameter, Beschwerden, Gegenmaßnahmen und Erholung erfassen. Die Angabe „gut vertragen“ reicht nicht aus, wenn klinisch relevante Anpassungen der Geschwindigkeit erforderlich waren.

15.3 Hierarchie des Ansprechens

- Exposition bestätigt: Das vorgesehene Material wurde in der vorgesehenen Dosis verabreicht.
- Biochemische Wirkung: Der relevante Metabolit oder Ersatzmarker hat sich verändert.
- Funktionelle Wirkung: Physiologie oder Leistungsfähigkeit haben sich verändert.
- Patientennutzen: Das Zielsymptom oder die angestrebte Fähigkeit hat sich in relevantem Ausmaß verbessert.
- Dauerhaftigkeit: Die Verbesserung hält über einen akuten unspezifischen Effekt hinaus an.

15.4 Widerlegende Befunde

Die Arbeitshypothese sollte revidiert werden, wenn:

- wiederholte, angemessen verabreichte Gaben kein Ansprechen der Zielgröße bewirken;
- nur ein vorübergehender subjektiver Effekt ohne funktionelle oder dauerhafte Veränderung auftritt;
- sich Biomarker ohne den vorhergesagten physiologischen Effekt verändern;
- unerwünschte Wirkungen den angestrebten Nutzen überwiegen;
- eine konkurrierende Diagnose den Phänotyp besser erklärt;
- immer komplexere Zusatzmaßnahmen nötig werden, um eine von Anfang an schwach begründete Erklärung aufrechtzuerhalten;
- sich der Zustand nach Korrektur eines anderen identifizierten Engpasses verbessert, unabhängig von NAD-bezogenen Gaben.

Ein fehlendes Ansprechen ist eine Information. Es sollte das Modell eingrenzen, statt automatisch eine Dosiserhöhung auszulösen.

16. Prospektives Protokoll zur Gewinnung klinischer Erkenntnisse

16.1 Ziel

Das System zur klinischen Erkenntnisgewinnung von Clinic Terrain soll aus der Routineversorgung auswertbare Verlaufsdaten gewinnen, ohne Beobachtung mit Randomisierung gleichzusetzen. Ziel ist es, herauszufinden, welche Ausgangskonstellationen, Verabreichungswege und Dosis-Geschwindigkeits-Muster mit reproduzierbarem Nutzen, fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit zusammenhängen, und gescheiterte Hypothesen sichtbar zu machen.

16.2 Prospektiver Mindestdatensatz

Jede Behandlungsepisode sollte fünf miteinander verknüpfte Ebenen enthalten:

- Ausgangssituation: Indikation, Dauer und Schweregrad; konkurrierende Diagnosen; Schlaf, Ernährung, Alkohol, Aktivität und kürzlich durchgemachte Infektionen; Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel; relevante Leber-, Nieren-, Blutbild-, Schilddrüsen-, Glukose- und Methylierungsparameter.
- Identität der Intervention: Herkunft, Los, zugeordnetes Analysenzertifikat, Gehaltsbestimmung, Herstellungsprotokoll, Verdünnungsmittel, Konzentration, Dosis, Verabreichungsweg, Geschwindigkeit, Zeitpunkte, Begleitinterventionen und jede Unterbrechung der Zufuhr.
- Unmittelbare Pharmakologie: Vitalparameter, Beginn und Abklingen von Beschwerden, Zusammenhang mit der Infusionsgeschwindigkeit, Gegenmaßnahmen und Zeit bis zur Entlassung.

- Zielgrößen: ein vor der Verabreichung ausgewählter primärer patientenrelevanter Endpunkt; sekundäre funktionelle und biochemische Endpunkte; Messinstrument und Schwelle für eine klinisch relevante Veränderung.
- Verlaufszustand: Nachbeobachtung in vorab festgelegten Abständen, Dauerhaftigkeit, Einnahmetreue der oralen Begleitversorgung, unerwünschte Ereignisse, Veränderungen der Verbrauchsfaktoren sowie Absetzen und erneute Gabe, sofern klinisch angemessen.

16.3 Umfang der Konsultation

Eine auf die Durchführung beschränkte Behandlungsepisode erfasst Exposition und Sicherheit. Eine kurze Konsultation ergänzt eine klar begrenzte Indikation, häufige konkurrierende Ursachen und eine Zielgröße. Eine vertiefte Konsultation erarbeitet die vollständige mechanistische Hypothese, das Kompartiment- und Verbrauchsmodell, den Laborkontext, den Verlaufspland und die Abbruchregeln. Die Software sollte den Umfang der Konsultation ausdrücklich kennzeichnen, damit knappe Dokumentationen nicht zu überhöhter Sicherheit bei der Auswertung führen.

16.4 Vorab definierte Kategorien des Ansprechens

- Ausschließlich biochemisches Ansprechen: Der Zielmetabolit verändert sich, ohne dass der vorab definierte funktionelle oder patientenrelevante Endpunkt erreicht wird.
- Akutes klinisches Ansprechen: Die Zielgröße verbessert sich im Expositionszeitraum, die Dauerhaftigkeit ist aber nicht belegt.
- Dauerhaftes Ansprechen: Die Verbesserung überschreitet die vorab festgelegte Schwelle und besteht bei der Nachbeobachtung fort.
- Durch die Infusionsgeschwindigkeit begrenztes Ansprechen: Ein möglicher Nutzen geht mit reproduzierbarer, geschwindigkeitsabhängiger Unverträglichkeit einher und erfordert eine angepasste Expositionsstrategie.
- Kein Ansprechen: angemessene Exposition ohne relevante Reaktion der Zielgröße.
- Nicht beurteilbar: Fehlende Daten, eine wesentliche Begleitintervention, unzureichende Einnahmetreue oder ein unkontrolliertes konkurrierendes Ereignis verhindern die Zuordnung.

Die Zuordnung zu diesen Kategorien muss anhand eindeutiger, vor der Gesamtauswertung festgelegter Regeln erfolgen. „Ansprechen“ darf niemals bedeuten, dass erst bei der nachträglichen Durchsicht irgendeine günstige Beobachtung gefunden wurde.

16.5 Sorgfalt bei kausalen Schlussfolgerungen

Routinemäßig erhobene Verlaufsdaten sind anfällig für Regression zur Mitte, Erwartungseffekte, gleichzeitige Behandlungen, spontane Erholung und selektive Nachbeobachtung. Clinic Terrain kann die Aussagekraft durch wiederholte Ausgangsmessungen, feste Nachbeobachtungsfenster, vorab definierte Ergebnisschwellen, unterbrochene Zeitreihen innerhalb derselben Person, sicheres Absetzen mit erneuter Gabe, Chargenzuordnung, vollständige Erfassung fehlenden Ansprechens und ausdrückliche Dokumentation fehlender Daten stärken. Negative Beobachtungen sollten im System ebenso sorgfältig erhalten bleiben wie positive.

16.6 Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Die erste belastbare Veröffentlichung sollte eine prospektive Beobachtungskohorte oder ein Methodenbeitrag sein, keine rückblickende Erfolgsquotenbehauptung. Datenwörterbuch, eindeutige Definitionen des Ansprechens, Regeln für fehlende Daten, Klassifikation unerwünschter Ereignisse und statistischer Analyseplan sollten vor der Ergebnisdarstellung veröffentlicht werden. Anschließende phänotypspezifische Analysen können dann Hypothesen des NAD-5D-Modells prüfen, ohne Versorgungspraxis in Werbebelege umzudeuten.

17. Übersicht der Humanstudien

Intervention	Population und Studiendesign	Exposition	Direkt gestütztes Ergebnis	Wichtige Einschränkung
Intravenöses NAD+ [6]	8 Erwachsene; offene metabolomische Pilotstudie	750 mg über 6 h	Rasche Entfernung aus dem Plasma; nachgeschaltete NAD-Metaboliten und MeNAM im Urin	Keine Kontrollgruppe; keine Endpunkte zur Gewebeversorgung oder klinischen Wirksamkeit
Intravenöses NAD+ gegenüber intravenösem NR [7]	Retrospektive Kohorte aus einem kommerziellen Behandlungsumfeld	500 mg täglich ×4	Unter intravenösem NAD+ mehr geschwindigkeitsbegrenzende Beschwerden und längere Infusionsdauer	Retrospektiv; klein; explorative Biomarker
NR [11]	Gesunde Erwachsene mittleren und höheren Alters; randomisierte Crossover-Studie	1.000 mg/Tag ×6 Wochen	Anstieg des NAD-Metaboloms im Vollblut; im Allgemeinen verträglich	Klein; explorative klinische Endpunkte
NR [12]	12 ältere Männer; randomisierte Crossover-Studie	1.000 mg/Tag ×21 Tage	Veränderungen des Metaboloms und Transkriptoms im Skelettmuskel	Keine Verbesserung der mitochondrialen Bioenergetik
NR [13]	Adipöse insulinresistente Männer; randomisiert	2.000 mg/Tag ×12 Wochen	Kein relevanter Nutzen für Muskel-NAD oder Mitochondrien	Spezifischer männlicher metabolischer Phänotyp
NR [14]	13 übergewichtige oder adipöse Erwachsene; Crossover-Studie	1.000 mg/Tag ×6 Wochen	Veränderungen von Muskelmetaboliten und Acetylcarnitin	Keine Verbesserung der Insulinsensitivität oder Mitochondrienfunktion

Intervention	Population und Studiendesign	Exposition	Direkt gestütztes Ergebnis	Wichtige Einschränkung
NMN [15]	25 postmenopausale Frauen mit Prädiabetes; randomisiert	250 mg/Tag ×10 Wochen	Verbesserte Insulinsensitivität und Signalübertragung im Muskel	Klein; wesentlicher Unterschied der Leberfettwerte zu Beginn
NMN [18]	60 ältere Erwachsene; randomisiert	250 mg/Tag ×12 Wochen	Höheres Blut-NAD; sekundäre Signale bei Gehen und Schlaf	Kein Unterschied beim primären Endpunkt des Schritttests; Mitarbeitende des Sponsors beteiligt
NMN [19]	36 gesunde Erwachsene mittleren Alters; randomisiert	250 mg/Tag ×12 Wochen	Wirkung auf NAD-Metaboliten; Trend bei arterieller Steifigkeit	Kein signifikanter Unterschied der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) zwischen den Gruppen
NR [22]	30 Menschen mit neu diagnostizierter Parkinson-Krankheit; randomisierte Phase-I-Studie	1.000 mg/Tag ×30 Tage	Variabler Anstieg des zerebralen NAD und Veränderungen mehrerer Omik-Ebenen	Phase I; statistisch nicht auf klinische Wirksamkeit ausgelegt
NR [23]	10 gesunde Erwachsene; akute Spektroskopie	900 mg einmalig	Zerebrales NAD nach 4 h erhöht	Sehr klein; akut; kein klinischer Endpunkt
NR/NMN [24]	12 gesunde Teilnehmende oder Menschen mit Parkinson-Krankheit; Phase-I-Pharmakokinetik	1.200 mg/Tag ×4 Wochen	Plateau im Blut nach etwa 2 Wochen; Anstieg des zerebralen NAD nach etwa 4 Wochen	Sehr klein; explorativ
NR [38]	58 Menschen mit Long COVID; randomisiert	2.000 mg/Tag bis zu 20 Wochen	NAD auf das 2,6- bis 3,1-Fache erhöht	Kein signifikanter kognitiver Nutzen; hohe Abbruchquote
NR [39]	40 Menschen mit COPD; randomisiert	6 Wochen	IL-8 im Sputum gegenüber Placebo gesenkt	Krankheitsspezifisch; funktionelle Bedeutung muss weiter untersucht werden

Intervention	Population und Studiendesign	Exposition	Direkt gestütztes Ergebnis	Wichtige Einschränkung
Mischung aus Niacinäquivalenten [53]	14 ältere Erwachsene mit eingeschränkter körperlicher Funktion; randomisierte Crossover-Studie	207,5 mg Niacinäquivalente/Tag × 32 Tage	MeNAM im Muskel erhöht	Keine Verbesserung von Muskel-NAD, Atmung oder Belastungseffizienz
NR + Pterostilben [54]	32 Erwachsene im Alter von 55–80 Jahren; randomisiert	NR 1.000 mg + PT 200 mg/Tag; vor und 30 Tage nach induzierter Schädigung	NAD-bezogene Metaboliten im Vollblut erhöht	Kein Effekt auf Muskelstammzellen, Wiederherstellung der Kraft oder histologische Regeneration
NR bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) [55]	20 ältere Erwachsene; randomisierte Pilotstudie	Steigerung bis 1.000 mg/Tag × 10 Wochen	Blut-NAD auf das 2,6-Fache erhöht; keine Zunahme unerwünschter Ereignisse	Kognition unverändert; Befund zur zerebralen Durchblutung (CBF) hielt der Korrektur für multiple Tests nicht stand
Hoch dosiertes NR bei Parkinson-Krankheit [40]	20 Teilnehmende; randomisierte Phase-I-Studie	3.000 mg/Tag × 4 Wochen	Blut-NAD bis auf das 5-Fache erhöht; keine mittelgradigen oder schweren unerwünschten Ereignisse	Symptomsignal durch Zeitpunkt der Levodopa-Gabe beeinflusst; Erfinder gaben Patente an
Messmethodik für Vollblut-NAD [43]	Sieben unabhängige menschliche Kohorten	Beobachtungsdaten und Datensätze aus Lebensstilinterventionen	Vollblut-NAD über Alter und Lebensstil hinweg stabil; Veränderung nach NR	Stützt die Verwendung als Expositionsmarker, stellt die Verwendung als Alterungsmarker infrage

18. Matrix aus Aussagen, stützender Evidenz und Gegenbefunden

Kernaussage	Stützende Evidenz	Gegenbefund oder Grenze	Sicherheit der Aussage
NAD ist zentral für den Redoxstoffwechsel und wird von PARPs, Sirtuinen und CD38 verbraucht	Gesicherte Biochemie; zelluläre Studien	Die Größe des Gesamtpools allein beschreibt weder Stofffluss noch Kompartiment	Gesichert
Der mitochondriale NAD-Import bei Säugetieren wird durch SLC25A51 reguliert	Genetische Studien und Transportuntersuchungen [1,2]	Humaninterventionsstudien messen dies selten direkt	Mechanismus gesichert; klinische Übertragbarkeit ungeklärt
Entzündung und Seneszenz können CD38-assoziierten NAD-Verlust antreiben	Gewebe- und Tierstudien [3-5]	Ausmaß beim Menschen und individuelle Unterschiede bleiben unsicher	Mechanismus gestützt
Intravenöses NAD ⁺ erzeugt eine direkte vaskuläre Exposition	Definition des Verabreichungswegs; Infusionsstudie am Menschen [6]	Belegt nicht die intrazelluläre oder mitochondriale Ankunft des intakten Moleküls	Exposition gesichert; Verteilung ungeklärt
Intravenöses NAD ⁺ ist für Zellen „zu 100 % bioverfügbar“	Keine ausreichenden Belege	Rascher extrazellulärer Stoffwechsel und Verschwinden aus dem Plasma [6]	Als Aussage über Zellen widerlegt
Orales NR/NMN erhöht zirkulierende NAD-bezogene Metaboliten	Mehrere randomisierte kontrollierte Studien und Übersichtsarbeiten [8-12,15,17-21]	Funktionelle Ergebnisse sind uneinheitlich	Wirkung auf das Zielsystem gesichert
Ein Anstieg des Blut-NAD verbessert zwangsläufig Energie, Kognition oder Altern	Keine ausreichende allgemeingültige Evidenz	Mehrere negative funktionelle Studien und Metaanalysen [13,14,20,21,38,53-55]	Als allgemeingültige Aussage widerlegt

Kernaussage	Stützende Evidenz	Gegenbefund oder Grenze	Sicherheit der Aussage
Vollblut-NAD ist ein Biomarker des biologischen Alterns	Frühere uneinheitliche Zusammenhänge beim Menschen [44-46]	Validierte Analyse von sieben Kohorten fand stabile Werte über das Alter hinweg [43]	Nicht validiert; als allgemeingültige Aussage widerlegt
NR/NMN kann zur kontinuierlichen Begleitversorgung dienen	Anhaltende orale Kinetik und Wirkung im Zielgewebe [11,12,22-24]	Optimaler Wirkstoff und Phänotyp der ansprechenden Personen ungeklärt	Gestützt, an Voraussetzungen gebunden
NAD-bezogene Gaben erschöpfen zwangsläufig die Methylgruppendonatoren	NNMT-Mechanismus macht eine Belastung plausibel [25]	NR-Humanstudie fand keine Störung der Methylierung [26]	Als allgemeingültige Aussage widerlegt; bedingtes Risiko bleibt
TMG sollte jede NAD-Intervention begleiten	Keine ausreichende Evidenz	Nachteile für die Blutfette und keine allgemeine Störung des Methylgruppenhaushalts [26-29]	Als allgemeingültige Aussage widerlegt
Aktive Krebserkrankung erfordert mechanistisch begründete Vorsicht	NAD-Abhängigkeiten von Tumoren und kontextabhängige experimentelle Befunde [31-37]	Einige Modelle zeigen Schutzwirkungen oder verstärkte Behandlungseffekte	Gestützt, stark kontextabhängig

19. Diskussion

Die stärkste Schlussfolgerung aus der aktuellen Humanforschung lautet nicht, dass die Wiederherstellung des NAD-Haushalts „funktioniert“ oder „nicht funktioniert“. Sie lautet, dass sich biochemische Wirkungen leichter erzeugen lassen als dauerhafte funktionelle Veränderungen. Dieses Muster sollte klinische Überlegungen verbessern, statt sie zu enttäuschen.

Der Stoffwechselweg ist biologisch real. Das Messproblem ist es ebenso. Eine Analyse mehrerer Kohorten aus dem Jahr 2026 widerlegt die unkritische Verwendung von Vollblut-NAD als Altersuhr, erhält aber seinen Nutzen als Expositionsmarker [43]. Diese Unterscheidung ist ein wesentlicher Fortschritt: Sie ermöglicht biochemische Genauigkeit, ohne aus einer gut zugänglichen Probe eine Mangeldiagnose zu konstruieren.

Orale Vorstufen verändern das NAD-Metabolom häufig. Wirkungen im Gehirn und im Skelettmuskel wurden gemessen. Intravenöses NAD⁺ wird rasch verstoffwechselt und weist ein eigenes Verträglichkeitsprofil auf. Keine dieser Tatsachen rechtfertigt es, unspezifische Beschwerden als Beweis eines NAD-Mangels zu behandeln oder eine Standarddosis als allgemeine Lösung einzusetzen.

Der produktivste klinische Einsatz NAD-bezogener Interventionen ist ein klar begrenzter Therapieversuch innerhalb eines umfassenderen Patientenmodells. Dazu müssen der vermutete Engpass benannt, ein dazu passender Verabreichungsweg gewählt, die Produktqualität kontrolliert und das Ansprechen einer Zielgröße gemessen werden. Bleibt die vorhergesagte Reaktion aus, muss die Hypothese aufgegeben werden können.

Das NAD-5D-Modell macht dieses Vorgehen verbindlich. Die Prüfung des Defizits verhindert eine unmittelbare Zuordnung von Symptomen zu Produkten. Die Zufuhr unterscheidet Moleküle und Verabreichungswege. Die Verteilung verhindert, dass Blutmessungen als Gewebenachweis ausgegeben werden. Der Verbrauch lenkt den Blick auf fortbestehende biologische Prozesse, die den wiederaufgefüllten Pool erneut aufbrauchen können. Das nachgewiesene Ansprechen macht das Programm über die Zeit überprüfbar und widerlegbar.

Dieser Rahmen klärt auch die Rolle der Begleitmaßnahmen. Orales NR oder NMN kann nach einer akuten Exposition für Kontinuität sorgen, weil seine Kinetik langsamer und anhaltender ist. TMG kann die Remethylierung unterstützen, wenn die Methylierungssituation dies rechtfertigt. Keine dieser Maßnahmen sollte automatisch erfolgen. Routinemäßige Kombinationen erschweren es zu erkennen, was genutzt, was geschadet und was keinen erforderlichen Beitrag geleistet hat.

Der Ansatz unterscheidet sich von einem rein regulatorischen oder ausschließlich an einer Studienhierarchie orientierten Modell, ohne kontrollierte Humandaten abzulehnen. Eine randomisierte Studie bleibt ein starkes Instrument zur Schätzung kausaler Effekte in der untersuchten Population. Sie ist jedoch nicht die einzige zulässige Wissensquelle zu Chemie, Transport, Gewebeverteilung oder dem individuellen Ansprechen im Verlauf. Ebenso sind überzeugende biochemische Überlegungen wertvoll, können aber keinen patientenrelevanten Nutzen beanspruchen, der nicht gemessen wurde.

Der angestrebte Standard ist damit strenger als beide Extreme: weder „nicht zugelassen, also bedeutungslos“ noch „mechanistisch plausibel, also klinisch bewiesen“.

20. Schlussfolgerungen

Die Wiederherstellung des NAD⁺-Haushalts ist ein mechanistisch fundiertes Forschungsfeld mit nachgewiesenen biochemischen Wirkungen beim Menschen und bislang unvollständiger klinischer Übertragung. Ihr wissenschaftlicher Wert liegt im Netzwerk aus Synthese, Transport, Kompartimentierung, Verbrauch, Redoxzustand, Verabreichungsweg, Gewebe und individueller Ausgangssituation.

Intravenöses NAD⁺ erzeugt eine akute vaskuläre Exposition, wird aber rasch verstoffwechselt. Seine Zufuhr kann durch die Verträglichkeit der Infusionsgeschwindigkeit begrenzt werden; belastbare kontrollierte klinische Endpunktdaten für weitreichende Wellness-Aussagen fehlen. Orales NR und NMN sind nachvollziehbare Mittel für eine kontinuierliche Versorgung, weil eine anhaltende Gabe zirkulierende und in ausgewählten Studien auch gewebliche oder zerebrale NAD-bezogene Messwerte erhöhen kann. Ihre funktionellen Wirkungen sind uneinheitlich und sollten nicht über die untersuchten Populationen und Endpunkte hinaus verallgemeinert werden. TMG ist mechanistisch schlüssig, wenn eine Unterstützung durch Methylgruppendonatoren angezeigt ist. Einer automatischen Anwendung widersprechen jedoch die Humandaten zur Methylierung und die eigenen Nachteile von TMG für die Blutfette.

Clinic Terrain vertritt nicht die Position, dass jeder Patient eine NAD-bezogene Therapie erhalten sollte. Die Intervention lässt sich vielmehr sinnvoll einsetzen, wenn vermutetes Defizit, Zufuhrweg, Gewebeverteilung, anhaltender Verbrauch und gemessenes Ansprechen ein schlüssiges und widerlegbares Ganzes bilden.

Klinische Kernaussage

Eine allgemeine Empfehlung von NAD⁺-Vorstufen oder intravenösem NAD⁺ bei unspezifischer Fatigue, kognitiven Beschwerden oder für Wellness-Ziele ist wissenschaftlich nicht schlüssig. Eine unzureichende NAD-Verfügbarkeit ist keine allgemeingültige Diagnose, und eine biochemische Wirkung führt nicht generell zu einer klinischen Besserung. Individueller Einsatz wird schlüssig, wenn er als strukturierter Therapieversuch angelegt ist: mit definierter mechanistischer Hypothese, ausdrücklichen Zielgrößen, objektiven oder reproduzierbaren Maßen des Ansprechens, qualitätskontrolliertem Material und vor einer Steigerung festgelegten Abbruchregeln. Fehlendes Ansprechen ist ein Ergebnis, keine Einladung, die Hypothese unbegrenzt aufrechtzuerhalten.

Diese Position ist weder eine Rechtfertigung noch ein Rückzug auf regulatorische Argumente. Sie folgt unmittelbar aus der Biologie der Stoffwechselwege: Der klinische Wert einer Wiederherstellung des NAD-Haushalts hängt von Defizit, Zufuhr, Verteilung, Verbrauch und nachgewiesenem Ansprechen ab.

21. Autorenschaft, Erklärungen und Verifizierung

Autorin und Beiträge: Valentine Wibowo, klinische Forscherin der Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, entwickelte das Konzept der Monografie, führte die Evidenzsynthese durch, interpretierte die Ergebnisse und verfasste das Manuskript. Sie hat die endgültige Fassung freigegeben und übernimmt die Verantwortung für die Integrität der Arbeit.

Ärztliche Begutachtung: dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH prüfte das Manuskript auf medizinische Schlüssigkeit, klinische Interpretation und die Darstellung von Sicherheitsfragen und gab die endgültige Fassung frei. Diese interne ärztliche Prüfung wird nicht als unabhängige externe Fachbegutachtung dargestellt.

Interessenkonflikte und institutionelle Beziehungen: Valentine Wibowo erklärt, keine persönlichen finanziellen Interessenkonflikte zu haben. Sie gehört der Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit an. Clinic Terrain und Klinik Pratama Cepat Sehat bieten NAD+-bezogene klinische Leistungen an. Diese institutionelle Beziehung wird aus Transparenzgründen offengelegt. Der ärztliche Gutachter erklärt ebenfalls, keine persönlichen finanziellen Interessenkonflikte zu haben, und gehört derselben klinischen Einrichtung an. Weder die Vergütung der Autorin noch die Schlussfolgerungen des Manuskripts waren vom wirtschaftlichen Erfolg einer NAD+-bezogenen Leistung abhängig.

Finanzierung: Für diese Monografie wurde keine externe wissenschaftliche Förderung erhalten. Clinic Terrain und Klinik Pratama Cepat Sehat stellten institutionelle Arbeitszeit und Ressourcen bereit.

Computerunterstützte Arbeit: Computerprogramme unterstützten die Organisation der Literatur, Konsistenzprüfungen, den bibliografischen Abgleich und die sprachliche Bearbeitung. Sie sind keine Autoren. Valentine Wibowo hat das Manuskript geprüft und freigegeben und übernimmt die Verantwortung für dessen Richtigkeit, Interpretation und Integrität.

Patientendaten und Ethik: Diese Monografie berichtet weder Daten einzelner Patienten noch identifizierbare Patienteninformationen oder neu durchgeführte Forschung an Menschen. Eine Forschungsethikgenehmigung und eine Protokollregistrierung waren für diese Arbeit daher nicht einschlägig.

Erklärung zur Überprüfung der Referenzen: Alle 59 PubMed-Kennungen, Artikeltitel und wesentlichen bibliografischen Angaben wurden mit den entsprechenden PubMed-Datensätzen abgeglichen. Wesentliche quantitative Aussagen wurden anhand der indexierten Abstracts und, soweit für die Interpretation erforderlich, zugänglicher Volltexte geprüft. Eine Prüfung auf Abstract-Ebene wird nicht als Volltextprüfung dargestellt. Bestätigt wurden die bibliografische Zuordnung und die Wiedergabe der zitierten Quellen; eine unabhängige Replikation der zugrunde liegenden Studien stellt dies nicht dar.

Bestätigungen: Die Erklärung der Autorin und die ärztliche Freigabe sind unterzeichnet.

Aktualisierung: Literaturrecherche und Aussagenmatrix werden mindestens jährlich sowie nach jeder wesentlichen Humanstudie, jedem relevanten Sicherheitssignal oder jeder Änderung des Interventionsrahmens erneut bearbeitet.

22. Literaturverzeichnis

- [1] Kory N, Uit de Bos J, van der Rijt S, Jankovic N, Güra M, Arp N, et al. MCART1/SLC25A51 is required for mitochondrial NAD transport. *Sci Adv.* 2020;6(43):eabe5310. DOI: 10.1126/sciadv.abe5310. PMID: 33087354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087354/>
- [2] Güldenpfennig A, Hopp AK, Muskalla L, Manetsch P, Raith F, Hellweg L, et al. Absence of mitochondrial SLC25A51 enhances PARP1-dependent DNA repair by increasing nuclear NAD⁺ levels. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(17):9248-9265. DOI: 10.1093/nar/gkad659. PMID: 37587695. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37587695/>
- [3] Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD⁺ and NMN levels. *Nat Metab.* 2020;2(11):1284-1304. DOI: 10.1038/s42255-020-00298-z. PMID: 33199925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199925/>
- [4] Covarrubias AJ, Kale A, Perrone R, Lopez-Dominguez JA, Pisco AO, Kasler HG, et al. Senescent cells promote tissue NAD⁺ decline during ageing via the activation of CD38⁺ macrophages. *Nat Metab.* 2020;2(11):1265-1283. DOI: 10.1038/s42255-020-00305-3. PMID: 33199924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199924/>
- [5] Chini C, Hogan KA, Warner GM, Tarragó MG, Peclat TR, Tchkonja T, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD⁺ decline. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;513(2):486-493. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.03.199. PMID: 30975470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975470/>
- [6] Grant R, Berg J, Mestayer R, Braidy N, Bennett J, Broom S, et al. A Pilot Study Investigating Changes in the Human Plasma and Urine NAD⁺ Metabolome During a 6 Hour Intravenous Infusion of NAD. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:257. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00257. PMID: 31572171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572171/>
- [7] Reyna K, Heinzen G, Patel N, Ritter M, Siojo A, Legere H, 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/>
- [8] Gallagher C, Emmanuel OO. NAD⁺ supplementation for anti-aging and wellness: A PRISMA-guided systematic review of preclinical and clinical evidence. *Ageing Res Rev.* 2026;116:103057. DOI: 10.1016/j.arr.2026.103057. PMID: 41655607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41655607/>
- [9] Dellinger RW, Santos SR, Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L, et al. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD⁺ levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017;3:17. DOI: 10.1038/s41514-017-0016-9. PMID: 29184669. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184669/>
- [10] Conze D, Brenner C, Kruger CL. Safety and Metabolism of Long-term Administration of NIAGEN (Nicotinamide Riboside Chloride) in a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Healthy Overweight Adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):9772. DOI: 10.1038/s41598-019-46120-z. PMID: 31278280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31278280/>
- [11] Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, Armstrong ML, Reisdorph N, McQueen MB, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018;9(1):1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7. PMID: 29599478. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599478/>
- [12] Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, Schmidt MS, Garten A, Doig CL, et al. Nicotinamide Riboside Augments the Aged Human Skeletal Muscle NAD⁺ Metabolome and Induces Transcriptomic and Anti-inflammatory Signatures. *Cell Rep.* 2019;28(7):1717-1728.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.043. PMID:

31412242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412242/>

[13] Dollerup OL, Chubanava S, Agerholm M, Søndergård SD, Altıntaş A, Møller AB, et al. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin-resistant men. *J Physiol.* 2020;598(4):731-754. DOI: 10.1113/JP278752. PMID: 31710095. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710095/>

[14] Remie CME, Roumans KHM, Moonen MPB, Connell NJ, Havekes B, Mevenkamp J, et al. Nicotinamide riboside supplementation alters body composition and skeletal muscle acetylcarnitine concentrations in healthy obese humans. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(2):413-426. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa072. PMID: 32320006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320006/>

[15] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, Patti GJ, Franczyk MP, Mills KF, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science.* 2021;372(6547):1224-1229. DOI: 10.1126/science.abe9985. PMID: 33888596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888596/>

[16] Brenner C. Comment on "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women". *Science.* 2021;373(6554):eabj1696. DOI: 10.1126/science.abj1696. PMID: 34326206. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326206/>

[17] Pencina KM, Valderrabano R, Wipperfurth B, Orkaby AR, Reid KF, Storer T, et al. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Augmentation in Overweight or Obese Middle-Aged and Older Adults: A Physiologic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(8):1968-1980. DOI: 10.1210/clinem/dgad027. PMID: 36740954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740954/>

[18] Morifuji M, Higashi S, Ebihara S, Nagata M. Ingestion of β -nicotinamide mononucleotide increased blood NAD levels, maintained walking speed, and improved sleep quality in older adults in a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Geroscience.* 2024;46(5):4671-4688. DOI: 10.1007/s11357-024-01204-1. PMID: 38789831. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38789831/>

[19] Katayoshi T, Uehata S, Nakashima N, Nakajo T, Kitajima N, Kageyama M, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism and arterial stiffness after long-term nicotinamide mononucleotide supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):2786. DOI: 10.1038/s41598-023-29787-3. PMID: 36797393. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797393/>

[20] Chen F, Zhou D, Kong AP, Yim NT, Dai S, Chen YN, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide on Glucose and Lipid Metabolism in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Curr Diab Rep.* 2024;25(1):4. DOI: 10.1007/s11892-024-01557-z. PMID: 39531138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39531138/>

[21] Zhang J, Poon ET, Wong SH. Efficacy of oral nicotinamide mononucleotide supplementation on glucose and lipid metabolism for adults: a systematic review with meta-analysis on randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2025;65(22):4382-4400. DOI: 10.1080/10408398.2024.2387324. PMID: 39116016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39116016/>

[22] Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.02.001. PMID: 35235774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235774/>

[23] Nanga RPR, Wiers CE, Elliott MA, Wilson NE, Liu F, Cao Q, et al. Acute nicotinamide riboside supplementation increases human cerebral NAD⁺ levels in vivo. *Magn Reson Med.* 2024;92(6):2284-2293. DOI: 10.1002/mrm.30227. PMID: 39044608. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044608/>

[24] Berven H, Svensen M, Eikeland H, Tvedten N, Sheard EV, Af Geijerstam SA, et al. The NAD-brain pharmacokinetic study of NAD augmentation in blood and brain using oral precursor supplementation. *iScience.* 2026;29(3):114764. DOI: 10.1016/j.isci.2026.114764. PMID: 41858901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41858901/>

- [25] Liang G, Li Y, Lin Y, Yang X, Yang J, Hu S, et al. Nicotinamide N-methyltransferase and liver diseases. *Genes Dis.* 2023;10(5):1883-1893. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.019. PMID: 37492717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37492717/>
- [26] Gaare JJ, Dölle C, Brakedal B, Brügger K, Haugarvoll K, Nido GS, et al. Nicotinamide riboside supplementation is not associated with altered methylation homeostasis in Parkinson's disease. *iScience.* 2023;26(3):106278. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106278. PMID: 36936793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936793/>
- [27] McRae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis. *J Chiropr Med.* 2013;12(1):20-5. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.001. PMID: 23997720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23997720/>
- [28] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Ghanavati M, Asbaghi O, Tinsley GM, Mombaini D, et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: A systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(23):6516-6533. DOI: 10.1080/10408398.2021.1902938. PMID: 33764214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764214/>
- [29] Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med.* 2005;2(5):e135. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020135. PMID: 15916468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15916468/>
- [30] Luongo TS, Eller JM, Lu MJ, Niere M, Raith F, Perry C, et al. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD⁺ transporter. *Nature.* 2020;588(7836):174-179. DOI: 10.1038/s41586-020-2741-7. PMID: 32906142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906142/>
- [31] Li Y, Bie J, Zhao L, Song C, Zhang T, Li M, et al. SLC25A51 promotes tumor growth through sustaining mitochondria acetylation homeostasis and proline biogenesis. *Cell Death Differ.* 2023;30(8):1916-1930. DOI: 10.1038/s41418-023-01185-2. PMID: 37419986. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37419986/>
- [32] Navas LE, Carnero A. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Metabolism as a Relevant Target in Cancer. *Cells.* 2022;11(17):2627. DOI: 10.3390/cells11172627. PMID: 36078035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078035/>
- [33] Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Jiménez-García MP, Muñoz-Galvan S, Carnero A. NAMPT Is a Potent Oncogene in Colon Cancer Progression that Modulates Cancer Stem Cell Properties and Resistance to Therapy through Sirt1 and PARP. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1202-1215. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2575. PMID: 29203587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203587/>
- [34] Maric T, Bazhin A, Khodakivskyi P, Mikhaylov G, Solodnikova E, Yevtodiyeenko A, et al. A bioluminescent-based probe for in vivo non-invasive monitoring of nicotinamide riboside uptake reveals a link between metastasis and NAD⁺ metabolism. *Biosens Bioelectron.* 2023;220:114826. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114826. PMID: 36371959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36371959/>
- [35] Nakazzi F, Zarei M, Lopes M, Graor HJ, Beegan WC, Gu E, et al. Vitamin B3 derivatives support pancreatic cancer cell survival and chemotherapy resistance. *Cancer Lett.* 2026;645:218334. DOI: 10.1016/j.canlet.2026.218334. PMID: 41724424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41724424/>
- [36] Tummala KS, Gomes AL, Yilmaz M, Graña O, Bakiri L, Ruppen I, et al. Inhibition of de novo NAD(+) synthesis by oncogenic URI causes liver tumorigenesis through DNA damage. *Cancer Cell.* 2014;26(6):826-839. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.10.002. PMID: 25453901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453901/>
- [37] Wu Z, Wan Y, Liu H, Liu J, Hu X, Meng W, et al. Nicotinamide riboside enhances the efficacy of gemcitabine and suppresses PDAC premalignant lesions via SIRT3 activation. *Biochem Pharmacol.* 2026;244:117585. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117585. PMID: 41349909. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41349909/>

- [38] Wu CY, Reynolds WC, Abril I, McManus AJ, Brenner C, González-Irizarry G, et al. Effects of nicotinamide riboside on NAD⁺ levels, cognition, and symptom recovery in long-COVID: a randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2025;89:103633. DOI: 10.1016/j.eclim.2025.103633. PMID: 41357333. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41357333/>
- [39] Norheim KL, Ben Ezra M, Heckenbach I, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, et al. Effect of nicotinamide riboside on airway inflammation in COPD: a randomized, placebo-controlled trial. *Nat Aging*. 2024;4(12):1772-1781. DOI: 10.1038/s43587-024-00758-1. PMID: 39548320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39548320/>
- [40] Berven H, Kverneng S, Sheard E, Søgne M, Af Geijerstam SA, Haugarvoll K, et al. NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2023;14(1):7793. DOI: 10.1038/s41467-023-43514-6. PMID: 38016950. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38016950/>
- [41] Simic P, Vela Parada XF, Parikh SM, Dellinger R, Guarente LP, Rhee EP. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD⁺ in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):342. DOI: 10.1186/s12882-020-02006-1. PMID: 32791973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791973/>
- [42] Zhang M, Chen Y, Jiang N, Zeng J, Zhang J, Wu C, et al. Effects of Nicotinamide Mononucleotide Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2026;18(6):890. DOI: 10.3390/nu18060890. PMID: 41901064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41901064/>
- [43] Trętowicz MM, Scantlebery AML, Schomakers BV, Eroğlu KD, van Weeghel M, Spek V, et al. Human whole-blood NAD⁺ levels do not vary with age or lifestyle interventions. *Nat Metab*. 2026;8(6):1282-1290. DOI: 10.1038/s42255-026-01537-5. PMID: 42135539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42135539/>
- [44] Yang F, Deng X, Yu Y, Luo L, Chen X, Zheng J, et al. Association of Human Whole Blood NAD⁺ Contents With Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829658. DOI: 10.3389/fendo.2022.829658. PMID: 35388296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35388296/>
- [45] Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD⁺ metabolism in human tissue. *PLoS One*. 2012;7(7):e42357. DOI: 10.1371/journal.pone.0042357. PMID: 22848760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848760/>
- [46] Cuenoud B, Ipek Ö, Shevlyakova M, Beaumont M, Cunnane SC, Gruetter R, et al. Brain NAD Is Associated With ATP Energy Production and Membrane Phospholipid Turnover in Humans. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:609517. DOI: 10.3389/fnagi.2020.609517. PMID: 33390929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390929/>
- [47] Cambronne XA, Stewart ML, Kim D, Jones-Brunette AM, Morgan RK, Farrens DL, et al. Biosensor reveals multiple sources for mitochondrial NAD⁺. *Science*. 2016;352(6292):1474-7. DOI: 10.1126/science.aad5168. PMID: 27313049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313049/>
- [48] Høyland LE, VanLinden MR, Niere M, Strømland Ø, Sharma S, Dietze J, et al. Subcellular NAD⁺ pools are interconnected and buffered by mitochondrial NAD. *Nat Metab*. 2024;6(12):2319-2337. DOI: 10.1038/s42255-024-01174-w. PMID: 39702414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39702414/>
- [49] Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, Redpath P, Jaksch F, Dellinger RW, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016;7:12948. DOI: 10.1038/ncomms12948. PMID: 27721479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27721479/>
- [50] Ratajczak J, Joffraud M, Trammell SA, Ras R, Canela N, Boutant M, et al. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nat Commun*. 2016;7:13103. DOI: 10.1038/ncomms13103. PMID: 27725675. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725675/>

- [51] Figley MD, Gu W, Nanson JD, Shi Y, Sasaki Y, Cunnea K, et al. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD⁺ ratio to trigger axon degeneration. *Neuron*. 2021;109(7):1118-1136.e11. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.02.009. PMID: 33657413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657413/>
- [52] Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*. 2009;324(5927):654-7. DOI: 10.1126/science.1170803. PMID: 19286518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286518/>
- [53] Connell NJ, Grevendonk L, Fealy CE, Moonen-Kornips E, Bruls YMH, Schrauwen-Hinderling VB, et al. NAD⁺-Precursor Supplementation With L-Tryptophan, Nicotinic Acid, and Nicotinamide Does Not Affect Mitochondrial Function or Skeletal Muscle Function in Physically Compromised Older Adults. *J Nutr*. 2021;151(10):2917-2931. DOI: 10.1093/jn/nxab193. PMID: 34191033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191033/>
- [54] Jensen JB, Dollerup OL, Møller AB, Billeskov TB, Dalbram E, Chubanava S, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside and pterostilbene supplementation in experimental muscle injury in elderly individuals. *JCI Insight*. 2022;7(19):e158314. DOI: 10.1172/jci.insight.158314. PMID: 35998039. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998039/>
- [55] Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(1):665-682. DOI: 10.1007/s11357-023-00999-9. PMID: 37994989. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37994989/>
- [56] Lin Y, Zeidan RS, Lapierre-Nguyen S, Costello HM, Anton SD, Buford TW, et al. Nicotinamide riboside combined with exercise to treat hypertension in middle-aged and older adults: a pilot randomized clinical trial. *Geroscience*. 2025;47(6):6895-6908. DOI: 10.1007/s11357-025-01815-2. PMID: 40770531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40770531/>
- [57] Membrez M, Migliavacca E, Christen S, Yaku K, Trieu J, Lee AK, et al. Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. *Nat Metab*. 2024;6(3):433-447. DOI: 10.1038/s42255-024-00997-x. PMID: 38504132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38504132/>
- [58] Ishima T, Kimura N, Kobayashi M, Nagai R, Osaka H, Aizawa K. A Simple, Fast, Sensitive LC-MS/MS Method to Quantify NAD(H) in Biological Samples: Plasma NAD(H) Measurement to Monitor Brain Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2325. DOI: 10.3390/ijms25042325. PMID: 38397001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38397001/>
- [59] Cuny H, Kristianto E, Hodson MP, Dunwoodie SL. Simultaneous quantification of 26 NAD-related metabolites in plasma, blood, and liver tissue using UHPLC-MS/MS. *Anal Biochem*. 2021;633:114409. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114409. PMID: 34648806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648806/>