

## 5. Zusammenfassung

NADH ist eines der wichtigsten Coenzyme des Intermediärstoffwechsels. In den von der Verdauung bis zur eigentlichen Synthese von ATP zwischengeschalteten Prozessen fängt es freiwerdende energiereiche Elektronen ein und transportiert diese zum nächstfolgenden Reaktionsort. Besondere Bedeutung hat NADH als Elektronentransportmedium im Krebs-Zyklus und der oxidativen Phosphorylierung.

Zu diesem Zweck ändert NADH seinen Redoxzustand und wechselt zwischen oxidierter (energieärmer) Form  $\text{NAD}^+$  und reduzierter (energiereicher) Form NADH nach Bedarf hin und her.

In den letzten Jahrzehnten entstanden mehrere Forschungsansätze, die von der zentralen Rolle des NADH ausgehend, dessen Einfluss auf pathogenetische und symptomatische Gesichtspunkte verschiedener Krankheiten, sowie dessen Einsatz als diagnostisches Hilfsmittel untersuchten (Mitochondriale Erkrankungen: Morbus Parkinson, Alzheimer; Tumordiagnostik etc.).

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, Aspekte der Pharmakokinetik von NADH zu untersuchen. Uns interessierte einerseits die Frage, ob NADH intestinal resorbiert werden kann. In einem zweiten Versuchsabschnitt untersuchten wir, ob sich die NADH Konzentration im Kortex der Ratte durch sublinguale Verabreichung desselben beeinflussen lässt. Weiterhin wurde geprüft, ob die Applikation der oxidierten Form  $\text{NAD}^+$  die kortikale NADH Konzentration verändert.

Die erste Fragestellung wurde *in vitro* am everted gut sac Modell untersucht. Die Resorptionsquote von NADH wurde mit den Resorptionsquoten von Diazepam, einer intestinal gut resorbierbaren Substanz, und g-Strophantin, einer intestinal schlecht resorbierbaren Substanz, verglichen. Alle für NADH erhaltenen Werte lagen unterhalb der Resorptionsquote von g-Strophantin. Die Resorptionsquoten von NADH 10, 50 und 100mg/kg unterschieden sich kaum von einander.

Das Redoxsystem  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  besitzt optische Eigenschaften, die es geradezu ideal für den Nachweis mittels spektroskopischer Verfahren, wie der laserinduzierten Fluoreszenzspektroskopie (LIF), machen. Ausschließlich die reduzierte Form NADH reagiert auf die Bestrahlung der Wellenlänge 340nm mit Emission eines charakteristischen

Fluoreszenzspektrums (Maximum bei  $\lambda = 465\text{nm}$ ). Das emittierte Fluoreszenzsignal ist der intrazellulären NADH Konzentration proportional.

Die zentrale Bioverfügbarkeit von NADH nach sublingualer Verabreichung dreier unterschiedlicher Dosen NADH (10, 50 und 100mg/kg) und  $\text{NAD}^+$  (10, 50 und 100mg/kg) wurde im Kortex der narkotisierten Ratte unter Anwendung eines laserinduzierten fluoreszenzspektroskopischen Verfahrens untersucht.

Dabei wurde festgestellt, dass die zentrale Bioverfügbarkeit von NADH ausschließlich nach Gabe von NADH 100mg/kg derart beeinflusst wird, dass es zu einem signifikanten Anstieg der NADH Fluoreszenz im Kortex kommt.

Die Beobachtung, dass die Verabreichung von  $\text{NAD}^+$ , einer im Prinzip nicht fluoreszierenden Substanz, ebenfalls einen Anstieg der kortikalen NADH Fluoreszenz bewirkt, spricht für die Existenz eines Fließgleichgewichtes zwischen NADH und  $\text{NAD}^+$ .

Aus den vorliegenden Ergebnissen wird geschlossen, dass Resorption und zentrale Verfügbarkeit von NADH bei der Ratte dann möglich sind, wenn es sublingual in einer Dosis von 100mg/kg verabreicht wird.