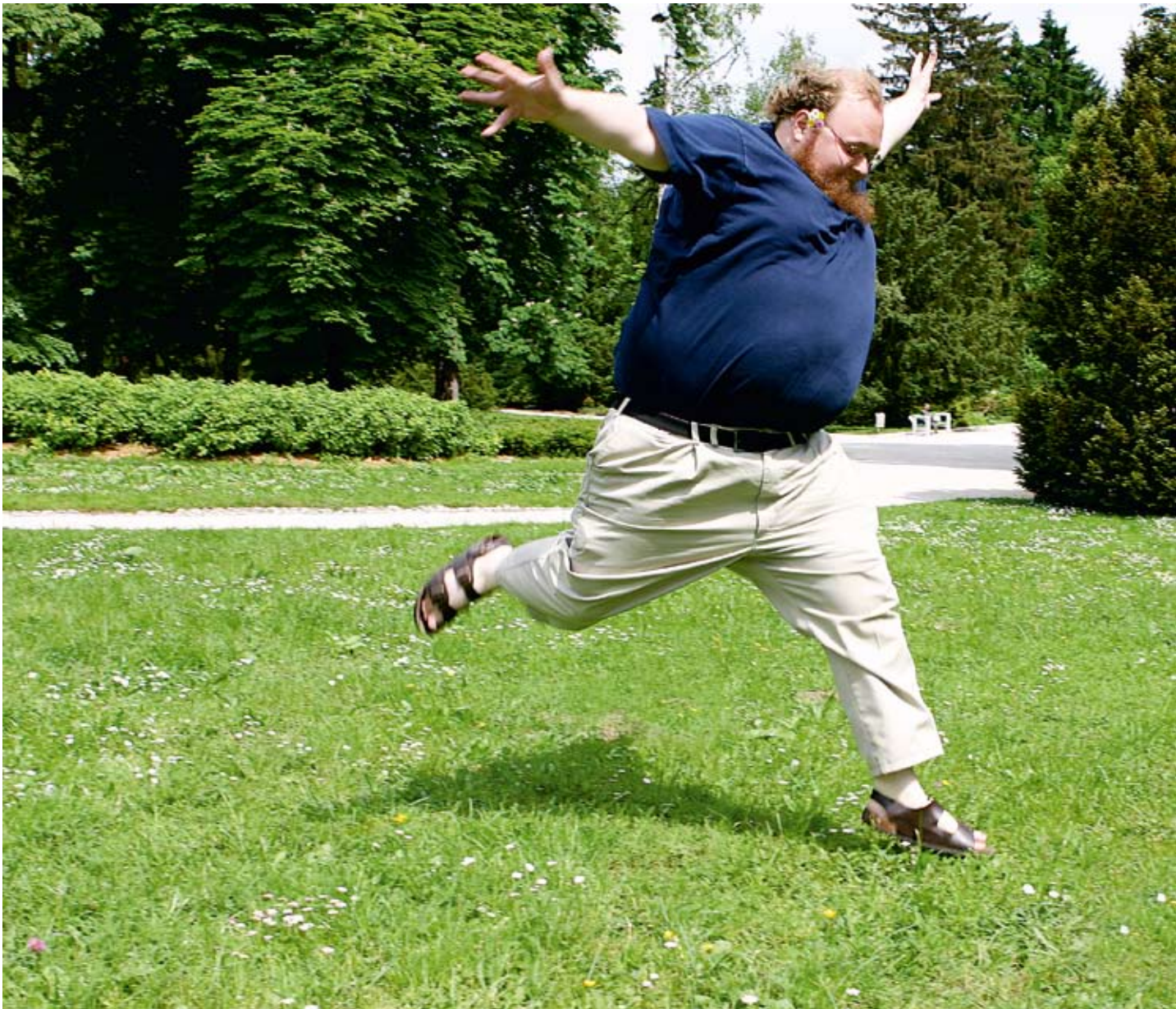


Gewichtige Gene

Menschen mit starkem Übergewicht seien in erster Linie selbst für ihre Körperfülle verantwortlich – dieses Vorurteil hegen viele. Doch es spricht einiges dafür, dass unser Gewicht zu einem überraschend großen Teil genetisch bedingt ist. Der Mediziner **Johannes Hebebrand** und die Journalistin **Stefanie Reinberger** sichteten den Stand der Forschung.

VON JOHANNES HEBEBRAND UND STEFANIE REINBERGER



ISTOCKPHOTO / LUIS ALVAREZ

ENTLASTENDE BOTSCHAFT
Anlage, Umwelt und Verhalten
wirken auch beim individuellen
Körpergewicht zusammen.
Dicke sind daher nicht unbe-
dingt »selber schuld«.



Dicke sind unbeherrscht, undiszipliniert und faul – so lauten gängige Vorurteile gegenüber beleibten Mitmenschen. Dicksein erweist sich nicht nur oft als Hindernis bei Partner- und Jobsuche, auch so manche Lehrer halten korpulente Kinder für leistungsschwächer, und überhaupt wird Übergewichtigen meist selbst die Schuld an ihrer Körperfülle zugeschrieben. Hand aufs Herz, haben Sie nicht auch schon einmal gedacht, dass die mollige Nachbarin besser mit dem Fahrrad zum Einkaufen fahren sollte, statt immer ins Auto zu steigen?

Ganz so einfach ist die Sache aber nicht. Denn auch wenn sich Ernährungsgewohnheiten und sportliche Betätigung auf unser Körpergewicht auswirken, diese Faktoren sind eben nicht alles. Ob wir dick oder dünn sind, ist uns zu einem gewissen Teil in die Wiege gelegt, wie zahlreiche Studien belegen. Demnach beeinflusst unsere genetische Ausstattung unter anderem auch, wie gut ein jeder von uns Nährstoffe aus dem Darm aufnimmt und verstoffwechselt.

Erste wissenschaftlich fundierte Hinweise darauf lieferte im Jahr 1986 Albert Stunkard von der University of Pennsylvania in Philadelphia (USA). Der Psychiater wertete Akten von dänischen Adoptivkindern aus – alle zum Zeitpunkt der Erhebung rund 20 Jahre alt. Die umfassende medizinische Datensammlung enthielt nicht nur genaue Angaben zu Größe und Gewicht der Adoptierten, sondern auch ihrer leiblichen Eltern sowie der Paare, bei denen sie aufgewachsen waren. Die Fakten sprachen eine deutliche Sprache: Die leiblichen Eltern von dünnen Jugendlichen waren erheblich schlanker als die der Normal- oder gar Übergewichtigen. Ein Zusammenhang zur Figur der nicht verwandten Adoptiveltern ließ sich dagegen nicht herstellen.

Ähnliches beobachtete der amerikanische Psychiater vier Jahre später bei eineiigen Zwillingen. Die Paare ähnelten sich auffallend in ihrem Gewicht – selbst dann, wenn sie bereits kurz nach der Geburt getrennt worden waren. Unser Erbgut hat demnach einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Körperfülle als die Umwelt. Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass Gene zu 50 bis 70 Prozent die Varianz des Körpergewichts ausmachen. Sie scheinen sogar zu bestimmen, wie sich das Fett in unserem Körper verteilt, ob wir es also eher am Bauch bunkern oder an Hüfte, Po und Oberschenkel in die Breite gehen.

Wo aber hält unsere DNA das dicke Erbe versteckt? Gibt es vielleicht sogar ein einzelnes Gen, das für überflüssige Pfunde sorgt? Tatsächlich

haben Wissenschaftler im Jahr 1994 einen solchen Erbfaktor ausfindig gemacht – bei extrem massigen Nagern. Per Zufall waren Forscher bereits in den frühen 1950er Jahren auf eine Labormaus gestoßen, die der Bezeichnung »Fressmaschine« alle Ehre machte und folglich sehr dick wurde. Die gezielt weitergezüchtete Mutante litt zudem unter schlechteren Blutfettwerten und neigte zu frühzeitigem Altersdiabetes – ganz ähnlich wie übergewichtige Menschen.

Bei diesen Nagern spürte der amerikanische Genetiker Jeffrey Friedman mit seinem Team an der Rockefeller University in New York Mitte der 1990er Jahre eine Genmutation auf. Sie kodierte für eine veränderte Bauanleitung für ein Hormon, das die Forscher Leptin nannten – abgeleitet vom griechischen Wort *leptos* für »mager«. Das Hormon, so stellte sich heraus, ist für das Sättigungsgefühl verantwortlich und reguliert auf diese Weise die Nahrungsaufnahme. Fehlt es, so überfressen sich die Tiere permanent.

Hungerbremse Leptin

Im menschlichen Organismus entdeckte Friedmans Team ebenfalls Leptin. Genau wie bei den Nagern führt sein Verlust auch bei unserer Spezies zu einer enormen Leibesfülle. So etwa bei zwei pakistanischen Kindern, deren Blut sich auf Grund einer genetischen Mutation als vollkommen leptinfrei erwies. Beide waren ständig hungrig; der Junge brachte bereits im Alter von drei Jahren 42 Kilogramm auf die Waage, seine achtjährige Kusine wog 94.

Wie wichtig das Hormon für ein normales Essverhalten ist, zeigte sich, als Ärzte den Kindern gentechnisch hergestelltes Leptin verabreichten. Binnen Kurzem gaben sich beide mit einer drastisch reduzierten Nahrungsmenge zufrieden und verloren beachtlich an Gewicht – und zwar ohne zu hungern. Ganz ähnlich nahmen auch die molligen Mäuse nach Leptingabe ab.

Die Euphorie über das vermeintliche Diätwundermittel war zunächst groß, doch die Ernüchterung folgte auf dem Fuße: Beim Gros der Fettleibigen ist zu therapeutischen Zwecken verabreichtes Leptin nämlich weit gehend wirkungslos. Seine Gabe hilft nur solchen Menschen, deren Körper das Hormon nicht selbst bilden kann. Derartige Mutationen im Leptin-Gen sind allerdings äußerst selten: Weltweit haben Wissenschaftler bislang nur etwa zwei Dutzend Menschen entdeckt, bei denen die Produktion des Hormons gänzlich lahmgelegt ist.

Doch es gibt weitere gewichtige Gene – allen voran die Erbanlage für den Melanokortin-4-

AUF EINEN BLICK

In die Wiege gelegt

1 Übergewichtige oder adipöse Menschen sind nicht unbedingt selbst für ihre Pfunde verantwortlich: Neben Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten bestimmen auch die Gene darüber mit.

2 Forscher kennen inzwischen 32 Erbfaktoren, die das Körpergewicht regulieren, etwa indem sie das Entstehen von Hungergefühlen beeinflussen.

3 In Zukunft sollen individuell angepasste Therapien entwickelt werden.

Rezeptor, kurz MC4R genannt. Dieses Protein findet sich unter anderem im Hypothalamus, wo es zur Übermittlung eines Sättigungssignals beiträgt – und somit verhindert, dass wir uns unkontrolliert vollstopfen. Menschen, bei denen diese Kontrollinstanz ausfällt, haben mehr Appetit und neigen zu Übergewicht.

Mutationen des MC4R-Gens treten weit häufiger auf als solche des Leptinerbfaktors. Einer von uns (Johannes Hebebrand) durchforstete mit seiner Arbeitsgruppe an den Universitäten Marburg und Essen die DNA von fettleibigen Kindern und Jugendlichen nach Veränderungen im MC4R-Gen. Dabei stellte sich heraus, dass es bei zwei Prozent der Untersuchten mutiert war. In Stichproben aus anderen Ländern betrug der Anteil sogar bis zu sechs Prozent.

Mehr noch: Bei fast einem Prozent aller stark Übergewichtigen in Deutschland sitzt eine Genmutation an einer ganz bestimmten Stelle. Statistisch schlagen solche Fehler bei Männern im Erwachsenenalter mit rund 13 Extrakilo verglichen mit dem Durchschnitt zu Buche, Frauen schleppen sogar 28 Kilogramm zusätzlichen Ballast.

Allerdings haben nicht alle Veränderungen im MC4R-Gen eine derart große Wirkung. Bei anderen Varianten bewegt sie sich nur im Bereich von ein bis zwei Kilogramm. Eine veränderte Gensequenz außerhalb des so genannten kodierenden Bereichs, der die eigentliche Bauanleitung für den Rezeptor trägt, zeigt einen Ef-

fekt in der Größenordnung von nur einigen hundert Gramm. In diesem Fall handelt es sich um einen *Single Nucleotide Polymorphism* oder SNP (sprich Snip). Hierbei ist nur ein einziges Basenpaar im DNA-Strang vertauscht, was gar nicht so selten auftritt. Solche SNPs gelten als Spielarten im Genom, die sich aber im Einzelfall durchaus auf ihren Träger auswirken – zum Beispiel auf sein Gewicht. Im Fall des MC4R-Gens entdeckte unsere (Hebebrands) Arbeitsgruppe im Jahr 2004 sogar eine Variante, die bei rund vier Prozent der Bevölkerung dafür sorgt, dass ihre Träger im Schnitt etwa eineinhalb Kilo leichter sind als andere Menschen. Veränderungen in diesem Gen können folglich zu einem übermäßigen oder verminderten Appetit führen – je nachdem, ob die Funktion des Rezeptors verschlechtert oder verbessert wird.

Das Dickmachergen gibt es nicht

Spätestens hier wird klar: Die Suche nach einem einzigen Dickmachergen, dem wir die Schuld für unsere Extrapfunde geben können, ist müßig. Der Schlüssel zum Gewicht liegt in den allermeisten Fällen sicher nicht in der Mutation eines spezifischen Erbfaktors. Vielmehr dürfte in der Regel eine Vielzahl von individuellen Abweichungen im Genom unterm Strich unsere Figur prägen. Fachleute sprechen von einem polygenen Effekt.

Von dieser Erkenntnis angespornt, begannen wir und andere Forscher weltweit nach den relevanten SNPs zu fahnden. Bislang wurden 32 Regionen im Genom dingfest gemacht, an denen Genvarianten ihren Einfluss auf unser Gewicht geltend machen – allein 18 dieser Abschnitte entdeckte man im Jahr 2010. Ein internationales Forschungsprojekt hatte es sich zur Aufgabe gemacht, das Genom von fast 125 000 Personen zu analysieren und die Befunde an noch einmal so vielen Probanden zu verifizieren. Experten rechnen mit mindestens 100 Genen, die auf verschiedene Weise die Kurven unseres Körpers formen. Um diese zu identifizieren, brauchen wir allerdings noch größere Fallzahlen.

Ein prominenter Vertreter ist das so genannte *FTO*-Gen (von englisch *Fat Mass and Obesity Associated*), das im Jahr 2007 eher zufällig für Aufsehen sorgte. Eigentlich suchten die Wissenschaftler um Timothy Frayling von der Peninsula Medical School in Exeter (Großbritannien) nach Genvarianten, die für das Risiko für Altersdiabetes verantwortlich zeichnen. Auf Chromosom Nummer 16 – in ebenjenem Gen, das später *FTO* getauft wurde – machten sie mehrere Vari-

Wie Gene und Umwelt wechselwirken

Die Gene sind in Sachen Körpergewicht natürlich nicht alles: Wie viele Pfunde wir mit uns herumtragen, ist letztlich das Ergebnis eines Zusammenspiels der genetischen Ausstattung mit den Umweltbedingungen, unter denen wir leben. Ein gutes Beispiel dafür geben die Bewohner des Südsee-Atolls Nauru. Sie besitzen Erbfaktoren, die für eine effektive Fettspeicherung des Körpers sorgen. Für die Insulaner war das einst von Vorteil: Sie kämpften auf ihren langen Fahrten mit dem Kanu regelmäßig mit dem Hunger. Trotz der genetischen Disposition waren die Nauru daher einst durchweg schlank. Inzwischen ist Nahrung, vor allem industriell verarbeitete, im Überfluss vorhanden; zudem bewegen sich die Inselbewohner weniger. Folglich sind sehr viele von ihnen heute fettleibig.

Ganz ähnlich – wenn auch nicht so extrem – mag es manchem von uns ergehen: Wir tragen in den Körperzellen ebenfalls das Erbe unserer Vorfahren, die immer wieder Perioden des Hungers überstehen mussten. Da sich die Lebensbedingungen seither gravierend verändert haben, macht die Vorratshaltung des Körpers sich häufig in Form von Fettpolstern und Speckröllchen bemerkbar.

anten aus, die bei Zuckerkranken wesentlich häufiger waren als bei Gesunden. Nach eingehender Untersuchung stellte sich heraus, dass diese genetischen Spielarten nur indirekt für Altersdiabetes sorgen: Sie erhöhen vielmehr unmittelbar das Risiko für Fettleibigkeit; Übergewichtige neigen wiederum zu Diabetes.

Allein auf Grund einer Variation von *FTO* kann sich das Körpergewicht um bis zu 1,4 Kilogramm erhöhen; trägt man in beiden Genen die entsprechende Version, addiert sich der Effekt sogar auf fast drei Kilogramm. Zudem sind die dick machenden Varianten recht verbreitet: Jeder sechste Europäer erbt sie von beiden Elternteilen – und trägt damit ein um 70 Prozent erhöhtes Adipositasrisiko. Sogar jeder Zweite von uns besitzt immerhin eine dieser Genvarianten und lebt dadurch mit einer um 30 Prozent gesteigerten Gefahr, dick zu werden. Der Effekt der gewichtigen *FTO*-Spielart zeigt sich übrigens schon bei Kindern im Alter von sieben Jahren.

Nun machen drei zusätzliche Kilos allein natürlich noch nicht dick; sie bewirken höchstens, dass die modische Slimline-Jeans kneift. Und welche drastischen Auswirkungen sollen schon Genversionen haben, die das Gewicht nur um ein paar Kilo oder sogar nur um wenige hundert Gramm erhöhen? Doch man darf die Summe der Einzeleffekte nicht unterschätzen: Gleich einem akribischen Buchhalter scheint unser Körper sämtliche positiven und negativen Auswirkungen seiner Erbanlagen aufzuaddieren – und kommt so zum individuellen Sollgewicht.

Wie exakt sich der Körper an seinen »Sollwert« hält, zeigte ein Experiment aus dem Jahr 2007. Der Mediziner Frederik Nyström und sein Team von der Universität Linköping in Schweden baten 18 Freiwillige – sechs Frauen und zwölf Männer –, sich zu wissenschaftlichen Zwecken zu überfressen. Rund 6000 Kilokalorien sollten sie sich täglich einverleiben, die Hälfte davon als Junkfood, und sich dabei auch noch möglichst wenig bewegen. Das Erstaunliche war, wie unterschiedlich die Probanden auf die fette Kost reagierten: Ein Mann nahm so rasant zu, dass er bereits nach zwei Wochen das Experiment abbrechen musste. Er hatte in dieser kurzen Zeit 15 Kilogramm zugelegt – die Höchstgrenze, die aus ethischen Gründen im Experiment toleriert wurde. Die meisten Probanden aber, insbesondere diejenigen, die vor Versuchsbeginn normalgewichtig oder sogar schlank waren, nahmen nicht annähernd so rasch zu – und nach Ende des Experiments ohne Anstrengung auch flugs wieder ab. Tatsächlich schien



ihr Stoffwechsel während der fetten Zeiten auf Hochtouren zu arbeiten: Die Probanden schwitzten stärker als sonst, und ihr Körper produzierte mehr Wärme.

Diätwillige kennen den so genannten Jo-Jo-Effekt. Wer binnen Kurzem viel Gewicht verliert, nimmt in der Regel auch schnell wieder zu. Ein möglicher Grund: Wer abspeckt, erreicht damit physiologisch betrachtet nicht etwa den Körper eines Normalgewichtigen. Untersuchungen haben gezeigt, dass der Stoffwechsel nach deutlicher Gewichtsreduktion paradoxerweise eher dem eines dünnen Hungernden gleicht – der Organismus giert nach jeder Kalorie und setzt entsprechend rasch wieder an.

Unbekanntes Genreservoir

Wahrscheinlich sind viele Genvarianten, die einen Einfluss auf das Gewicht des Einzelnen haben, noch gar nicht bekannt. So lassen sich bislang, trotz der groß angelegten Studie mit insgesamt 250000 Probanden, erst ein bis zwei Prozent der Varianz des Body Mass Index (BMI) erklären. Sollte das Körpergewicht auch nur zu 50 Prozent genetisch bedingt sein, wartet noch eine beachtliche Anzahl von relevanten Erbfaktoren darauf, entdeckt zu werden. Doch wie wir bereits von anderen komplexen Erkrankungen wie beispielsweise Krebs wissen, gestaltet sich das Aufspüren solcher Faktoren schwierig.

Wahrscheinlich existiert eine Reihe von Genversionen, die sich nur dann auswirken, wenn in einem zweiten Gen eine bestimmte Variante vorliegt. Man spricht hierbei von einem nicht-additiven Effekt. Bislang kennen Forscher in Sachen Adipositas allerdings noch keine derartigen Wechselwirkungen.

Auch bei den Mechanismen, die hinter den Effekten der neu entdeckten Varianten stecken,

Body Mass Index (BMI)

Dieser gebräuchliche Kennwert berechnet sich aus :

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten Menschen mit einem BMI von über 25 als übergewichtig, ab 30 spricht man von Adipositas (Fettsucht).

MYTHEN UND FAKTEN

Leben Normalgewichtige länger?

Ab dem mittleren Erwachsenenalter haben Menschen, die nach aktuell gültiger Definition als leicht übergewichtig gelten, eine höhere Lebenserwartung als Normalgewichtige.

Preis des Abspeckens

Unmittelbar nach einer Radikaldiät verbrennt der Körper ein Viertel weniger Kalorien als der Stoffwechsel von Menschen, die schon immer schlank waren. Das ist eine mögliche Ursache des Jo-Jo-Effekts.

MEHR ZUM THEMA:

Falsche Gewichtung

(G&G 9/2009, S. 19)

Kommentar von Johannes Hebebrand

Lockruf der Currywurst

(G&G 9/2006, S. 52)

Welche Mechanismen unseren Appetit regulieren

LITERATURTIPP

Hebebrand, J., Simon, C.P.:

Irrtum Übergewicht. Zabert Sandmann, München 2008
Autor Johannes Hebebrand und der Wissenschaftsredakteur Claus Peter Simon schildern, wie Biologie und eine »dick machende« Umwelt das Körpergewicht beeinflussen.

QUELLEN

Hebebrand, J. et al.: Chipping Away the »Missing Heritability«: GIANT Steps Forward in the Molecular Elucidation of Obesity – but Still Lots to Go. In: Obesity Facts 3, S. 294–303 2010

Hinney, A. et al.: Melanocortin-4 Receptor Gene: Case-Control Study and Transmission Disequilibrium Test Confirm that Functionally Relevant Mutations Are Compatible with a Major Gene Effect for Extreme Obesity. In: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88, S. 4258–4267, 2003

Weitere Literaturhinweise sowie Weblinks im Internet: www.gehirn-und-geist.de/artikel/1066769

tappen Forscher noch weit gehend im Dunkeln. Und: Je mehr Gene einen Effekt auf das Gesamtgeschehen haben, umso diffiziler wird die Angelegenheit – zumal das Miteinander der Gene in ein komplexes Netzwerk eingebunden ist. Wie komplex, zeigt das Beispiel des eingangs erwähnten Leptins. Offenbar zügelt das Hormon den Appetit und damit die Nahrungsaufnahme nämlich nicht unbedingt – das Blut fettleibiger Menschen weist sogar oftmals eine erhöhte Leptinmenge auf. Ganz allgemein gilt: Je höher der Leptinspiegel, desto größer die Fettmasse der betreffenden Person.

Möglicherweise stellt der hohe Leptinspiegel bei Übergewichtigen bereits einen Versuch des Organismus dar, die Energieaufnahme zu drosseln. Das könnte erklären, warum sich durch eine weitere Zufuhr des Hormons nicht die erhoffte Reduktion der Nahrungsaufnahme einstellt. Versuche von Pharmafirmen, Übergewicht durch Leptingabe zu therapieren, scheiterten weit gehend. Womöglich reagieren die zellulären Systeme, die vom Leptinrezeptor ihre Signale empfangen, bei Übergewichtigen auch nicht adäquat. Die Betroffenen wären dann quasi leptinresistent.

Wenn der Stoffwechsel herunterfährt

Vielleicht steckt aber auch ein dritter Mechanismus dahinter: Wissenschaftler gehen heute davon aus, dass Leptin nicht nur das Hungergefühl steuert. Seine wesentliche Aufgabe liegt offenbar darin, den Körper an Hungerzustände zu adaptieren. So sorgt ein Abfall des Leptinspiegels – etwa im Rahmen einer erfolgreichen Diät, bei der die Fettmasse abnimmt – dafür, dass der Stoffwechsel herunterfährt, wenn der Körper weniger Nahrung bekommt.

Dazu passt, dass ausgerechnet Magersüchtige oftmals durch äußerst niedrige Leptinwerte auffallen. Die Betroffenen verfügen kaum über Fettmasse, und ihr Organismus ist auf Hungern eingestellt. Tatsächlich unterbindet das kaum vorhandene Leptin bei extrem untergewichtigen Frauen die Regelblutung. Zwar ist davon auszugehen, dass der niedrige Spiegel des Hungerhormons den Magen der Patientinnen knurren lässt. Allerdings sorgen offenbar übergeordnete Prozesse des zentralen Nervensystems dafür, dass dieses Signal seinen Zweck nicht mehr erfüllt.

Bei vielen Patientinnen mit Anorexia nervosa ist zudem ein gesteigerter, manchmal fast zwanghafter Bewegungsdrang festzustellen. Möglicherweise handelt es sich um eine Form

der hungerinduzierten Hyperaktivität, die man auch von anderen Notleidenden kennt: So gibt es Berichte von Kriegsgefangenen, die der Hunger zunächst in erstaunliche Betriebsamkeit versetzte – vermutlich eine Reaktion des Körpers, um Nahrung zu finden und so das Überleben zu sichern.

Wird diese Hyperaktivität ebenfalls durch einen niedrigen Leptinspiegel ausgelöst? Um dies zu testen, reduzierte mein (Hebebrands) Team die Nahrungszufuhr junger Ratten auf 60 Prozent der für das Alter üblichen Kalorienmenge. Dann verabreichten wir den hungrigen Nagern mit Hilfe einer unter die Haut implantierten Minipumpe eine Woche lang entweder Leptin oder eine simple Kochsalzlösung. Während die Tiere, die Leptin bekamen, sich unauffällig verhielten, waren die in der Kochsalzgruppe erheblich mehr in ihren Laufrädern unterwegs als gut genährte Artgenossen. Tatsächlich steigerte sich ihre Bewegungsrate um rund 350 Prozent.

Weitere Untersuchungen bei Patientinnen mit Magersucht zeigten, dass die Frauen motorisch umso unruhiger waren, je niedriger ihr Leptinspiegel ausfiel. Wir können also wohl davon ausgehen, dass die starke Unruhe vieler Betroffener zumindest teilweise durch den niedrigen Leptinspiegel entsteht. Der endgültige Beweis steht freilich noch aus.

Angesichts der vielen, teils noch unbekannteren Faktoren, die unsere Figur modellieren, sind die Aussichten für eine Therapie Übergewichtiger momentan eher düster. Die Hypothese vom körperlichen Sollwert erklärt aber, warum herkömmliche Diäten in der Regel schlecht funktionieren – jedenfalls nicht auf Dauer. Nur wenigen Personen gelingt es, ihre Ernährungsgewohnheiten so radikal umzustellen, dass ein langfristiger Erfolg winkt. Auch von einer effektiven medikamentösen Behandlung Fettleibiger sind wir weit entfernt; das einzige in Deutschland zugelassene Medikament – der Wirkstoff Orlistat – reduziert das Gewicht im Durchschnitt lediglich um zwei bis drei Kilogramm.

Umso wichtiger scheint es, der Stigmatisierung der Betroffenen entgegenzuwirken. Wenn wir einsehen, dass Dicke nicht unbedingt selbst Schuld tragen an ihrem Gewicht, dürfte das ihr Leben schon deutlich erleichtern. ☺

Johannes Hebebrand ist Mediziner und Professor an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität Duisburg-Essen. Stefanie Reinberger ist promovierte Biologin und freie Journalistin in Köln.