



AUF DER SUCHE NACH EINER THEORIE DES FIEBERS

Fellowbericht

Ulrich Schwarz

DOI: 10.11588/fmk.2022.2.92721

**MARSILIUS-
KOLLEG**

2021 / 2022



AUF DER SUCHE NACH EINER THEORIE DES FIEBERS

Es gibt kaum ein biologisches Phänomen, das so einfach und doch so kompliziert ist wie das Fieber.¹ Jede:r kennt Fieber aus der persönlichen Erfahrung als Erhöhung der Körpertemperatur in Zeiten von Krankheit; in der Regel handelt es sich dabei um eine Infektion durch Viren, Bakterien oder Parasiten, auf die der Körper mit einer temporären Höherverstellung der Solltemperatur reagiert.² Doch obwohl Fieber als Körperreaktion nicht nur bei Menschen, sondern bei fast allen Tieren vorkommt (selbst bei wechselwarmen, die bei Krankheit das Sonnenlicht suchen), ist sein evolutionärer Sinn keineswegs evident. Wenn man die entsprechende Literatur liest, erkennt man schnell, dass Fieber in der Medizin oft phänomenologisch betrachtet wird: Es wird in allen seinen Einzelheiten beschrieben und es werden Handlungsstrategien entwickelt, z. B. für den Umgang mit fiebersenkenden Medikamenten wie Aspirin, Paracetamol oder Ibuprofen, aber eine allgemein anerkannte Theorie der Funktion des Fiebers gibt es nicht.³

Sowohl für mein Marsilius-Projekt als auch für das Marsilius-Brückenseminar im Sommersemester 2022 habe ich mich mit Stefanie Gänger aus den Geschichtswissenschaften und Friedrich Frischknecht aus der Infektionsforschung zusammengesetzt. Gemeinsam untersuchten wir Fieber und Fieberkrankheiten als Systeme, deren Bedeutung weit über ihre biomedizinische Relevanz hinausreichen und viele historische und gesellschaftliche Bezüge haben, wie man es insbesondere an der COVID-19-Pandemie sehr gut beobachten konnte.⁴ Als theoretischer Biophysiker hatte ich mir aber noch das zusätzliche Ziel gesetzt, besser zu verstehen, warum Fieber im Tierreich so weit verbreitet ist, also gleichermaßen doch eine Theorie des Fiebers zu entwickeln. In meinem Jahr als Fellow des Marsilius-Kollegs habe ich deshalb die verschiedenen Hypothesen zusammengetragen, die es zur Funktion des Fiebers gibt, und diese im interdisziplinären Dialog mit verschiedenen Kolleg:innen

diskutiert, vor allem bei unseren montäglichen Treffen im Marsilius-Kolleg. Dabei stellte sich zunehmend heraus, dass es keine klare Antwort auf diese Frage gibt, sondern noch jede Menge Klärungsbedarf. Um die Vielfalt der möglichen Antworten und die Komplexität des Themas Fieber zu dokumentieren, führte ich dann eine Reihe von Online-Interviews mit Wissenschaftler:innen durch, die mit einem bestimmten Aspekt dieses extrem vielschichtigen Phänomens besonders vertraut sind. Daraus resultierte eine etwa einstündige Videodokumentation, die in der letzten Sitzung der Marsilius-Klasse von 2021/22 vorgeführt wurde.

FIEBER AUS BIOPHYSIKALISCHER SICHT

Die menschliche Körpertemperatur ist ein zweischneidiges Schwert, das besonders gut kontrolliert werden muss, da es alle physikalischen Prozesse im Körper beeinflusst, insbesondere die diffusive Bewegung und biochemische Aktivität der Biomoleküle. Aus physikalischer Sicht ist Temperatur die Eigenschaft eines thermodynamischen Systems, die bestimmt, ob und wie stark es Wärmeenergie mit anderen Systemen austauscht.⁵ Für biomolekulare Systeme bestimmt die Temperatur in erster Linie die kinetische Energie der Biomoleküle. Während die Diffusionskonstante linear mit der Temperatur steigt, erhöht sich die biochemische Aktivität exponentiell mit der Temperatur (Arrhenius-Gesetz). Ab etwa 42 °Celsius kommt es dann aber zur Denaturierung der Proteine, d. h. die hohe Bewegungsenergie zerstört ihre Form und damit ihre Funktion.⁶ Diese Zusammenhänge kann man gut bei Messungen der Zellteilungsrate von gewöhnlichen Mikroorganismen als Funktion der Temperatur erkennen: erst steigt diese exponentiell an und bricht dann bei etwa 42 Grad Celsius abrupt ab.⁷ Dies bedeutet, dass eine Erhöhung der 37 Grad Normaltemperatur viele Prozesse im Körper beschleunigt, aber nicht auf 42 Grad Celsius steigen sollte.

In der Thermodynamik hat die Temperatur einen ähnlichen Stellenwert wie der Druck: Es handelt sich um eine allgemeine Zustandsgröße, die in allen Teilen eines Systems im thermodynamischen Gleichgewicht den gleichen Wert haben muss. Temperatur und Druck sind deshalb die idealen Stellgrößen, um ein Signal über lange Distanzen zu vermitteln. Anders als die Diffusion von biochemischen Signalen oder die Nervenleitung erreicht eine Temperaturänderung auf jeden Fall alle Moleküle im Körper. Insbesondere kann sie überall im Körper durch temperatursensitive Ionenkanäle in verschiedene andere Signalformen übersetzt werden.

ZUM EVOLUTIONÄREN SINN VON FIEBER

Biologische Systeme sind das Ergebnis der Evolution und ein so weitverbreitetes und wichtiges Phänomen wie Fieber muss einen evolutionären Vorteil haben. Was aber könnte die genaue Funktion von Fieber sein? Die nächstliegende Erklärung besteht darin, dass die erhöhte Körpertemperatur die Erreger gewissermaßen abkocht. In der antiken Welt von Hippokrates und Galen gab es zwar noch keine Vorstellung von mikroskopischen Erregern, aber die ähnliche Vorstellung eines Ungleichgewichts von Säften, die durch Verdunsten wieder ein Gleichgewicht erreichen können. Mit den Erkenntnissen der modernen Molekularbiologie kann diese Vorstellung aber nicht aufrecht gehalten werden, weil alle Erreger ähnlich gebaute Moleküle verwenden wie der Mensch, sodass der negative Effekt einer höheren Körpertemperatur Erreger und Patient:in gleichermaßen schaden sollte. Dies gilt in besonderer Weise bei Viren, die ja unsere eigenen Zellen für ihre Vermehrung verwenden. Weiterhin haben die Erreger das gleiche Reparatursystem für denaturierte Proteine wie der Mensch (die Hitzeschockproteine) und können aufgrund ihrer kürzeren Generationszeit schneller Kompensationsmechanismen entwickeln (was für Modellsysteme wie das Bakterium E. Coli auch schon gezeigt wurde). Obwohl es nicht auszuschließen ist, dass einzelne Pathogene vom Fieber außer Kraft gesetzt werden, kann das nicht die allgemeingültige Erklärung sein.

Ein zweites Erklärungsschema zielt darauf ab, dass eine erhöhte Körpertemperatur viele Prozesse im Körper beschleunigt, weil durch sie vor allem molekularbiologische Raten und der Blutstrom gesteigert werden. Auch hier gibt es den gleichen Einwand wie beim ersten Erklärungsschema, nämlich, dass im Prinzip kein allgemeiner Vorteil für den:die Patient:in gegenüber dem Erreger entstehen sollte. Unsere Diskussionen im Marsilius-Kolleg haben aber gezeigt, dass diese Beschleunigung doch einige Vorteile haben könnte, auch wenn diese empirisch schwer nachzuweisen wären. Für Erkrankte könnte es vorteilhaft sein, dass – wenn schon eine Infektion vorliegt – diese schnell durchlaufen wird, sodass der gesunde Zustand und damit die eigene Funktionsfähigkeit schneller wieder hergestellt werden. Ein schnellerer Verlauf könnte zwar die Schwere der Infektion erhöhen, aber auch dies könnte ein Vorteil sein, vor allem in sozialer Hinsicht, weil das soziale Umfeld die Krankheit dann stärker wahrnimmt und dem:der Patient:in mehr Schonung einräumt.

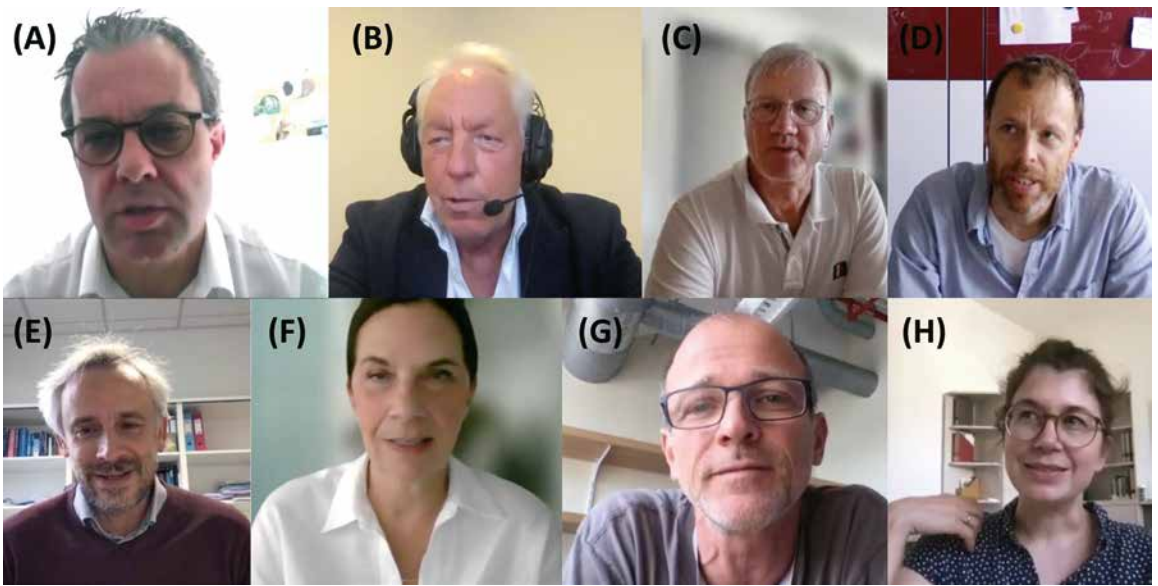


Abbildung: Momentaufnahmen von den Interviewpartner:innen im Videoprojekt Fieber. (A) Till Bärnighausen, Direktor Institut für Globale Gesundheit. (B) Hanns-Christian Gunga, Professor Physiologie Charité Berlin. (C) Andreas Kulozik, Direktor Pädiatrische Onkologie. (D) Jan Siemens, Professor Pharmakologisches Institut. (E) Victor Sourjik, Direktor MPI Terrestrische Mikrobiologie Marburg. (F) Sabine Bernsneider-Reif, Head Corporate History Merck Darmstadt. (G) Friedrich Frischknecht, Professor für Integrative Parasitologie. (H) Stefanie Gänger, Professorin für Neuere Geschichte.

Aus den ersten zwei Ansätzen ergibt sich, dass der Nachweis eines speziellen Nachteils für den Erreger schwer zu führen ist, weil diese uns molekularbiologisch ähneln. Natürlich werden molekularbiologische Unterschiede zwischen Erregern und Menschen mit großem Erfolg für die Medikamentenentwicklung eingesetzt, aber die Temperatur hat nicht die gleiche Spezifität wie ein Medikament. Was genau also ist es an der Temperatur, das für Erkrankte von Vorteil sein könnte? Aus den obigen Erläuterungen zum physikalischen Verständnis der Temperatur ergibt sich die interessante Erklärung, dass die erhöhte Temperatur vor allem ein Signal an den Körper sein könnte, welches seine Abwehrkräfte, also das Immunsystem aktiviert. Tatsächlich gibt es Untersuchungen, die z. B. nachgewiesen haben, dass weiße Blutkörperchen bei erhöhter Temperatur sich stärker vermehren als andere Zelltypen und häufiger aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe wechseln, um dort Erreger zu bekämpfen. Fieber hätte sich danach evolutionär als Eigenschaft des Immunsystems entwickelt und das in den Molekülen und Zellen des Immunsystems gespeicherte Wissen über eine erfolgreiche Bekämpfung früherer Infektionen wird durch eine Temperaturerhöhung aufgerufen.

VIDEOPROJEKT FIEBER

Um die Vielschichtigkeit des Themas Fieber aufzuzeigen, habe ich acht Online-Interviews mit Wissenschaftler:innen durchgeführt, die sich mit dem einen oder anderen Aspekt besonders gut auskennen. Der Reigen wurde mit dem Marsilius-Kollegen Till Bärnighausen eröffnet, der aus der medizinischen Praxis berichtete und vor allem die sozialen Aspekte von Fieber thematisierte. Hanns-Christian Gunga von der Charité Berlin ist der Autor verschiedener Bücher zum Thema der menschlichen Physiologie⁸ und berichtete insbesondere von der Beobachtung, dass Astronaut:innen nach einigen Tagen im Weltraum Fieber entwickeln. Jan Siemens forscht zu temperatursensitiven Ionenkanälen und erklärte, wie diese zur Einstellung der Körpertemperatur beitragen.⁹ Andreas Kulozik berichtete über die Rolle von Fieber bei Krebserkrankungen. Von Victor Sourjik vom MPI für Terrestrische Mikrobiologie lernten wir, dass Bakterien ganz spezielle Mechanismen entwickelt haben, um Temperaturänderungen zu kompensieren. Sabine Bernschneider-Reif ist die Leiterin der Abteilung *Corporate History* der Pharmafirma Merck in Darmstadt und erklärte, welche Medikamente dort im Bereich Fieberkrankheiten entwickelt wurden. Schließlich berichteten meine zwei Partner:innen beim Marsilius-Projekt Fieber. Friedrich Frischknecht erklärte, welche Arten von Fieber von verschiedenen Malariaarten erzeugt werden, und Stefanie Gänger schilderte, wie sich Fieber im Laufe des 19. Jahrhunderts von einer Krankheit zu einem Symptom wandelte.

FAZIT

Zusammenfassend gilt festzustellen, dass ich für mein Jahr am Marsilius-Kolleg kein besseres Thema hätte wählen können. Auch nach einem Jahr der Auseinandersetzung mit dem Thema Fieber hat es für mich nichts von seiner Faszination verloren. Aus den angeregten Diskussionen in der Marsilius-Klasse 2021/22 zum Thema Fieber kann ich schließen, dass es meinen Kolleg:innen dort ähnlich erging. Jede:r von uns hat Fieber schon persönlich erlebt und verbindet damit insbesondere prägende Kindheitserinnerungen. Auch hat jede:r schon in der Schule gelernt, dass es dazu dient, Erreger abzutöten. Wenn man sich jedoch mit den Details beschäftigt, wird klar, dass es keine einfachen Erklärungen für den evolutionären Sinn von Fieber gibt. Die Suche nach einer Theorie des Fiebers wird also weitergehen, und sie wird bestimmt spannend bleiben.

- ¹ Die Komplexität des Phänomens Fieber wird in seiner komplizierten Geschichte widergespiegelt. Für die Geschichte des Fiebers vergleiche: Christopher Hamlin: *More Than Hot. A Short History of Fever*, Baltimore (MD), 2014.
- ² Claus Jessen: *Temperature regulation in humans and other mammals*, Berlin/Heidelberg, 2001.
- ³ Clark M. Blatteis: *Fever. Pathological or physiological, injurious or beneficial?*, in: *Journal of Thermal Biology* 28:1-13, 2003.
- ⁴ Eine interessante Analyse der COVID-19 Pandemie aus historischer Sicht findet sich in: Malte Thießen: *Auf Abstand: eine Gesellschaftsgeschichte der Coronapandemie*, Frankfurt a.M./New York (NY), 2021.
- ⁵ Herbert B. Callen: *Thermodynamics and an introduction to Thermostatistics*, 2nd edition, New York (NY), 1985.
- ⁶ Ken Dill and Sarina Bromberg: *Molecular driving forces - statistical thermodynamics in chemistry and biology*, 2nd edition, London (UK)/New York (NY), 2011.
- ⁷ Stephanie I. Anderson et al.: *Marine phytoplankton functional types exhibit diverse responses to thermal change*, in: *Nature Communications* 12: 1-9, 2021.
- ⁸ Sein neuestes Buch ist: Hanns-Christian Gunga: *Am Tag zu heiß und nachts zu hell - was unser Körper kann und warum er heute überfordert ist*, Reinbek (bei Hamburg), 2019.
- ⁹ Zu diesem Thema ging 2021 der Nobelpreis für Medizin und Physiologie an David Julius und Ardem Patapoutian, vergleiche <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/>.