

Link

go.tum.de/671324

Schlank durch Fett?

Braunes Fettgewebe kann Wärme produzieren, ohne dass wir dabei zittern müssen. Doch die natürliche „Heizjacke“ hat noch eine weitere Funktion: Sie sagt dem Gehirn, wann wir genug gegessen haben. Bietet sich hier ein neuer Ansatz für die Behandlung von Übergewicht und Adipositas?



Der Mensch weist durchschnittlich 300 Gramm braunes Fettgewebe auf. Es sitzt am Hals, an den Schlüsselbeinen, entlang der Wirbelsäule und bei den Nieren. Im Gegensatz zum weißen Fett, von dem ein normaler Mann rund 15 Kilogramm besitzt, trägt es aktiv zur Wärmeerzeugung bei.

Nach dem Schlemmen kommt die Hitzewallung. Wenn die Schweinshaxe verdrückt ist, die letzten Soßenreste vom Teller geschleckt und die Kuchenkrümel im Mund verschwunden sind, dann wird den meisten Menschen warm. Denn Essen ist für unseren Körper auch Arbeit. Aber das ist vermutlich nicht der einzige Grund. Der zweite scheint unser braunes Fettgewebe zu sein.

Diese besondere Art von Fett kann den Organismus erwärmen, ohne dass wir dabei zittern. In seiner Funktion gleicht es also einer „Heizjacke“. Nur dank ihr können beispielsweise kleine Nagetiere auch bei tiefen Minusgraden auf Futtersuche gehen und ihre Körpertemperatur aufrechterhalten. Lange Zeit gingen Wissenschaftler davon aus, dass überhaupt nur Babys und kleine Säugetiere diese spezielle Art von Fett besitzen. Doch dem ist nicht so. „Vor knapp 20 Jahren entdeckte man, dass auch erwachsene Menschen

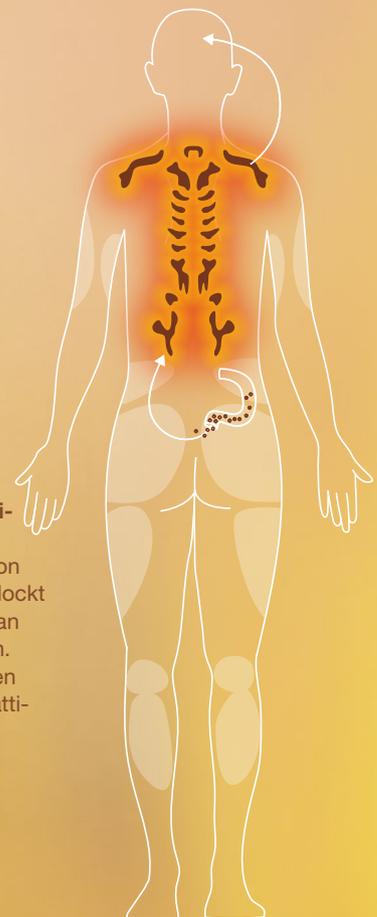
noch über kleine Depots an braunem Fettgewebe verfügen“, erklärt Prof. Martin Klingenspor vom Lehrstuhl für Molekulare Ernährungsmedizin am Else Kröner-Fresenius-Zentrum der TUM.

Die entscheidenden Hinweise kamen dabei zunächst nicht von Stoffwechselforschern, sondern von Onkologen, die bei ihren Patienten nach Metastasen suchten. Dafür werden ihnen in der Nuklearmedizin radioaktiv markierte Glukosemoleküle in die Blutbahn injiziert. Da Krebszellen eine besondere Vorliebe für Zucker haben, verbrauchen sie besonders viel von diesen energiereichen Verbindungen. Das lässt sich mit sogenannten PET-CT-Scans nachweisen.

Den Ärzten fiel auf, dass in den Bildern ganz unterschiedlicher Patienten immer wieder die gleichen Bereiche aufflackerten. Im Halsbereich, über den Schlüsselbeinen und entlang der Wirbelsäule, seltener auch um die Nieren. Sollten so viele Patienten an den exakt gleichen Stellen neue Tumore entwickelt haben? Das schien unwahrscheinlich. Im Jahr 2009 deckten drei Studien zweifelsfrei auf, dass es sich bei diesen Geweben um aktives braunes Fettgewebe handelt.

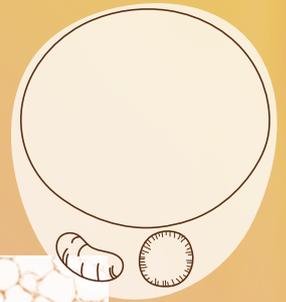
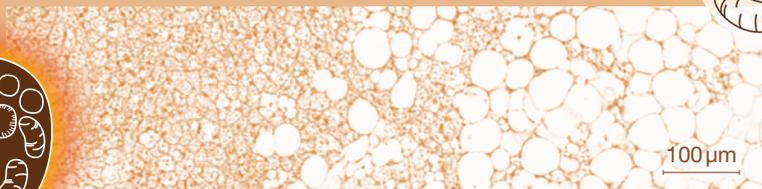


Die Entdeckung von Klingenspor und seinem Team: Bei einer Mahlzeit produzieren die Zellen des Zwölffingerdarms das Hormon Sekretin. Es zirkuliert durch die Blutbahn, dockt an Rezeptoren auf den braunen Fettzellen an und aktiviert sie: Das Gewebe erwärmt sich. Spezielle Nervenzellen im Gehirn registrieren diesen Temperaturanstieg und lösen ein Sättigungsgefühl aus.



„Das braune Fettgewebe spielt eine ganz zentrale Rolle in der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn.“

Martin Klingenspor



In einer weißen Fettzelle (rechts) füllt der Lipidtropfen, in dem Fett gespeichert wird, fast die gesamte Zelle aus. Braune Fettzellen (links) besitzen mehrere Lipidtröpfchen, die weniger Fett speichern, dazu viele Mitochondrien, die für die hohe Stoffwechselaktivität dieser Zellen verantwortlich sind.

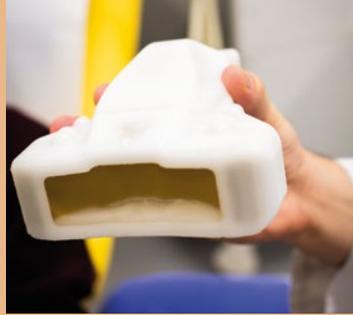
Übergewichtige haben kaum braunes Fettgewebe

Ältere Menschen oder solche, die an Diabetes oder Adipositas litten, hatten weniger bis gar kein aktivierbares braunes Fettgewebe mehr. Ob hier ein kausaler Zusammenhang besteht oder der Verlust nur eine Begleiterscheinung der Erkrankung ist, ist bisher nicht geklärt. Doch seit dieser Entdeckung mehren sich die Hinweise darauf, dass diese „Heizjacked“ auch eine sehr wichtige Rolle in unserem Energiehaushalt spielt. Klingenspor treibt die Frage um: Kann braunes Fett vielleicht dabei helfen, Diabetes oder Adipositas zu therapieren?

Um zu verstehen, wie das möglich sein könnte, muss man zunächst wissen, dass braunes Fettgewebe nicht nur anders aussieht, sondern auch andere Aufgaben hat als weißes Fettgewebe. In diesem speichert unser Körper Energie für Zeiten, in denen Nahrung knapp ist. Ein durchschnittlicher erwachsener Mann trägt etwa 15 Kilogramm weißes Fettgewebe mit sich herum, hauptsächlich an Bauch, Beinen und Hüften.

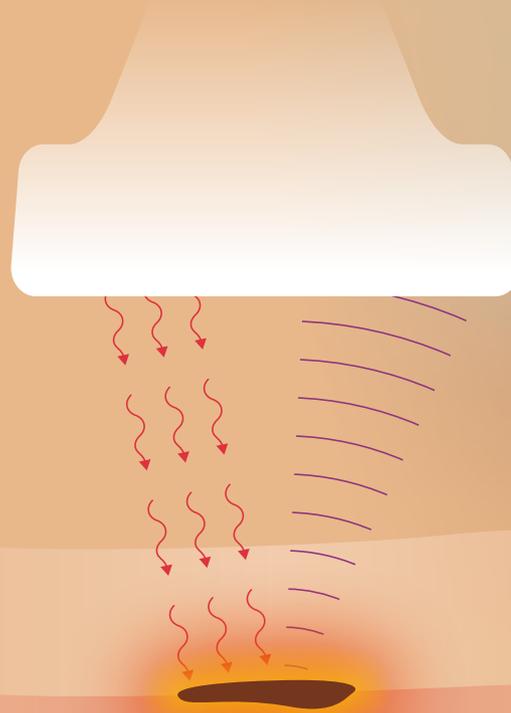
Braunes Fett hingegen ist viel seltener, jeder von uns besitzt schätzungsweise gerade einmal 300 Gramm davon. Es wird durch Kälte aktiviert, indem Nervenbahnen aus dem Gehirn im braunen Fettgewebe vermehrt den Neurotransmitter Noradrenalin ausschütten. Durch diesen Stimulus beginnen die Zellen damit, Fettsäuren und Glucose als Brennstoffe aus dem Blut aufzunehmen und zu spalten. Anders als in allen anderen Geweben produzieren die Mitochondrien, die Zellkraftwerke, jedoch nicht das Molekül Adenosintriphosphat (ATP), den universellen Energieträger. Stattdessen wird die Energie unmittelbar in Form von Wärme frei. Dadurch erwärmt sich auch das Blut und somit der ganze Körper. Wissenschaftler nennen diesen Vorgang Thermogenese, eine Spezialdisziplin des braunen Fettgewebes. Halten wir uns für eine Weile in kalter Umgebung auf, steigt unser Energieumsatz daher beträchtlich an. Schlank durch Frieren? Möglich. Aber unangenehm. ▶

Dank einer Erfindung von Prof. Vasilis Ntziachristos können die Forscher jetzt braunes Fettgewebe leichter sichtbar machen.



Laser und Ultraschall in einem Gerät

Bei der „multispektralen optoakustischen Tomografie“, die Ntziachristos entwickelt hat, werden infrarote Laserimpulse ins Gewebe eingestrahlt. Sie erwärmen es lokal und erzeugen so Ultraschallwellen, die auf dem Computer als Bilder dargestellt werden.



Das Handheld-Gerät, auf der Haut aufgesetzt, kann den Sauerstoffgehalt in den darunter liegenden Venen messen und so eine erhöhte Aktivität nachweisen.

Braunes Fett meldet: satt

Klingenspor hat noch einen weiteren Weg entdeckt, durch den braunes Fettgewebe aktiviert werden kann: die Nahrungsaufnahme selbst. Auf molekularer Ebene funktioniert das folgendermaßen: Kurz nach Beginn einer Mahlzeit produzieren die Zellen des Zwölffingerdarms das Hormon Sekretin. Es regt die Bauchspeicheldrüse an, den pH-Wert im Darm so zu verändern, dass die Verdauungsenzyme optimal arbeiten können. Doch das ist nicht alles.

Sekretin zirkuliert durch die Blutbahn, dockt an Rezeptoren auf den braunen Fettzellen an und aktiviert sie. Die Mitochondrien arbeiten auf Hochtouren, und das Gewebe erwärmt sich. Spezielle Nervenzellen im Gehirn registrieren diesen Temperaturanstieg und lösen daraufhin ein Sättigungsgefühl aus. „Das braune Fettgewebe spielt eine ganz zentrale Rolle in der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn“, erklärt Klingenspor.

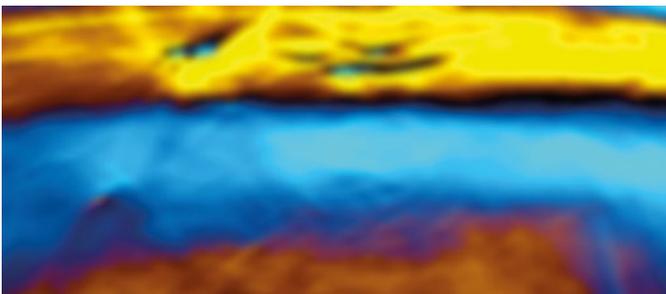
Wie genau das Gehirn die Aktivierung des braunen Fettgewebes registriert, ist noch nicht erforscht. „Unsere Lieblingshypothese ist, dass sich durch dessen Aktivierung

zunächst das Blut und dann auch das Gehirn direkt erwärmen“, sagt der Stoffwechselforscher. Denkbar seien jedoch auch zwei weitere Ansätze. Zum einen könnte es sein, dass das braune Fettgewebe nach der Aktivierung eigene Botenstoffe, BAT-okine genannt, ins Blut abgibt und diese durch die Blutbahn ins Gehirn gelangen. Zum anderen könnten sogenannte afferente Nervenfasern die Informationen vom braunen Fettgewebe zum Gehirn leiten. „Gerade laufen bei uns im Labor die ersten Versuche, um das zu bestätigen oder zu widerlegen“, berichtet der Wissenschaftler.

Mit seiner Entdeckung hat der Biologe die Diskussion um die Bedeutung des braunen Fettgewebes ein Stück weit verlagert. Bisher drehte sich alles um die Frage, ob dessen geringe Menge überhaupt ausreichend sein könnte, um durch seine Aktivierung den Energiehaushalt eines Organismus nennenswert zu verändern. Doch seit bekannt ist, dass es auch am Auslösen des Sättigungsgefühls beteiligt ist, ist klar: Besonders viel ist vielleicht gar nicht notwendig. ▶

„Unsere Lieblingshypothese ist, dass sich durch die Aktivierung zunächst das Blut und dann auch das Gehirn direkt erwärmen.“

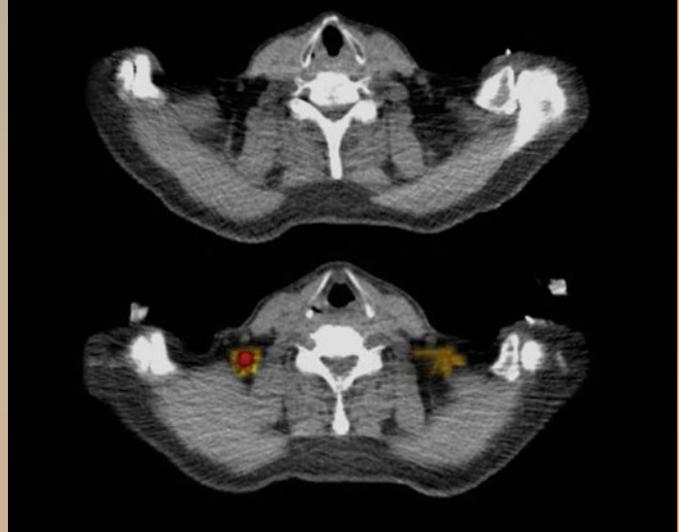
Martin Klingenspor



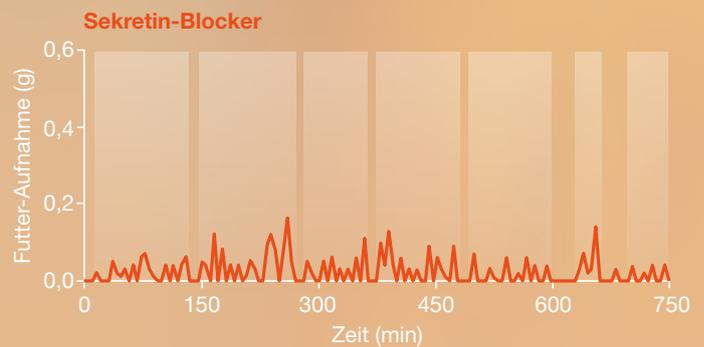
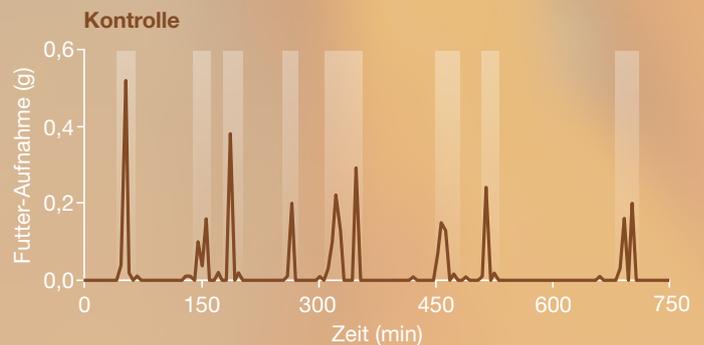
Die so erzeugten Ultraschallbilder, hier in Falschfarben eingefärbt, zeigen die braune Fettschicht.



In einem Respirometer wird die Wirkung von Sekretin auf die Zellatmung der braunen Fettzellen untersucht.



Mit moderner Bildgebung lässt sich die erhöhte Glukoseaufnahme des braunen Fettgewebes, angeregt durch Sekretin, darstellen (oben ohne, unten mit).



Mäuse wurden nicht schlanker

Bei Mäusen beeinflusst Sekretin Anzahl, Größe und Dauer der Mahlzeiten. Die Gesamtenergieaufnahme bleibt aber gleich. Blockiert man die Sekretinwirkung durch einen Antikörper, fressen die Mäuse deutlich größere Portionen, aber in weniger Mahlzeiten. Diese sind hier durch hell schattierte Flächen markiert. Man erkennt, dass die Tiere pro Tag genauso viel Energie zu sich nehmen wie sonst auch.

Könnte eine Sattmacher-Sekretin-Pille also bald als neues Schlankheitsmittel auf den Markt kommen? Nein, so einfach ist es nicht. Mäuse sind nachtaktiv und nehmen ca. zehn Mahlzeiten pro Nacht zu sich. Sekretin beeinflusst zwar Anzahl, Größe und Dauer der Mahlzeiten. Die langfristige Energieaufnahme bleibt aber unverändert. Blockiert man die Sekretinwirkung durch einen Antikörper, veränderte sich das Fressverhalten der Mäuse. Sie fraßen deutlich

größere Portionen, in insgesamt weniger, aber länger andauernden Mahlzeiten, nahmen jedoch im gesamten Tagesverlauf genauso viel Energie zu sich wie sonst auch. Der Grund dafür ist, dass die Regulation unserer Energiereserven evolutionär gesehen von überlebenswichtiger Bedeutung ist. „Deshalb gibt es nicht den einen Mechanismus, der das Gleichgewicht zwischen Energieaufnahme und -verbrauch kontrolliert“, erklärt Klingenspor.

Prof. Martin Klingenspor

Er hat an der Philipps-Universität in Marburg Biologie studiert. 1994 promovierte der Wissenschaftler im Bereich Tierphysiologie. Nach einem Forschungsaufenthalt am Lipid Research Laboratory in Los Angeles, USA, kehrte er nach Marburg zurück und wurde Assistenzprofessor für Tierphysiologie. 2001 folgte seine Habilitation im gleichen Fachgebiet. Er blieb Marburg noch weitere fünf Jahre treu, bevor er im Jahr 2007 als Professor für Molekulare Ernährungsmedizin an die TUM wechselte. Ziel seiner Forschung ist es, herauszufinden, wie der Körper eine Balance zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch herstellt.



„Das System ist mehrfach abgesichert, so wie jede technische Anlage auch. Und wir müssen damit rechnen, dass unser Körper sich gegen jede Intervention wehrt.“ Soll heißen: Wenn wir durch eine Aktivierung des braunen Fettgewebes mehr Energie verbrauchen, haben wir vielleicht auch mehr Hunger und essen mehr.

Vorangetrieben werden kann diese Forschung auch dank einer Erfindung von Vasilis Ntziachristos, Professor für Biologische Bildgebung an der TUM. Er hat die sogenannte multispektrale optoakustische Tomografie entwickelt, eine Art Ultraschall mit Laserlicht. Dank dieser Methode können die Forscher jetzt braunes Fettgewebe sichtbar machen, ohne auf eine Biopsie oder radioaktiv markierte Substanzen zurückzugreifen. Erste Tests an Mäusen und Menschen haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

Als nächstes will Klingenspor herausfinden, was passiert, wenn man die Sekretin-Rezeptoren im braunen Fettgewebe inaktiviert. Mithilfe von Gentechnik lässt sich das bei Mäusen relativ leicht bewerkstelligen. „Die Stoffwechselaktivitäten in Maus und Mensch sind einander sehr ähnlich, wir können hier vom Mausmodell wirklich gute Informationen für den Menschen ableiten und kommen schneller voran“, erklärt der Biologe. In einer solchen Maus würde man erwarten, dass das Sekretin keinen Sättigungseffekt mehr auslöst.

Eine Wunderpille ist noch fern

Außerdem ist er weiteren Aktivatoren des braunen Fettgewebes auf der Spur. So will er zum Beispiel untersuchen, welchen Einfluss das Hormon ACTH hat. ACTH ist bisher dafür bekannt, die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol anzuregen. Doch auch die braunen Fettzellen haben zahlreiche ACTH-Rezeptoren. Wozu die gut sind? Das wird sich hoffentlich in den nächsten Jahren zeigen.

Trotz aller bahnbrechenden Neuigkeiten darf man jedoch nicht erwarten, dass es bald eine Wunderpille gegen Stoffwechselerkrankungen geben wird. „Es gibt bisher nur wenige pharmakologische Therapien von Adipositas, und keine setzt einzig und allein auf ein Medikament“, sagt Klingenspor. Die Menschen müssten immer auch ihren Lebensstil verändern, gesünder essen, mehr Sport treiben, um ihr Körpergewicht in Balance zu bekommen. Doch es scheint so, als könnte das braune Fettgewebe diesen Prozess unterstützen.

■ *Claudia Doyle*