



Studien zeigen, dass Antioxidanzien das Leben oft nicht verlängern, sondern es vielmehr verkürzen.

MEDIZIN

# Entzauberte Antioxidanzien

Oxidativer Stress fördert Alterungsprozesse in Zellen und Geweben, Vitamine wirken ihm entgegen und halten so die Alterung auf – diese These klingt einleuchtend und wurde lange kaum hinterfragt. Nun gerät sie ins Wanken.

Von Melinda Wenner Moyer

Vor sieben Jahren geriet das Leben von David Gems völlig aus den Fugen. Schuld daran waren ein paar Würmer, die gegen jede Erwartung weiterlebten, obwohl sie eigentlich hätten sterben sollen. Gems, stellvertretender Direktor am Institute of Healthy Aging des University College London, führt regelmäßig Experimente mit Fadenwürmern durch. Die Tiere gehören zur Spezies *Caenorhabditis elegans*, an der viele Forscher Alterungsprozesse untersuchen. Gems prüfte die Hypothese, dass Lebewesen vor allem deshalb altern, weil ihre Zellen oxidationsbedingte Schäden anhäufen. Eine Oxidation liegt dann vor, wenn reaktionsfreudige Atome oder Moleküle, etwa freie Radikale, anderen Molekülen Elektronen entziehen. Gems nahm an, ungezügelte Oxidationsprozesse würden im Lauf der Zeit immer mehr Lipide, Proteine, DNA-Abschnitte und andere Zellbestandteile schädigen, was die Funktionen der Gewebe, Organe und schließlich des ganzen Körpers zunehmend in Mitleidenschaft ziehe.

Der Forscher veränderte das Genom von Fadenwürmern so, dass die Tiere bestimmte Moleküle nicht mehr herstellen konnten – nämlich Enzyme, die als natürliche Antioxidanzien wirken, indem sie freie Radikale inaktivieren. In Abwesenheit dieser Enzyme steigt die Konzentration freier Radikale stark an, was einen deutlich erhöhten oxidativen Stress mit sich bringt. Die so manipulierten Fadenwürmer hätten deshalb früher sterben müssen. Das trat jedoch nicht ein: Sie lebten genauso lang wie normale Würmer. Gems war verblüfft. »Ich sagte mir, das kann einfach nicht stimmen«, erinnert er sich, »allem Anschein nach war bei dem Experiment etwas schiefgegangen.« Er bat einen Kollegen, die Ergebnisse zu prüfen

und das Experiment zu wiederholen. Heraus kam das Gleiche: Die genetisch modifizierten Würmer starben nicht früher als ihre normalen Artgenossen – trotz stärker ausgeprägter, oxidationsbedingter Zell- und Gewebeschäden.

Inzwischen liegen ähnliche Ergebnisse auch von anderen Forschergruppen und Versuchstierarten vor. Arlan Richardson, Direktor am Barshop Institute for Longevity and Aging Studies der University of Texas in San Antonio, erzeugte 18 verschiedene Mäusestämme, von denen einige vermehrt antioxidative Enzyme produzierten, andere hingegen vermindert. Wären oxidative Schäden wirklich eine wichtige Ursache des Alterns, dann müssten Mäuse mit mehr antioxidativen Enzymen länger leben als solche, denen es daran mangelt. »Doch als ich die Überlebenskurven der verschiedenen Stämme miteinander verglich, fand ich nicht den geringsten Unterschied«, erzählt Richardson.

Ebenfalls an der University of Texas arbeitet die Physiologin Rochelle Buffenstein. Sie versucht seit elf Jahren herauszufinden, warum das langlebigste Nagetier, der Nacktmull, bis zu 30 Jahre alt wird und damit ungefähr achtmal so lange lebt wie eine etwa gleich große Maus. Buffensteins Experimente ergaben, dass Nacktmulle über weniger natürliche Antioxidanzien verfügen als Mäuse und schon früh in ihrem Leben mehr oxidative Schäden im Gewebe anhäufen als andere Nagetiere. Trotzdem erreichen sie ihr vergleichsweise sehr hohes Alter und werden fast nie krank.

Wer die These vertritt, Altern beruhe auf oxidativen Zell- und Gewebeschäden, für den grenzen solche Berichte an Häresie. Doch sie häufen sich. In den zurückliegenden zehn Jahren haben Forscher zahlreiche Experimente durchgeführt, um zu beweisen, dass oxidativer Stress den Alterungsprozess vorantreibt. Zu ihrer Überraschung beobachteten viele das Gegenteil. Es scheint so, dass reaktionsfreudige Atome und Moleküle in bestimmten Mengen und unter bestimmten Umständen keineswegs gefährlich sind, sondern vielmehr gesundheitsfördernd, indem sie körpereigene Schutzmechanismen in Gang setzen. Falls das zutrifft, müssen nicht nur Strategien gegen das Altern neu durchdacht werden. Es stellt sich dann auch die Frage, ob es sinnvoll ist, antioxidativ wirkende Vitamine in hohen Dosen als Nahrungsergänzungs-

mittel einzunehmen. Altern ist augenscheinlich ein komplizierterer Vorgang, als Forscher bisher annahmen. Die Vorstellung davon, was er auf molekularer Ebene bedeutet, muss offenbar grundsätzlich revidiert werden.

Die These, dem Altern liege eine Ansammlung oxidationsbedingter Schäden zu Grunde, geht zurück auf den amerikanischen Biogerontologen Denham Harman. Es wird erzählt, seine Frau habe ihn 1945 auf einen Artikel in der Frauenzeitschrift »Ladie's Home Journal« hingewiesen. Dieser handelte über mögliche Ursachen des Alterns. Harman las den Beitrag und war fasziniert. Der damals 29-Jährige arbeitete als Chemiker in der Entwicklungsabteilung des Mineralölkonzerns Shell und hatte zunächst nicht viel Zeit, über das Thema nachzudenken. Doch später studierte er Medizin, schloss eine Arztausbildung ab und nahm eine Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der University of California, Berkeley, an. Dort begann er sich ernsthaft mit Altersforschung zu beschäftigen. Eines Morgens im Büro hatte er eine Eingebung, »geradezu aus heiterem Himmel«, wie er sich 2003 in einem Interview erinnerte: Freie Radikale seien es, die Alterungsprozesse vorantrieben.

### Strahlenkrankheit und Alter

Obwohl noch niemand zuvor diesen Gedanken geäußert hatte, schien er Harman plausibel. Zum einen wusste er, dass ionisierende Strahlung aus Röntgenröhren oder Atombomben freie Radikale im menschlichen Körper erzeugt. Damaligen Studien zufolge verminderte das Zuführen von Antioxidanzien über die Nahrung die krank machende Wirkung der Strahlen. Daraus schlossen viele Forscher – zutreffend, wie sich später herausstellte –, reaktionsfreudige Spezies würden die Strahlenschäden im Körper mit verursachen. Zudem war bekannt, dass freie Radikale als Nebenprodukte der Atmung und des Stoffwechsels anfallen und sich mit der Zeit im Körper anhäufen. Da sowohl die Konzentration freier Radikale als auch Zellschäden mit dem Alter zunehmen, vermutete Harman, Ersteres würde Letzteres verursachen und sei damit der Grund für das Altern. Antioxidanzien, so seine Schlussfolgerung, sollten den Prozess verlangsamen können.

Harman begann, seine Hypothese zu prüfen. In einem seiner ersten Experimente verabreichte er Mäusen Antioxidanzien, woraufhin diese länger lebten. In hoher Dosierung wirkten die Substanzen allerdings schädlich. Schon bald führten auch andere Forscher entsprechende Versuche durch. 1969 entdeckten Wissenschaftler an der Duke University in Durham (USA) das erste antioxidativ wirkende Enzym, das im menschlichen Körper hergestellt wird, die Superoxid-Dismutase. Die Wissenschaftler spekulierten, das Enzym habe sich in der Evolution durchgesetzt, da es den schädlichen Effekten freier Radikale entgegenwirke. Die meisten Biologen fanden das einleuchtend. »Für uns Altersforscher ist diese These mittlerweile selbstverständlich«, sagt Gems, »man findet sie in jedem Lehrbuch, und praktisch jeder einschlägige Fachartikel verweist direkt oder indirekt auf sie.«

### AUF EINEN BLICK

#### EINES BESSEREN BELEHRT

**1** Jahrzehntelang gingen Forscher davon aus, dass **reaktionsfreudige Atome und Moleküle** – etwa freie Radikale – Alterungsprozesse vorantreiben, indem sie Zellen schädigen und damit die Funktionen von Geweben und Organen beeinträchtigen.

**2** Laut neuen Experimenten an Mäusen und Fadenwürmern scheint jedoch ein **erhöhter Spiegel an bestimmten freien Radikalen** das Leben zu verlängern. Offenbar aktivieren diese reaktionsfreudigen Spezies zelluläre Reparatursysteme.

**3** Demnach könnte die **Zufuhr von Vitaminen oder anderen Nahrungsergänzungsmitteln** womöglich mehr schaden als nützen – zumindest bei gesunden Menschen.

## Schädliche Vitamine

**Epidemiologische Untersuchungen zeigen**, dass Menschen, die viel Obst und Gemüse essen, länger leben und seltener an Krebs erkranken als Menschen, die weitgehend auf pflanzliche Kost verzichten. Da Obst und Gemüse oft reich an Vitaminen und anderen Antioxidanzien sind, schien die Annahme plausibel, dass die zusätzliche Einnahme von Antioxidanzien die Gesundheit

fördern müsse. Doch die Ergebnisse der qualitativ besten einschlägigen Studien bestätigen diese Vermutung nicht. Im Gegenteil: Die wissenschaftlichen Daten zeigen, dass Menschen, die bestimmte Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, sogar häufiger schwer erkranken – etwa an Lungenkrebs oder Herzkrankheiten.

### Frühe Hinweise auf den Schaden durch Antioxidanzien

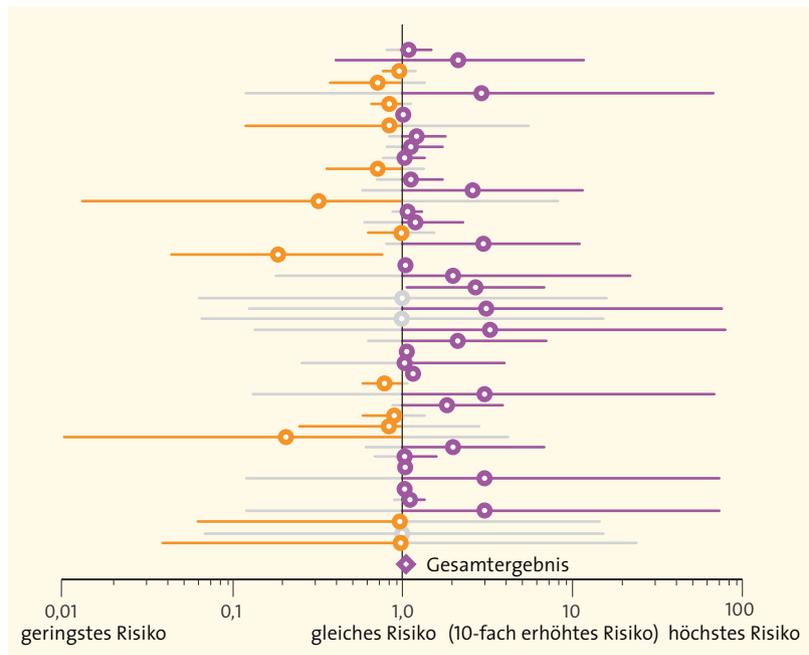
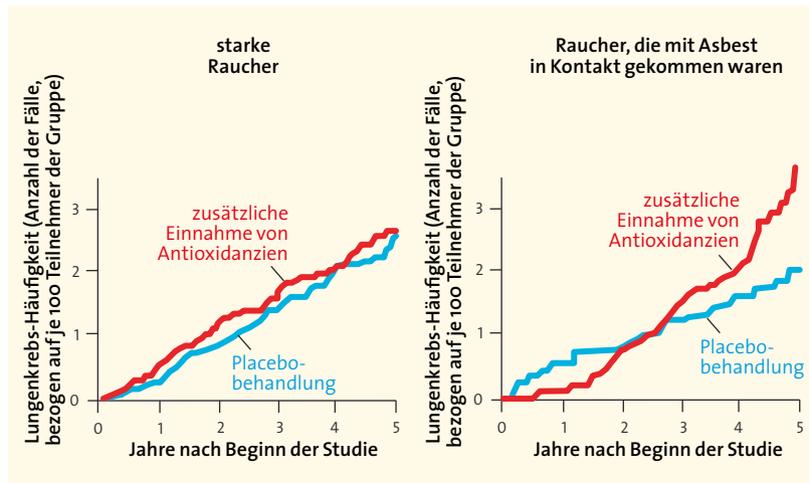
Eine Studie aus dem Jahr 1996, an der etwa 18 000 Männer und Frauen teilnahmen, lieferte ein unerwartetes Ergebnis. Unter den Teilnehmern, die regelmäßig Betacarotin und Vitamin A<sub>1</sub> einnahmen, traten 28 Prozent mehr Fälle von Lungenkrebs und 17 Prozent mehr Todesfälle auf als in der Kontrollgruppe. Dieser Befund zeichnete sich bereits 18 Monate nach Beginn der Studie ab, besonders bei starken Rauchern. Die deutlichste Erhöhung des Lungenkrebsrisikos war bei Rauchern zu verzeichnen, die Antioxidanzien einnahmen und mit Asbest in Kontakt gekommen waren, einer bekanntlich stark krebserregenden Substanz.

### Die zusätzliche Einnahme bestimmter Vitamine könnte das Leben verkürzen

Im Jahr 2007 analysierten Forscher 68 der wissenschaftlich sorgfältigsten Studien zur Vitamineinnahme. Die Auswertung der 47 verlässlichsten Untersuchungen ergab, dass das Risiko eines frühen Todes bei den Teilnehmern, die ergänzend Vitamine eingenommen hatten, um fünf Prozent erhöht war. Weitere Analysen zeigten, dass besonders Betacarotin, Vitamin A und Vitamin E das Sterberisiko vergrößert hatten.

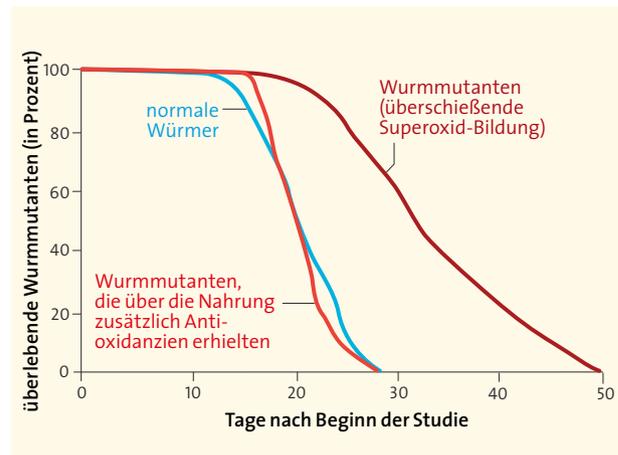
Verschiedene Forschergruppen untersuchten den Zusammenhang zwischen der ergänzenden Zufuhr von (antioxidativen) Vitaminen und dem Risiko eines frühen Todes. Jeder waagrechte Strich steht für eine Studie. Der Punkt markiert den jeweils ermittelten Wert dafür, wie die Vitaminzufuhr mit dem Sterberisiko assoziiert ist. Ein Wert von 1 (grau) bedeutet,

es gab keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen diesen beiden. Werte kleiner 1 (orange) bedeuten, dass es bei den Vitaminkonsumenten seltener zu frühen Todesfällen kam. Werte größer 1 (lila) entsprechen einer erhöhten Anzahl früher Todesfälle unter den Vitaminkonsumenten. Die Länge der Striche ist ein Maß für die Unsicherheit.



## Studien an Wurmmutanten

**Einige Arten von freien Radikalen** fördern möglicherweise die Gesundheit, statt wie bisher geglaubt Alterungsprozesse voranzutreiben, indem sie oxidativen Stress verursachen. Einer Hypothese zufolge, die unter anderem auf den kanadischen Biologen Siegfried Hekimi zurückgeht, stimulieren bestimmte freie Radikale die zellulären Reparaturmechanismen eines Organismus – zumindest wenn ihre Konzentration einen gewissen Wert nicht überschreitet. 2010 untersuchten Hekimi und seine Mitarbeiter, wie lange Wurmmutanten überleben, die überdurchschnittlich viele Superoxide bilden, reaktionsfreudige chemische Verbindungen. Zur Überraschung der Forscher lebten diese Tiere länger als normale Würmer. Wurden die Mutanten mit antioxidanzienangereicherter Nahrung gefüttert, büßten sie den Zugewinn an Lebenszeit wieder ein.



NACH: HECIMI, HEKIMI, S.A. MITOCHONDRIAL SUPEROXIDE SIGNAL TRIGGERS INCREASED LONGEVITY IN C. ELEGANS. IN: PLOS ONE 5, E 0009356 (2010), FIG. 2B

Manche Wissenschaftler hatten allerdings Mühe, Harmans Befunde zu reproduzieren. Schon in den 1970er Jahren konstatierten einige, es gebe keine belastbaren Beweise dafür, dass sich die Zufuhr von Antioxidanzien tatsächlich auf die Lebensdauer auswirkt. Allerdings wurden die Experimente damals auch oft unter schlecht kontrollierten Bedingungen durchgeführt, so Richardson. Manchmal sei beispielsweise nicht klar gewesen, ob die Versuchstiere die Nahrungszusätze überhaupt richtig aufnehmen konnten.

Fortschritte in der Gentechnik erlaubten den Forschern ab den 1990er Jahren, die Effekte von Antioxidanzien präziser zu untersuchen. Mittels genetischer Manipulation veränderten sie die Fähigkeit der Versuchstiere, antioxidativ wirkende Enzyme zu bilden. Bei Versuchen an so modifizierten Mäusen beobachtete Richardson immer wieder, dass die Konzentration der im Körper zirkulierenden freien Radikale – und somit das Ausmaß oxidativer Schäden – keinen Einfluss auf die Lebensdauer hatte.

### Kürzer leben dank Vitamin C

Zu ähnlichen Ergebnissen ist vor drei Jahren der Biologe Siegfried Hekimi von der McGill University in Montreal (Kanada) gekommen. Er veränderte das Genom von Fadenwürmern so, dass die Tiere überdurchschnittlich viele Superoxide bildeten – reaktionsfreudige chemische Verbindungen. Seine Erwartung: Die modifizierten Würmer würden früher sterben als gewöhnlich. »Ich hoffte, wir könnten mit Hilfe dieser Tiere endlich beweisen, dass oxidativer Stress der Grund für das Altern ist«, sagt Hekimi. Doch völlig unerwartet beobachtete er, dass die durchschnittliche Lebensdauer der manipulierten Fadenwürmer um 32 Prozent höher lag als bei normalen Artgenossen. Noch verblüffender: Wenn er den genetisch modifizierten Tieren das Antioxidans Vitamin C verabreichte, büßten sie ihren Zugewinn an Lebenszeit wieder ein. Hekimi vermutet, dass die Superoxide nicht zerstörerisch wirken, sondern ein Schutzsignal vermitteln – sie rufen die

gesteigerte Expression von Genen hervor, deren Produkte dazu beitragen, Zellschäden zu reparieren.

In einem Folgeexperiment setzte Hekimi normale Fadenwürmer geringen Konzentrationen eines Unkrautbekämpfungsmittels aus, das bei Tieren und Pflanzen den Spiegel freier Radikale in die Höhe treibt. Das Ergebnis scheint dem gesunden Menschenverstand zu widersprechen: Die mit dem Giftstoff konfrontierten Würmer lebten um durchschnittlich 58 Prozent länger als unbehandelte Tiere. Abermals minderten Antioxidanzien den lebensverlängernden Effekt des Pflanzengifts. Im zurückliegenden Jahr schließlich zeigten er und seine Kollegen, dass das Abschalten aller fünf Gene, die für Superoxid-Dismutase-Enzyme kodieren, keinen Effekt auf die Lebensdauer der Würmer hat.

Ist also die Rolle von freien Radikalen bislang völlig falsch eingeschätzt worden? Für Simon Melov, Biochemiker am Buck Institute for Research on Aging in Novato (Kalifornien), ist die Sachlage komplizierter. Reaktionsfreudige Atome und Moleküle seien wahrscheinlich unter bestimmten Bedingungen nützlich und unter anderen schädlich. Oxidative Schäden in größerem Ausmaß erhöhten unbestreitbar das Risiko für Krebs und Organschäden. Zudem dürften sie einige chronische Erkrankungen, etwa des Herzens, mit verursachen. Forscher der University of Washington in Seattle haben des Weiteren gezeigt, dass Mäuse länger leben, wenn sie infolge genetischer Manipulationen überdurchschnittlich viel Katalase bilden – ein antioxidativ wirkendes Enzym. Oxidativer Stress trägt laut Melov unter bestimmten Umständen zu Alterungsprozessen bei, ist aber nicht die alleinige Ursache dafür. Demzufolge ließe sich diesen Prozessen auch nicht mit einem einzigen Behandlungsverfahren entgegenwirken.

Wenn sich reaktionsfreudige Spezies mit steigendem Alter anhäufen, das Älterwerden jedoch nicht verursachen, welche Effekte bewirken sie dann? Darüber können die Forscher im Wesentlichen nur spekulieren. »Sie sind ein Teil der Körperabwehr«, vermutet Hekimi. Freie Radikale könnten

etwa als Reaktion auf Zellschäden produziert werden, um körpereigene Reparaturmechanismen in Gang zu setzen. In diesem Fall wäre ihre Anhäufung eine Folge von altersbedingten Zellschäden – nicht deren Ursache. In zu hoher Konzentration, so Hekimi, könnten die reaktionsfreudigen Spezies jedoch ihrerseits zerstörerisch wirken.

Möglich ist auch, dass sie den Körper auf einem konstanten Stresspegel halten, den er laufend kompensieren muss – wodurch er besser in der Lage sein könnte, akuten Stress zu bewältigen. Im Jahr 2002 behandelten Wissenschaftler der University of Colorado in Boulder (USA) Fadenwürmer kurzzeitig mit Wärme oder mit Chemikalien, welche die Bildung freier Radikale im Körper der Tiere ankurbelten. Wie die Forscher feststellten, ertüchtigt diese vorübergehende Stresswirkung die Würmer darin, nachfolgende größere Belastungen zu überstehen. Zudem stieg die mittlere Lebensdauer der Tiere um 20 Prozent. Allerdings untersuchten die Forscher nicht, ob die Behandlungen das Ausmaß oxidativer Schäden erhöhten.

Weitere Hinweise lieferten Forscher der University of California (San Francisco) und der Pohang University of Science and Technology in Südkorea im Jahr 2010. Sie beobachteten, dass bestimmte freie Radikale das *HIF-1*-Gen aktivieren. Es schaltet seinerseits weitere Gene ein, die an der Reparatur von Zellschäden beteiligt sind, darunter eines, das DNA-Defekte beseitigen hilft.

### Wenn Stress gesund hält

Freie Radikale könnten auch die Ursache dafür sein, dass körperliche Bewegung die Gesundheit fördert. Lange Zeit hieß es, Sport sei gut für uns, obwohl er einen erhöhten oxidativen Stress mit sich bringt. Doch anscheinend müssen wir das Wort »obwohl« durch »weil« ersetzen. Vor vier Jahren veröffentlichten Forscher um Michael Ristow, Professor für Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, eine Studie, in der sie die physiologischen Profile zweier Gruppen von Sportlern verglichen: solche, die Antioxidanzien einnahmen, und solche, die das nicht taten. Konsistent mit den Beobachtungen, die Richardsons Arbeitsgruppe an Mäusen gemacht hatte, stellte Ristow fest, dass die Sportler, die keine Vitamine einnahmen, gesünder waren. Sie wiesen unter anderem weniger Anzeichen dafür auf, dass sie später einmal Typ-2-Diabetes entwickeln könnten.

In eine ähnliche Richtung deuten Arbeiten der Mikrobiologin Beth Levine von der University of Texas in Dallas (USA). Die Forscherin fand heraus, dass körperliches Training den biologischen Prozess der Autophagie fördert. Er dient Zellen dazu, Bruchstücke von Proteinen und anderen Zellbestandteilen wiederzuverwerten (siehe SdW 12/2008, S. 58). Dabei werden die Altmoleküle mit Hilfe freier Radikale zerlegt. Allerdings sind die Zusammenhänge kompliziert: Levines Untersuchungen zeigen, dass mit steigender Autophagie-Intensität die Gesamtkonzentration an freien Radikalen sinkt. Dies deutet darauf hin, dass freie Radikale sehr verschiedene Effekte ausüben können, je nach ihrer Sorte, Kon-

zentration und dem Zellkompartiment, in dem sie vorliegen, sowie abhängig von der Situation.

Wenn stark oxidierende Spezies nicht immer schädlich sind, dann sind ihre Gegenspieler, die Antioxidanzien, wohl auch nicht immer nützlich. Im Jahr 2007 veröffentlichte das »Journal of the American Medical Association« eine Übersichtsarbeit über 68 klinische Studien. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Zufuhr von Antioxidanzien als Nahrungsergänzung nicht das Sterberisiko vermindert. Schlossen die Autoren nur besonders verlässliche Studien in ihre Analyse ein – etwa strenge Blindtests, bei denen die Teilnehmer per Zufall in Gruppen eingeteilt wurden –, kam sogar heraus, dass bestimmte Antioxidanzien das Sterberisiko erhöhen, mitunter um bis zu 16 Prozent.

Mehrere medizinische Fachgesellschaften, unter anderem die American Heart Association und die American Diabetes Association, empfehlen daher, auf die ergänzende Zufuhr von Antioxidanzien zu verzichten – es sei denn, sie geschieht zur Behandlung eines diagnostizierten Vitaminmangels. Auch in Deutschland sehen viele Experten die zusätzliche Einnahme von Vitaminen und Antioxidanzien kritisch. Das Bundesinstitut für Risikobewertung versucht, die Verbraucher mit einheitlichen Höchstmengen vor Überdosierungen zu schützen.

Altern ist offensichtlich ein weitaus komplexeres Phänomen, als Harman es sich vor fast 60 Jahren vorstellte. Gems etwa vertritt die Auffassung, die vorliegenden Daten sprächen für eine neue These, wonach Altern auf der Überaktivität bestimmter Wachstums- und Vermehrungsprozesse beruht. Doch gleichgültig, welche Idee sich am Ende durchsetzt – das unaufhörliche Infragestellen scheinbar sicherer Tatsachen beschert uns nun zwar ungewohnte, dafür aber wohl realistischere Vorstellungen von den Mechanismen des Alterns. ~

### DIE AUTORIN



**Melinda Wenner Moyer** arbeitet als Wissenschaftsautorin und unterrichtet an der Graduiertenschule für Journalismus der City University of New York.

### QUELLEN

- Gems, D., Guardia, Y.:** Alternative Perspectives on Aging in *Caenorhabditis elegans*: Reactive Oxygen Species or Hyperfunction? In: Antioxidants & Redox Signaling 19, S. 321–329, 2013
- National Institutes of Health:** Biology of Aging: Research Today for a Healthier Tomorrow. [www.nia.nih.gov/health/publication/biology-aging](http://www.nia.nih.gov/health/publication/biology-aging), 2011
- Pérez, V.I. et al.:** Is the Oxidative Stress Theory of Ageing Dead? In: Biochimica et Biophysica Acta 1790, S. 1005–1014, 2009

### WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: [www.spektrum.de/artikel/1205319](http://www.spektrum.de/artikel/1205319)