

ZEITSCHRIFT FÜR ERNÄHRUNGSÖKOLOGIE

Ernährungssysteme in Wissenschaft und Anwendung

Organ des Deutschen Instituts für Ernährungsmedizin und Diätetik (D.I.E.T.)
sowie des Vereins zur Förderung der gesunden Ernährung und Diätetik (VFED) e.V.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Volker Mersch-Sundermann
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim, D-68135 Mannheim
Inst. f. Med. Mikrobiologie u. Hygiene
volker.mersch-sundermann@imh.ma.uni-heidelberg.de

Mitherausgeber

Prof. Dr. Herwig Hulpke
Bayer AG, D-51368 Leverkusen
HERWIG.HULPKE.HH@bayer-ag.de

Prof. Otto Hutzinger, PhD
Universität Bayreuth, D-95440 Bayreuth
otto.hutzinger@uni-bayreuth.de

Prof. Mag. Dr. phil. Siegfried Knasmüller
Universität Wien, A-1090 Wien
siegfried.knasmueller@univie.ac.at

Prof. Dr. Claus Leitzmann
Justus-Liebig-Universität Giessen, D-35392 Giessen
Claus.Leitzmann@ernaehrung.uni-giessen.de

Herausgebergremium

Prof. Dr. Jörg Birkmayer
Labor Birkmayer & MEDINFO Ges.m.b.H., A-1090 Wien
jbirkmayer@birkmayer.com

Dr. med. Stephan Böse-O'Reilly
Lindenschmitstr. 35, D-81371 München
stephan.boeseoreilly@t-online.de

Prof. Dr. Hubertus E. Brunn
Staatliches Untersuchungsamt Mittelhessen, D-35396 Giessen
Hubertus.E.Brunn@ernaehrung.uni-giessen.de

Dir. u. Prof. PD Dr. Hermann H. Dieter
Umweltbundesamt, D-14195 Berlin
hermann.dieter@uba.de

Prof. Dr. med. Thomas Eikmann
Justus-Liebig-Universität Gießen, D-35392 Gießen
guk-wetzlar@t-online.de

Dr. med. Dipl.-Ing. Dieter Eis
Robert-Koch-Institut, D-12101 Berlin
EisD@RKI.de

Dr. Peter Fürst
Chemisches Landes- und Staatliches Veterinäruntersuchungsamt Münster,
D-48151 Münster
pfuerst@cvua.nrw.de

PD Dr. rer. nat. Thomas W. Gebel
Universität Göttingen, D-37073 Göttingen
tgebel@gwdg.de

HD Dr. oec. troph. Andreas Hahn
Universität Hannover, D-30453 Hannover
andreas.hahn@lw.uni-hannover.de

Dr. rer. nat. Gaby Hauber-Schwenk
Praxis für Ernährungstherapie, D-72072 Tübingen
michael@schwenk.tue.uu.net

Dr. oec. troph. Ingrid Hoffmann
Justus-Liebig-Universität Gießen, D-35392 Gießen
Ingrid.Hoffmann@ernaehrung.uni-giessen.de

Dipl. Ing. agr. Dr. med. Sebastian Kevekordes
SÜDZUCKER AG Mannheim/Ochsenfurth, D-67283 Obrigheim
skeveko@gmx.net

Dr. Jörg Klasmeier
Universität Osnabrück, D-49076 Osnabrück
jklasmei@usf.uni-osnabrueck.de

Dr. oec. troph. Karl von Koerber
Beratungsbüro für Ernährungsökologie, D-81541 München
Karl.v.Koerber@t-online.de

Prof. Dr. Ulrich Köpke
Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, D-53115 Bonn
iol@uni-bonn.de

Prof. Dr. Michael Kundi
Universität Wien, A-1090 Wien
Michael.Kundi@univie.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Klinik für Innere Medizin III, A-1090 Wien
b.ludvik@akh-wien.ac.at

Dipl. oec. troph. Thomas Männle
Unabhängige Gesundheitsberatung e.V. (UGB), D-35390 Gießen
info@ugb.de

MR Dr. Ing. Udo-Dietmar Matzke
Georg Büchner Str. 61, D-40699 Erkrath

Dr. Christiane Metzner
Max-Pechstein-Str. 28, D-50850 Köln

Sven-David Müller
Verein zur Förderung der gesunden Ernährung und
Diätetik (VFED) e.V.
D-52074 Aachen
vfed@rmi.de

Dr. Michael Murkovic
Technische Universität Graz, A-8010 Graz
f548murk@mbox.tu-graz.ac.at

Dir. u. Prof. Dr. Ulrich Oltersdorf
Bundesforschungsanstalt für Ernährung, D-76131 Karlsruhe
ulrich.oltersdorf@bfe.uni-karlsruhe.de

Dr. Marianna Schauzu
BgVV, D-14195 Berlin
m.schauzu@bgvv.de

Prof. Dr.-Ing. habil. Helmar Schubert
Universität Karlsruhe, D-76128 Karlsruhe
lvt@uni-karlsruhe.de

Prof. Dr. rer. nat. Fritz Schweinsberg
Eberhard-Karls-Universität Tübingen, D-72072 Tübingen
fritz.schweinsberg@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Michael Schwenk
Landesgesundheitsamt, D-72072 Stuttgart
michael@schwenk.tue.uu.net

Dr. Uwe Spiekermann
Dr. Rainer Wild-Stiftung für Gesunde Ernährung, D-69118 Heidelberg
U.Spiekermann@t-online.de

Univ.-Prof. Dr. Michael Spitteller
Universität Dortmund, D-44221 Dortmund
spitteller@infu.uni-dortmund.de

Dr. med. Dr. phil. Dr. rer. pol. Felix Tretter
Bezirkskrankenhaus Haar, D-85529 Haar

Dr. Ronald Twele
Universität Karlsruhe, D-76128 Karlsruhe
Ronald.Twele@chemie.uni-karlsruhe.de

Prof. Dr. Kurt Widhalm
Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde – AKH, A-1090 Wien
kurt.widhalm@akh-wien.ac.at

Prof. Dr. med. Michael Wilhelm
Ruhr-Universität Bochum, D-44801 Bochum
Wilhelm@hygiene.ruhr-uni-bochum.de

Chefredaktion: Almut Heinrich; Redaktion: Susanne Kühbandner

ecomед verlagsgesellschaft AG & Co. KG • Justus-von-Liebig-Str. 1 • D-86899 Landsberg
T: +49-8191-125-469 • F: +49-8191-125-492 • a.heinrich@ecomед.de; <http://www.scientificjournals.com>

Diskussionsbeiträge

NADH – Biologische Funktionen und ernährungsphysiologische Anwendungen

Jörg D. Birkmayer

Birkmayer Laboratorien, Schwarzspanierstr. 15, A-1090 Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. DDr. Jörg G.D. Birkmayer, Birkmayer Laboratorien, A-Wien; e-mail: office@birkmayer.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.1065/erno2000.07.010>

Zusammenfassung. NADH ist Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrid, die reduzierte Form von Koenzym I. Es kommt in jeder lebenden tierischen wie pflanzlichen Zelle vor. NADH ist die biologische Form von Wasserstoff, die mit dem Sauerstoff der Zelle unter Bildung von Wasser und Energie reagiert. Die Zellen, die am meisten Energie benötigen, wie Herz und Hirn, haben den höchsten NADH-Gehalt. Von NADH werden mehr als 1000 Stoffwechselreaktionen im menschlichen Organismus gesteuert. Die wichtigsten biologischen Funktionen von NADH sind jedoch:

1. Treibstoff für die Energieproduktion in jeder Zelle
2. Schlüsselrolle bei der Reparatur von Zell- und DNA-Schäden
3. Verstärkung der Kapazität des zellulären Immunsystems
4. Stärkstes biologisches Antioxidans
5. Stimulation der Produktion von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin

Anfang der 90-er Jahre ist es gelungen, NADH in eine stabile, oral absorbierbare Form zu bringen, die unter dem Namen ENADA eine Reihe von ernährungsphysiologischen Anwendungen gefunden hat. Mit kontrollierten wissenschaftlichen Studien wurde gezeigt, dass ENADA/NADH die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit von Spitzenathleten verbessern kann, ebenso wie Energiemangelsymptome von Menschen, die an chronischem Müdigkeitssyndrom leiden. Weiters wurde gezeigt, dass ENADA bei Menschen mit depressiven Verstimmungen eine Normalisierung des Zustandsbild hervorruft. Auch bei Menschen mit Symptomen der Parkinsonerkrankung und/oder solchen mit Hirnleistungsstörungen hat man nach Einnahme von ENADA eine signifikante Verbesserung der körperlichen und geistigen Befindlichkeit beobachtet. Eine in den USA durchgeführte Befragung hat ergeben, dass 65% der Konsumenten gesunde Menschen mittleren Alters (45 - 60 J.) sind, die ENADA/NADH zur Energiesteigerung einnehmen.

Schlagwörter: Adenosintriphosphat (ATP); Antioxidantien; ATP; Dopamin; Koenzym I; NADH; Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrid (NADH)

Einleitung

NADH wurde 1905 in Hefe entdeckt und Koenzymase genannt. Bis heute ist eine Reihe von Synonymen für NADH im Gebrauch. Der exakte chemische Name ist β -Nikotinamid Adenin Dinucleotid, reduzierte Form. Synome dafür

Abstract. NADH – Biological Function and Nutritional Applications (Review)

NADH is the abbreviation for nicotinamide adenine dinucleotide hydride, another term for the reduced form of coenzyme I. It occurs in every living cell of animal or plant origin. NADH is the biological form of hydrogen which reacts with oxygen in the cell to form water and energy. Those cells which need the most energy, such as heart and brain, have the highest NADH content. NADH has been shown to catalyze more than a thousand metabolic reactions in the human organism. The most important biological functions of NADH are:

1. Fuel for cellular energy production
2. Key role with cell and DNA repair
3. Increase of the capacity of the cellular immune system
4. The most potent biological antioxidant
5. Stimulant of dopamine, adrenaline and noradrenaline production

At the beginning of the 90s, our research group succeeded in developing a stabilized, orally absorbable form of NADH, known under the name ENADA, which has been used in nutritional application. By controlled scientific studies it was found that ENADA/NADH improves the physical and mental performance of athletes as well as the energy deficiency symptoms in people with Chronic Fatigue Syndrome. Furthermore, it was shown that ENADA normalizes the condition in people with depressive disorders and in people exhibiting symptoms of Parkinson's disease and/or cognitive dysfunction. It showed an improvement in their physical and mental condition after the intake of ENADA. A market survey in the U.S. found out that 65% of the consumers are healthy individuals in their middle-ages (45 - 60) who are taking ENADA to increase their energy level.

Keywords: Adenosintriphosphate (ATP); antioxidantien; ATP; dopamine; coenzyme I; NADH; nicotinamide adenine dinucleotide hydride (NADH)

sind: Nadid, Dinatriumsalz, reduzierte Form Diphosphopyridin Nucleotid, reduzierte Form (DPNH), Adenin-D-Ribose-phosphat-phosphat, D-Ribose-Nicotinamid, reduzierte Form, Cozymase, reduzierte Form, Koenzym I, reduzierte Form, Codehydrogenase, reduzierte Form, Enzopride.

NADH ist in jeder lebenden pflanzlichen wie tierischen Zelle vorhanden, weil es für die Energieproduktion und damit

für das Überleben der Zelle essentiell ist. Tierische Zellen produzieren mehr NADH, da sie einen höheren Energiebedarf für Lokomotion benötigen. Den höchsten NADH-Gehalt findet man in Zellen und Geweben, die den höchsten Energiebedarf haben. Das sind Herz, Hirn, Muskeln, Leber und Niere (Tabelle 1).

Tabelle 1: NADH-Gehalt verschiedener Organe und Gewebe

Lebensmittel	NADH-Gehalt in mg/kg
Herz	90
Hirn	50
Muskel	50
Leber	40
Niere	40
Blut	3

1 Biologische Funktion

NADH ist das essentielle Koenzym für ein Vielzahl von Enzymen, insbesondere von Dehydrogenasen. Mehr als tausend Stoffwechselreaktionen im menschlichen Organismus werden durch NADH gesteuert. Von den zahlreichen biochemischen Reaktionen, die NADH katalysiert, sind die folgenden von größter Bedeutung:

1. NADH ist der Treibstoff für die Energieproduktion in jeder Zelle.
2. NADH hat eine Schlüsselrolle bei der Reparatur von Zell- und DNA-Schäden.
3. NADH verstärkt das zelluläre Immunsystem.
4. NADH ist das potenteste biologische Antioxidans.
5. NADH stimuliert die Produktion von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin.

1.1 NADH: Der Treibstoff der zellulären Energieproduktion

NADH wird im Zitronensäurezyklus gebildet, nachdem unsere Nahrungsbestandteile, Proteine, Kohlehydrate und Fette in kleinere Moleküle wie Aminosäuren, Zucker und Lipide zerlegt worden sind. Diese werden in den Zitronensäurezyklus eingeschleust und bilden dort NADH. NADH reagiert mit dem Sauerstoff in der Zelle und produziert in einer Kaskade von Reaktionen Wasser und Energie. Diese Energie wird in Form der chemischen Verbindung Adenosintriphosphat, abgekürzt ATP, gespeichert. Dieser biochemische Prozess wird als oxidative Phosphorylierung bezeichnet (LEHNINGER, 1975). Je mehr NADH einer Zelle zur Verfügung steht, desto mehr Energie kann sie produzieren. Der NADH-Bestand einer Zelle hängt davon ab, wieviel Energie sie benötigt. Herzmuskelzellen brauchen die meiste Energie, da sie sich mehr als 86.000 mal am Tag kontrahieren müssen. Etwa 30% der vom Körper produzierten Gesamtenergie wird vom Gehirn verbraucht. Ein Energiedefizit aufgrund eines NADH-Mangels macht sich daher am stärksten im Herz und im Hirn bemerkbar. Dies wurde bei Menschen, die an der Parkinson- oder an der Alzheimerkrankheit leiden, ebenso nachgewiesen wie bei jungen, gesunden internationalen Spitzenathleten. Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym bei der Energieproduktion (oxidative Phosphorylierung) ist die NADH-Ubiquinon-Reduktase, mit der

NADH als Substrat in die energieproduzierende Stoffwechsellkaskade eingeschleust wird (ALBERTS et al., 1994). Wenn dieses entscheidende Enzym, das sich in den Mitochondrien befindet, geschädigt wird, kommt es zu einem ATP-Defizit. Dadurch hat die Zelle zu wenig Energie, um alle ihre notwendigen Stoffwechselprodukte in ausreichenden Mengen zu produzieren. Die Zelle geht zugrunde. Wenn eine Vielzahl von Zellen dadurch abstirbt, verliert das Organ oder Gewebe seine Funktion. Dies macht sich als Organunterfunktion oder in Form von Mangelsymptomen bemerkbar. Der gesamte Prozess der oxidativen Phosphorylierung läuft in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, ab. Durch Beschädigung der Mitochondrien entstehen Veränderungen, die einen Energiemangel hervorrufen sind. Gifte, die die Enzyme der oxidativen Phosphorylierung zerstören, rufen Krankheitssymptome hervor. Ein Beispiel dafür ist MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6 Tetrahydropyridin), ein Zwischenprodukt bei der synthetischen Heroinherstellung. Es führt zu einer totalen Blockade der NADH-Ubiquinon-Reduktase. Gleichzeitig erzeugt es Symptome der Parkinsonkrankheit auch im Tiermodell (McCRODDEN et al., 1990). Die Parkinsonkrankheit wird aufgrund dieser Erkenntnis zu den mitochondrialen Krankheiten gezählt. Das gleiche nimmt man für die Alzheimerdemenz, die Multiple Sklerose und die amyotrophe Lateralsklerose an.

1.2 NADH: Die Schlüsselfunktion bei der Reparatur von Zell- und DNA-Schäden

Eine Vielzahl von toxischen Verbindungen wirkt täglich auf die Menschen ein. Diese potentiell giftigen Substanzen, zu denen auch Medikamente zählen, können Zellen schädigen, indem sie an drei entscheidenden Positionen die Zelle angreifen: an der Zellmembran, an den Mitochondrien und an der DNA. Wenn die Zellmembran beschädigt wird, wird diese löchrig, Zytoplasma tritt aus und die Zelle stirbt ab. Wenn Mitochondrien geschädigt werden, sinkt die Energieproduktion. Wenn sie unter ein bestimmtes Niveau absinkt, geht die Zelle aufgrund Energiemangels zugrunde. Die Schäden an der DNA sind in den meisten Fällen nicht letal, sondern zu führen zu Veränderungen, die sich in einem veränderten Verhalten der Zellen widerspiegeln. In Säugetierzellen hat sich ein Mechanismus entwickelt, der die Schäden der DNA reparieren kann. Dieses DNA-Reparatursystem braucht NADH, um störungsfrei funktionieren zu können (SATO et al., 1993). Eines der häufigst angewandten Zytostatika zur Krebsbehandlung ist Cisplatin. Lässt man Cisplatin auf Zellen *in vitro* einwirken, beobachtet man nach 48 Stunden Einwirkungsdauer eine Apoptoserate von 90%. Werden die Zellen gleichzeitig mit NADH und Cisplatin inkubiert, so ist die Apoptoserate maximal 13%. NADH schützt demnach die Zellen vor der toxischen Wirkung von Cisplatin. Die Expression der mRNA von P53 Protein nimmt ab, während die Expression des Antionkogen Bcl-2 zunimmt. Die Kaspaseaktivität, die nach Inkubation mit Cisplatin ansteigt, bleibt bei Inkubation der Zellen mit NADH auf einem niedrigen Niveau. Diese an menschlichen Leberzellen gemachten Beobachtungen eröffnen eine Möglichkeit, durch NADH die Giftigkeit von Zytostatika, insbesondere Cisplatin, auf normales Gewebe stark zu unterdrücken (XU MENG et al., 2000).

1.3 NADH verstärkt das zelluläre Immunsystem

Die zelluläre Immunantwort beim Menschen basiert im wesentlichen auf der Aktivität der T-Lymphozyten, der B-Lymphozyten und der Makrophagen. Makrophagen sind imstande, Bakterien, Viren und andere infektiöse Agentien durch Phagozytose aufzunehmen, zu prozessieren und damit zu eliminieren. Bei diesem Vorgang wird eine erhöhte metabolische Aktivität, insbesondere ein erhöhter Sauerstoffverbrauch in der Zelle, beobachtet. Der meiste Sauerstoff wird in Superoxid und Hydrogenperoxid umgewandelt (BRADWEY & GERARD, 1979). Dieses Phänomen ist als "metabolic burst" beschrieben. Es ist der erste und entscheidende Schritt zur Zerstörung infektiöser Partikel. Während dieses "metabolic burst" und der zytotoxischen Aktivität der Makrophagen werden hohe Mengen an NADH benötigt. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass NADH dosisabhängig die Produktion von Interleukin-6, ein von Makrophagen produziertes Botenmolekül, bis zu 18.000-fach erhöht (NADLINGER et al., 2000). Von Interleukin-6 wurde auch festgestellt, dass es eine neuroprotektive Wirkung hat.

1.4 NADH: Das stärkste biologische Antioxidans

NADH, die reduzierte Form von Koenzym I, hat das höchste Redoxpotential von allen in der Zelle vorkommenden Substanzen (ALBERTS et al., 1994). Die Substanzen mit einem hohen negativen Redoxpotential haben eine starke antioxidative Kapazität, da sie als Reduktionsmittel wirken. Antioxidantien kommen in jeder lebenden Zelle vor und neutralisieren die Wirkung von freien Radikalen und schützen damit die Zellen vor Zerstörung. Freie Radikale besitzen ein freies Elektron und sind daher extrem reaktive Moleküle, die mit vielen Substanzen in unseren Zellen reagieren, insbesondere mit ungesättigten Fettsäuren, die ein Hauptbestandteil der Zellmembran sind. Auch mit der DNA und RNA reagieren freie Radikale und es gibt Hinweise, dass diese an der Entstehung von Herzkrankheiten, Krebs, Arteriosklerose, Diabetes sowie neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer beteiligt sind (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 1984; HALLIWELL & GUTTERIDGE 1990; CRANTON & FRACHELTON, 1984). Bei Chemo- oder Strahlentherapie steigt der intrazelluläre Gehalt an freien Radikalen rasch an und je mehr freie Radikale vorhanden sind, desto größer ist die Schädigung der Zelle. Das Absterben der Zelle führt zu einer Degeneration des Gewebes und damit zu einer Dekompensation des Organs. Deshalb ist es lebensnotwendig, dass der Körper genügend Radikalfänger zur Verfügung hat. NADH ist aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften das potenteste biologische Antioxidans und damit der beste Radikalfänger.

1.5 NADH stimuliert die Produktion von Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin

Wenn Nervenzellkulturen mit NADH inkubiert werden, beobachtet man eine dosisabhängige Erhöhung der Dopaminproduktion auf den bis zu 6-fachen Wert. Darüberhinaus stimuliert NADH die Tyrosinhydroxylase, das für die Dopaminproduktion entscheidende Schlüssel-Enzym (VRECKO et al., 1993). In weiteren Studien wurde gefunden, dass NADH die Produktion von Dopamin und Noradrenalin in

den Basalganglien des Gehirns von Ratten um bis zu 40% erhöht (GARDIER, 1993). Im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Parkinsonpatienten, welche NADH intravenös appliziert bekamen, konnte ein erhöhter L-Dopa und Dopaminspiegel im Blut der Patienten nachgewiesen werden (KUHN et al., 1996). Diese Befunde weisen darauf hin, dass NADH die Produktion von Dopamin und das daraus entstehenden Adrenalin stimuliert. Dopamin und Adrenalin sind für eine Reihe von physiologischen Funktionen verantwortlich, wie Bewegung, Kraft, Koordination, Aufmerksamkeit, kognitive Funktionen, Stimmung, Libido und die Sekretion von Wachstumshormon. Alle diese Funktionen werden demnach durch NADH verstärkt.

1.6 Weitere physiologische Wirkungen von NADH

Es schützt die Leber vor Alkoholschäden. NADH ist das Koenzym der Alkohodehydrogenase. Wenn mehr NADH vorhanden ist, wird die Aktivität der Alkoholdehydrogenase erhöht und der Alkohol im Organismus wird dadurch rascher abgebaut. NADH schützt auch vor der durch Alkohol induzierten Hemmung der Testosteronbiosynthese. Alkohol unterdrückt die Biosynthese von Testosteron. In Gegenwart von NADH ist diese Hemmung der Testosteronproduktion verringert oder überhaupt aufgehoben (LIEBER, 1994). NADH senkt den Cholesterinspiegel und den Blutdruck. In einer Doppelblindstudie wurden Ratten, die spontanen Bluthochdruck hatten, über acht Wochen mit ENADA gefüttert. Nach der Behandlung fand sich ein um 30% reduzierter Cholesterinspiegel. Gleichzeitig sank der systolische Blutdruck von 200 mm Ag auf 184 ml Hg ab (BUSHERI et al., 1998). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass NADH sogar erhöhten Blutdruck normalisieren kann.

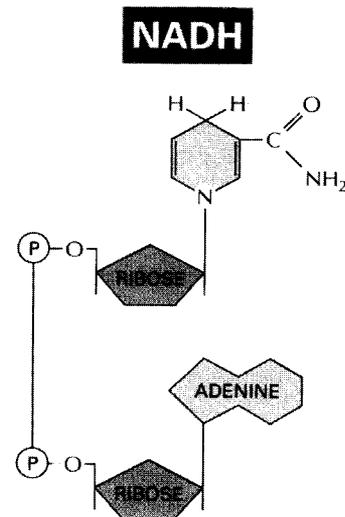


Abb. 1: Chemische Formel von NADH: $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2Na_2$

1.7 ENADA: Die stabilisierte, oral absorbierbare Form von NADH

NADH ist eine äußerst instabile Substanz, die durch Feuchtigkeit, Sauerstoff, saures Milieu, erhöhte Temperatur, Licht und oxidierende Substanzen sehr rasch zerstört wird. Aufgrund dieser Eigenschaft wurde es nie als Nahrungsergänzung in Erwägung gezogen. Anfang der 80-er Jahre wurde

erstmalig NADH intravenös Parkinsonpatienten verabreicht. Die Wirkung war beeindruckend. Eine Stunde nach Infusion von 20 mg NADH konnten Patienten aufstehen, gehen und mitunter springen, wozu sie vor der Infusion nicht in der Lage waren (BIRKMAYER & BIRKMAYER, 1989). Die Entwicklung einer oralen Formulierung von NADH war eine logische Konsequenz dieser Beobachtung. In mehrjährigen Forschungsarbeiten ist es gelungen, NADH durch Zuzugabe von Natriumbicarbonat (NaHCO_3) (10%) und Natriumascorbat (0,5%) in eine stabile Form überzuführen. Dafür erhielt der Autor mehrere weltweite Patente (BIRKMAYER, 1994). Es konnte nachgewiesen werden, dass NADH im Dünndarm resorbiert wird und die intestinale Mucosa durch passive Diffusion durchdringt. Im Blut scheint NADH Transportvehikeln zu besitzen. Die Gabe von NADH führt in Ratten zu einem messbaren, länger anhaltenden Anstieg der NADH-Konzentration im Hirn (REX, vorläufige Mitteilung). Dies ist ein Hinweis, dass NADH die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann.

Für die stabilisierte, oral absorbierbare Form von NADH wurde der Name ENADA geprägt. Mit ENADA wurden alle im folgenden beschriebenen Studien und ernährungsphysiologischen Anwendungen durchgeführt.

2 Ernährungsphysiologische Anwendungen

2.1 ENADA und Leistungssteigerung bei Athleten

Im Jahre 1995 wurde mit ENADA eine Studie mit Leistungsradsportlern durchgeführt. Die Athleten nahmen einen Monat lang eine ENADA 5 mg Tablette zu sich. Danach verbesserte sich die Reaktionszeit sowie die Aufmerksamkeit und geistige Schärfe. Bei den meisten Athleten wurde auch eine erhöhte Sauerstoffkapazität gemessen (VANK, persönliche Mitteilung). Aufgrund dieser ersten Studie wurde den Spielern einer europäischen Fußballmeistermannschaft einen Monat lang ENADA 5 mg verabreicht. Es wurde vor und nach der vierwöchigen ENADA-Einnahme Blutproben zur Analyse von Hormonen und Neurotransmittern genommen. Bei allen Athleten konnte eine Erhöhung des L-Dopa Blutspiegels zwischen 30 und 100% beobachtet werden, ebenso des Noradrenalinspiegels. Bei den meisten Athleten kam es auch zu einem Anstieg des Testosteronspiegels. Aufgrund dieser beiden Studien wurde im Jahre 1999 am Institut für Sportmedizin der Universität Freiburg eine placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Hochleistungsathleten erhielten pro Tag sechs ENADA 5 mg Tabletten für einen Monat lang als Nahrungsergänzung, danach war eine sechswöchige Auswaschphase, in der die Athleten keinerlei Produkt einnahmen. Danach erhielten sie vier Wochen lang Placebotabletten. Eine zweite Gruppe erhielt zuerst diese Placebotabletten für vier Wochen und nach einer sechswöchigen Auswaschperiode in der zweiten vierwöchigen Phase ENADA. Die biometrische Auswertung ergab, dass die Athleten unter ENADA eine Verbesserung ihrer Sauerstoffkapazität ($\text{VO}_{2\text{max}}$) hatten. Auch ihre Energiereserven gemessen anhand des NADH-Verbrauchstest (NADLINGER et al.) wiesen ein höheres Niveau auf als Athleten, die Placebotabletten einnahmen.

2.2 Chronisches Müdigkeitssyndrom

Das chronische Müdigkeitssyndrom ist charakterisiert durch eine Kombination von verschiedenen Symptomen. Die Zen-

ten für Krankheitskontrolle in den USA (Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services) hat die diagnostischen Kriterien für das chronische Müdigkeitssyndrom definiert. Wichtigstes Charakteristikum ist eine chronische, mindestens über sechs Monate anhaltende Müdigkeit ohne dem Vorhandensein einer anderen chronischen Erkrankung wie Herzinsuffizienz, Krebs, Arteriosklerose und anderen, die ebenfalls zu Müdigkeit führen können. Gleichzeitig müssen mindestens vier oder mehrere der folgenden Symptome vorhanden sein: Störung des Kurzzeitgedächtnis und der Konzentrationsfähigkeit, Halsentzündung, schmerzhafte Lymphknoten, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen ohne Schwellungen, Müdigkeit nach körperlicher Betätigung, die mindestens vierundzwanzig Stunden anhält, Kopfschmerzen, Depressionen und Schlafstörungen. Im Jahre 1996 wurde mit ENADA/NADH an der Georgetown University in Washington eine von der FDA genehmigte doppelblind-, placebo-kontrollierte Crossoverstudie bei Menschen mit chronischem Müdigkeitssyndrom durchgeführt. Nach vier Wochen kam es bei einem Drittel dieser Personen, die ENADA nahmen, zu einer Verbesserung bzw. Normalisierung ihres Befindens, wogegen nur 8% der Leute, die Placebo einnahmen, über eine Verbesserung ihres Zustandes berichteten (FORSYTH et al., 1999). In einer der Doppelblindphase nachgeschalteten offenen Anwendungsphase zeigten 82% der Personen nach 6 Monaten und einer täglichen Einnahme von zwei ENADA 5 mg Tabletten eine signifikante Verbesserung ihres Energieniveaus. Weder in der Doppelblindstudie noch in der über ein Jahr dauernden offenen Studie wurden irgendwelche Nebenwirkungen von ENADA beobachtet.

2.3 ENADA und Depression

Depression ist eine neuropsychiatrische Störung, welche die körperliche und geistige Aktivität wie Emotionen, die allgemeine Laune und eine Reihe von anderen Eigenschaften, die für ein normal aktives Leben wichtig sind, stört. Die Hauptsymptome der Depression sind Antriebslosigkeit, Interessenslosigkeit, Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, zwanghaftes Grübeln, allgemeiner Pessimismus, Fehlen von Libido, Schuldgefühle, Angstzustände sowie hypochondrische Beschwerden. In einer offenen Studie mit 205 Menschen, bei denen klinisch und biochemisch eine Depression diagnostiziert wurde, wurde die Wirkung von ENADA/NADH auf deren Befinden geprüft. Bei 93% dieser Leute konnte eine Verbesserung der körperlichen und geistigen Befindlichkeit beobachtet werden (BIRKMAYER & BIRKMAYER, 1991).

2.4 ENADA und Morbus Parkinson

Die Parkinsonkrankheit ist charakterisiert durch die drei Hauptsymptome Tremor (Zittern), Rigidität (Steifheit) und Akinese (Unbeweglichkeit). Die organische Ursache dieser Erkrankung liegt in den Basalganglien des Hirns, insbesondere in der Substantia nigra. Dieses Areal geht zugrunde. Man vermutet, dass bestimmte chemische Gifte die Basalganglien selektiv zerstören. Dadurch kommt es zu einem Defizit von Dopamin. Dieser Neurotransmitter ist verantwortlich für den Muskeltonus für die Kraft, für die Libido, aber auch für die Emotionen. Bei vielen Patienten ist der Tremor eines Armes oder eines Beines der erste Hinweis auf diese Krankheit. Die klassische Therapie ist L-Dopa kombiniert mit einem Decar-

boxylase-Inhibitor. Sie wurde bereits im Jahre 1961 erstmals angewandt und stellt eine Supplementierung des fehlenden Dopamins dar. Der Nachteil dieser Therapie ist die Zufuhr von unphysiologisch hohen Mengen von L-Dopa, das in Dopamin umgewandelt wird. Dieses wird im Hirn weiter oxidiert, wodurch enorme Mengen an freien Radikalen entstehen. Diese schädigen das Hirn weiter, wodurch es vor allem nach Langzeitanwendung plötzlich zu einem Sistieren der positiven Wirkung kommt. Diese Beobachtung gab Anlass, nach einem neuen Konzept zur Verbesserung der Befindlichkeit von Parkinsonpatienten zu suchen. NADH ist ein Koenzym, das für die Biosynthese von Tetrahydrobiopterin benötigt wird. Letzteres ist das Koenzym der Tyrosinhydroxylase, dem Schlüsselenzym zur Produktion von L-Dopa. Dieses Enzym sowie sein Koenzym Tetrahydrobiopterin ist im Hirn von Parkinsonpatienten deutlich reduziert. In der Annahme, dass NADH die Produktion von Tetrahydrobiopterin stimuliert, wurde NADH Parkinsonpatienten verabreicht. In einer offenen Studie an 470 Parkinsonpatienten wurden täglich 5 mg NADH intravenös verabreicht. Die Behandlung wurde 14 Tage lang durchgeführt. Danach wurde eine Verbesserung der Mobilität, insbesondere des Gehens, der Haltung und des Sprechens, festgestellt (BIRKMAYER et al., 1993). Dieser positive Effekt von NADH wurde in einer doppelblind-, placebo-kontrollierten Studie, die an einer Universitätsklinik in Deutschland durchgeführt worden ist, bestätigt (KUHN et al., 1996). In einer weiteren Studie wurde 425 Parkinsonpatienten ENADA als Nahrungsergänzung verabreicht. Innerhalb von vier Wochen kam es bei 85% der Patienten zu einer Verbesserung des Befindens (BIRKMAYER et al., 1993).

2.5 ENADA bei Hirnleistungsstörung (Alzheimerdemenz)

Demenz bedeutet den Verlust des Gedächtnisses, Verschlechterung der intellektuellen Funktionen, Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Mehr als 80% aller Demenzen sind vom Alzheimerstyp. In den USA sind mehr als vier Millionen, in Deutschland etwa 800.000 Menschen betroffen. In einer offenen Studie erhielten 17 Patienten ENADA/NADH 5 mg (zwei Tabletten pro Tag) morgens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit als Nahrungsergänzung verabreicht. Nach 3 Monaten konnte eine Verbesserung der Aufmerksamkeit und bestimmter Hirnleistungen festgestellt werden (BIRKMAYER, 1996). Auf der Basis dieser Beobachtung wurde an der Neurologischen Klinik der Georgetown University in Washington eine von der FDA genehmigte placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Patienten mit Alzheimerdemenz erhielten über sechs Monate lang täglich zwei ENADA 5 mg Tabletten. Bei den Patienten, die ENADA einnahmen, konnte eine signifikante Verbesserung bestimmter Hirnleistungen beobachtet werden (KAY et al., 2000a). Aufgrund der an der Georgetown University erhaltenen Ergebnisse wurde an der Neurologischen Klinik der Universität Zagreb eine weitere Studie mit ENADA bei Alzheimerpatienten mit identischem klinischen Studienprotokoll durchgeführt. Auch bei dieser Studie zeigte sich nach sechs Monaten eine Verbesserung bestimmter Hirnleistungen (KAY et al., 2000b).

ENADA/NADH ist als Nahrungsergänzung seit einigen Jahren in mehreren Ländern auf dem Markt. Folgende ernäh-

rungsphysiologische Anwendungen werden empfohlen: für gesunde Menschen zur Steigerung ihres Energieniveaus 1 – 2 Tabletten ENADA 5 mg, für ältere Menschen und solchen mit chronischer Müdigkeit und anderen Energiemangelzuständen wird eine tägliche Einnahme von 3 – 5 ENADA 5 mg Tabletten empfohlen.

Stellungnahmen zum hier dargestellten Substitutions-/Behandlungs-Ansatz von NADH aus dem Kreise der Leserschaft sind willkommen.

Literatur

- ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, H.; ROBERTS, K.; WATSON, J.D. (1994): Energy Conversion: Mitochondria and Chloroplasts. Molecular Biology of the Cell, 3rd edition. Garland Publishing Inc., 653-720
- BIRKMAYER, J.G.D.; BIRKMAYER, W. (1989): Stimulation of the endogenous L-Dopa biosynthesis – a new principle for the therapy of Parkinson's disease: the clinical effect of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate (NADPH). Acta Neurol. Scand. 126, 183-187
- BIRKMAYER, J.G.D.; BIRKMAYER, W. (1991): The coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) as biological antidepressive agent experience with 205 patients. New Trends in Clinical Neuropharmacology 5, 75-86
- BIRKMAYER, J.G.D. (1994): Stable, ingestible and absorbable NADH and NADPH therapeutic compositions. United State Patent No. 5.332.727, 1994
- BIRKMAYER, J.G.D.; VRECKO, C.; VOLC, D.; BIRKMAYER, W. (1993): Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) – a new therapeutic approach to Parkinson's disease, comparison of oral and parenteral application. Acta Neurol. Scand. 87 (Suppl. 146), 32-35
- BIRKMAYER, J.G.D. (1996): The new therapeutic approach for improving dementia of the Alzheimer type. Ann. Clin. Lab. Sci. 26, 1-9
- BUSHERI, N. et al. (1998): Oral reduced B-nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) affects blood pressure and lipid profile in hypertensive rats (SHR). Geriatr. Nephrol. Urol. 8 (2) 95-100
- CRANTON, E.M.; FRACKELTON, J.P. (1984): Free radical pathology in age-associated diseases: Treatment with EDTA chelation, nutrition and antioxidants. J.Hol.Med. 6, 6-36
- FORSYTH, L.M.; PREUSS, H.G.; MACDOWELL, A.L.; CHIAZZE, L., JR.; BIRKMAYER, J.G.D.; BELLANTI, J.A. (1999): Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. Ann. Allergy Asthma Immunol. 82 (2) 185-191
- GARDIER, A.M.: Effects of acute and chronic NADH administration on peripheral and central norepinephrine and dopamine synthesis in the rat. Birkmayer Institute for Parkinson Therapy, Internal Lab Report No. 94070401
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. (1984): Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem. J. 219, 1-14
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. (1990): Role of free radicals and catalytic metal ions in tauman disease: An overview. Methods Enzymol. 186-185
- KAY, G.G.; STARBUCK, V.N.; QUIG, M.E.; BIRKMAYER, G.D. (2000): Cognitive improvement following treatment of Alzheimer's disease with stabilized oral NADH: A 6-month placebo-controlled, double-blind pilot study. Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 30, in print
- KUHN, W.; MULLER, TH.; WINKEL, R.; DANIELCZIK, S.; GERSTNER, A.; HACKER, R.; MATTEM, C.; PRZUNTER, H. (1996): Parenteral application of NADH in Parkinson's disease: clinical improvement partially due to stimulation of endogenous levodopa biosynthesis. J. Neural. Transm. 103, 1187-1193

- LEHNINGER, A.L. (1975): Vitamins and coenzymes. *Biochemistry*, 2nd edition. The John Hopkins University School of Medicine, Worth Publishers, Inc., 337-342
- LIEBER, C.S. (1994): Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention. *Annals of Medicine* 26(5) 325
- MCCRODDEN, J.M.; TIPTON, K.F.; SULLIVAN, J.P. (1990): The neurotoxicity of MPTP and its relevance to Parkinson's disease. *Pharmacological Toxicology* 67, 8-13
- NADLINGER, K.; KUNZE, R. et al.: Immunmodulatorische Eigenschaften von NADH. Manuskript in Vorbereitung
- SATO, M.S.; POIRIER, G.G.; LINDAHL, T. (1993): NAD-dependent repair of damaged DNA by human cell extracts. *Biol. Chem.* 268 (8) 5480-5487
- VRECKO, K.; BIRKMAYER, J.G.D.; KRANZ, J. (1993): Stimulation of dopamine biosynthesis in culture P12 pheochromocytoma cells by the coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide (NADH). *J. Neural. Transm.* 5, 147-156
- XU, M.; ZHANG, J.; LI, P. (2000): The molecular mechanisms of nicotinamide adenine dinucleotide in inhibiting human liver cells from apoptosis induced by cisplatin. *Journal of Tumor Marker Oncology* 15 (2) 139-145

Erhalten: 13. Juni 2000
Akzeptiert: 3. Juli 2000
Online-First: 7. Juli 2000

Tagungsankündigungen

17. Internationaler Ernährungs-Kongress

Wien, 27.-31. August 2001

Vom 27. - 31. August 2001 wird der alle vier Jahre stattfindende Internationale Ernährungs-Kongress nach Seoul (1989), Adelaide (1993) und Montreal (1997) im Jahr 2001 wieder in Europa stattfinden. Das Leitmotiv "Moderne Aspekte der Ernährung – aktuelle Erkenntnisse und Zukunftsperspektiven" umfasst alle im weitesten Sinne mit der Ernährung befassten Themen. Es wird mit einer Teilnahme von mindestens 3.000 Teilnehmern gerechnet, die im modernen Austria-Center mehr als genügend Platz finden.

Der Kongress wird von der "Internationalen Union für Ernährungswissenschaften (IUNS)" ausgerichtet und von Prof. Dr. Ibrahim Elmadfa für die "Österreichische Gesellschaft für Ernährung" organisiert. Unterstützt wird der Kongress u.a. von der WHO, FAO und der Internationalen Atom-Energy Behörde. Die offizielle Kongress-Sprache wird Englisch sein, ohne Simultanübersetzungen.

Das wissenschaftliche Programm soll den internationalen Wissensstand über Ernährung und Lebensmittelwissenschaft vermitteln und ihren Einfluß auf Ernährungsberatung, Ernährungsprogramme, Ernährungssicherheit sowie Empfehlungen zur Prävention und Behandlung von Krankheiten darstellen. Ein Schwerpunkt wird dabei die zukünftige Entwicklung der Ernährungswissenschaften sein.

Der Ablauf des Kongresses soll den bisherigen Veranstaltungen entsprechen, mit Symposia, Workshops, Posters, Debatten sowie Spezial- und Schlüssel-Vorträgen. Die Kurzfassungen müssen bis Ende Dezember 2000 in Wien vorliegen.

Eine Novität des Kongresses wird das "Focus-Symposium: Afrika" sein. Dafür sind Vorträge geplant, die gezielt die Ernährungs- und Entwicklungsprobleme des afrikanischen Kontinents betreffen. Vorgesehen sind Themen wie Interventionsprogramme mit Mikronährstoffen, Reduzierung des Anteils an Frühgeburten sowie Behandlung von schwerer Unterernährung.

Eine weitere Neuheit für diesen Kongress wird das wissenschaftliche Austauschprogramm sein. Alle Teilnehmer werden die Möglichkeit haben, sich mit lokalen Forschergruppen oder Vertretern von österreichischen Instituten zu treffen und Laboratorien zu besuchen.

Im Rahmen des Kongresses werden neben dem IUNS-Preis auch Preise für junge Wissenschaftler verliehen. Wie bei internationalen Kongressen dieser Art üblich, wird es eine Ausstellung von Firmen im Lebensmittelbereich sowie Satelliten-Tagungen geben.

Insgesamt handelt es sich um den wichtigsten internationalen Kongress der Ernährungswissenschaft, der selten so nahe und in einem deutschsprachigen Land stattfindet; der letzte Kongress, der diese Bedingungen erfüllte, war Hamburg 1966.

Prof. Dr. Claus Leitzmann
Justus-Liebig-Universität Giessen
Institut für Ernährungswissenschaft
Wilhelmstraße 20, D-35392 Giessen