

## Blick in die Zukunft - digitale Epidemiologie

Internet und Zeitungen sind voll von ihnen: Kurven zum vergangenen oder auch vermuteten Verlauf der Covid-19-Pandemie. Ganze Staaten richten ihre Politik nach Computermodellen aus, die die Entwicklung der Pandemie vorhersagen sollen. Doch wie verlässlich sind solche Simulationen eigentlich und wie schaffen es Wissenschaftler/innen, solche komplexen Vorgänge zu analysieren und grafisch darzustellen?

Die Modelle der Forschungsgruppen, die an Mustern zur Ausbreitung von Krankheiten arbeiten, unterscheiden sich zwar voneinander, jedoch sind die zu Grunde liegenden Prinzipien häufig ähnlich. Grundlage der oben abgebildeten Kurven ist das sogenannte *SIR-Modell*. Dieses Modell unterteilt die Menschen in drei Gruppen: *S = susceptible* (nicht infiziert und daher empfänglich), *I = infectious* (infiziert und daher ansteckend) und *R = recovered* (genesen und nicht mehr ansteckend).

### Die Mathematik hinter Pandemien

Um den Verlauf einer Pandemie mathematisch zu simulieren, werden Veränderungen in den jeweiligen Gruppengrößen (SIR) über einen bestimmten Zeitraum hinweg betrachtet. Da jede Veränderung der Gruppengröße einen direkten Einfluss auf die anderen Gruppengrößen hat, können die Proportionalität in einem System von Differentialgleichungen beschrieben werden. Diese Differentialgleichungen setzen die Faktoren S, I und R in einen zeitlichen Zusammenhang mit der Infektionsrate  $\beta$  und der Genesungsrate  $\gamma$  (vgl. Abb. 1).

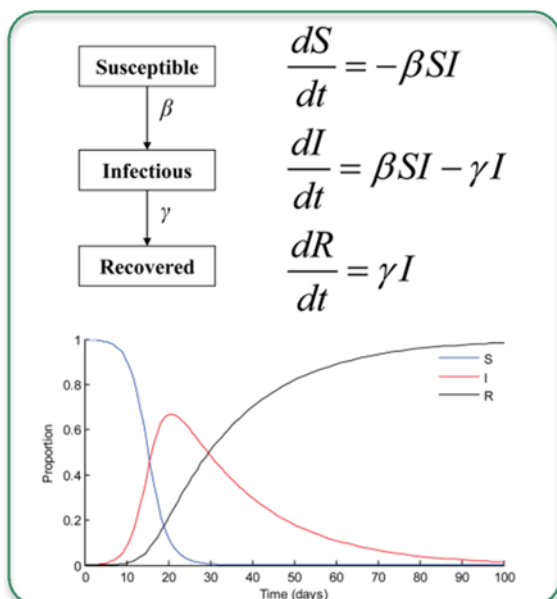


Abb. 1: Das SIR-Modell aufgetragen über die Zeit in Abhängigkeit von  $\gamma$  und  $\beta$ . (Quelle: dpg-physik.de)

Für die Lösung der Gleichungen wird dann ein Algorithmus verwendet. Hierbei löst der Computer Schritt für Schritt die Gleichungen und geht dabei Tag für Tag bis zu einem selbst gewählten Zeitpunkt vor. Ergebnis einer solchen Berechnung ist dann z.B. die exponentielle Kurve, mit der man den anfänglichen Verlauf von Covid-19 sehr gut beschreiben kann.

Für die Modellierung von Pandemieverläufen werden Zusammenhänge vereinfacht. So wird etwa angenommen, dass jedes Individuum die Krankheit nur einmal bekommen kann, die Anzahl der Individuen konstant ist oder alle Gruppen mit gleicher Wahrscheinlichkeit interagieren. In komplexeren Modellen können auch noch Faktoren wie das Alter, der Bewegungsradius, der allgemeine Gesundheitszustand und viele weitere Faktoren in die Berechnung mit einbezogen werden. Diese Faktoren können dazu beitragen, noch genauere Vorhersagen über die Entwicklung einer Epidemie machen zu können. Dazu müssen jedoch zusätzliche Daten verfügbar sein und sinnvoll in das Modell integriert werden. So lassen sich je nach Komplexität der Modelle und Qualität der Daten realitätsnahe Aussagen über die Entwicklung der Covid-19-Fälle, z.B. in einem Bundesland oder dem gesamten Staat treffen.

- 1 Fasse in eigenen Worten zusammen, inwieweit das SIR-Modell bei der Bekämpfung von Pandemien helfen kann.
- 2 Unter dem Link findest du eine Simulation, die den Einfluss verschiedener Faktoren auf den Verlauf von Covid-19 verdeutlicht. Spiele verschiedene Szenarien durch und beobachte den Verlauf der exponentiellen Kurve. Was kannst du beobachten und wie würdest du deine Beobachtungen im Hinblick auf die Entwicklung von Corona und die getroffenen Maßnahmen interpretieren? [http://web.evol-bio.mpg.de/evoltheo\\_corona/articles/CN\\_PandemicOnPaper/index.html](http://web.evol-bio.mpg.de/evoltheo_corona/articles/CN_PandemicOnPaper/index.html)
- 3 Informiere dich über agenten-basierte Modelle zum Verlauf von Covid-19 und vergleiche diese mit dem SIR-Modell. Worin unterscheiden sich die beiden Modelltypen? Notiere dir Vor- und Nachteile.

## Antibiotika – Fluch oder Segen?

Antibiotika sind in unserer heutigen Gesellschaft nicht mehr wegzudenken. Sie sind ein ständiger Begleiter im Kampf gegen bakterielle Infektionskrankheiten. Jedoch birgt das übermäßige Verschreiben von Antibiotika auch Risiken. Aktuell setzen beispielsweise Ärzte bei Covid-19-Patienten häufig unnötig Antibiotika ein. Die Weltgesundheitsbehörde (WHO) befürchtet, dass sich so eine der größten globalen Gefahren verschärft: die Zunahme resistenter Bakterien.

Bakterien können Antibiotikaresistenz auf zwei Arten erwerben: durch *vertikalen* oder *horizontalen Gentransfer* (Abb. 1). Als vertikalen Gentransfer bezeichnet man die Weitergabe der Resistenz an nachfolgende Generationen. Kommt es während der Zellteilung zu einer entsprechenden Veränderung im Erbgut, einer sogenannten Mutation, kann diese an die Nachkommen weitergegeben werden. Unter horizontalem Gentransfer versteht man die Übertragung der Gene, die für die Resistenz verantwortlich sind, an ein anderes Bakterium. Diese Übertragung kann über verschiedene Wege erfolgen: über mobile genetische Elemente, durch Viren, durch die Aufnahme von DNA-Bruchstücken abgestorbener Bakterien oder den direkten Kontakt zwischen zwei Bakterien. Für die Verbreitung von Resistenzgenen ist horizontaler Gentransfer besonders bedeutsam.

Resistenzgene können über verschiedene Mechanismen dazu führen, dass Bakterien gegen das Antibiotikum unempfindlich werden. Beispiele dafür sind eine veränderte Zusammensetzung der bakteriellen Zellmembran, eine veränderte Zielstruktur an der üblichen Bindungsstelle zum Antibiotikum, die Herstellung von Enzymen zur Inaktivierung des Antibiotikums sowie die Produktion von Membranpumpen zur Hinausbeförderung des Wirkstoffes aus der Bakterienzelle.

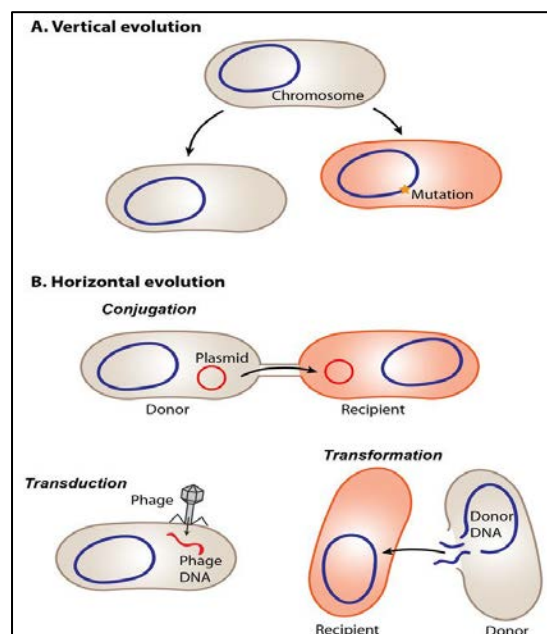


Abb. 1: Gentransfermechanismen zwischen Bakterien  
(Quelle: <https://www.futurelearn.com>)

## Innovativere Therapien durch evolutionäre Perspektive?

Die Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen gehen auf evolutionäre Prozesse zurück. Innovative, nachhaltige Antibiotikatherapien sollten genau an diesen Prozessen ansetzen. Eine Möglichkeit ist, das Auftreten von sogenannten *evolutionären Trade-Offs* auszunutzen. Trade-Offs lassen sich als Kompromisse in evolutionären Anpassungen verstehen. Dabei geht die Ausprägung eines ersten Merkmals zu Lasten der Ausprägung eines zweiten Merkmals. Im Falle der Bakterien sinkt mit der Ausbildung einer Antibiotikaresistenz die Wachstums- oder Fortpflanzungsrate des Bakteriums. Erhält ein Patient mit einer bakteriellen Infektion Antibiotika, lohnt es sich für die Bakterien, diese „Kosten“ auf sich zu nehmen: Sie haben dann einen Überlebensvorteil gegenüber ‚sensiblen‘ Bakterien. In Abwesenheit von Antibiotika sieht das anders aus. Die Resistenz bietet keinen Überlebensvorteil mehr, sondern aufgrund des Trade-Offs sogar einen Nachteil durch die geringere Wachstums- und Fortpflanzungsrate.

In der aktuellen Forschung wird gerade diskutiert, wie man sich genau diese Situation zu Nutzen machen kann; so auch in der Arbeitsgruppe von Hinrich Schulenburg an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Eine Idee ist dabei, verschiedene Antibiotika in einer Therapie hintereinander zu wechseln. So entstehen verschiedene Phasen, in denen jeweils nur der Resistenzmechanismus des aktuell verabreichten Antibiotikums vorteilhaft ist, während die Resistenz gegenüber dem nicht verabreichten Antibiotikum aufgrund des Trade-Offs zum Nachteil wird. Eine solche evolutionäre Perspektive zeigt also neue Wege auf, um Antibiotika effektiver einsetzen zu können. So ist es möglich, innovativere Therapien zu entwickeln, um Resistenzen auf Grund einseitiger Antibiotikagabe zu verhindern.

- 1 Beschreibe, worum es sich bei evolutionären Trade-offs handelt und erkläre ihre Bedeutung in Bezug auf die Wirkung von Antibiotika.
- 2 Recherchiere die aktuell geltende Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie und notiere die hier gesetzten Ziele.
- 3 Informiere dich mithilfe des verlinkten Merkblattes, was du selbst zur Antibiotikakrise beitragen kannst. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/Anbtibiotikaresistenz\\_Merkblatt.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Antibiotika-Resistenz-Strategie/Anbtibiotikaresistenz_Merkblatt.pdf)

## Epidemien – nicht nur eine Gefahr für den Menschen?

In Zeiten von Corona spricht die ganze Welt über Pandemien. Die meisten dieser Erreger, wie auch *SARS-CoV-2*, werden von Tieren auf den Menschen übertragen. Aber wie sieht es in der Welt der Pflanzen aus? Gibt es auch hier Erreger, die Epidemien oder sogar Pandemien auslösen können?

Die Abteilung von Eva Stukenbrock an der CAU beschäftigt sich unter dem Stichwort der Umweltgenomik mit diesen Fragen. Ihre Arbeitsgruppe führt unterschiedliche Bereiche der Biologie wie Evolutionsbiologie, Ökologie, Genetik und die Molekularbiologie zusammen, um zu erforschen, inwieweit unsere Nutzpflanzen durch Pathogene bedroht sind. Diese Erkenntnisse können dabei helfen, Epidemien – wie z.B. die Blattdürre beim Weizen – im Pflanzenreich einzugrenzen oder sogar ganz zu verhindern.

### Pathogene im Pflanzenreich

Krankheiten im Pflanzenreich können, genau wie bei uns Menschen, verschiedene Ursachen haben. Zu den Krankheitserregern, den sogenannten Pathogenen, zählen Bakterien, Viren, Pilze oder Protozoen (eukaryotische Einzeller). Pflanzen haben in Jahr-millionen verschiedene Abwehrmechanismen entwickelt, mit denen sie sich gegen aktiv oder passiv eindringende Pathogene schützen können. Ähnlich wie Wirbeltiere besitzen sie ein Immunsystem, welches Pathogene erkennt, bekämpft und die Pflanze schützt. Pflanzen haben jedoch keine durch Antikörper vermittelte, adaptive Immunität, sondern nur eine angeborene Immunantwort. Die Fähigkeit von Pathogenen, ihre Wirtspflanzen zu besiedeln, ist das Ergebnis eines Wechselspiels zwischen beiden Organismen, der sogenannten Pflanzen-Pathogen-Interaktion. Sie beginnt mit dem Versuch des Pathogens, die Pflanze zu besiedeln. Pflanzen können eindringende Pathogene anhand struktureller Oberflächen-Muster erkennen. Mikrobielle Pathogene besitzen auf ihrer Zelloberfläche zum Beispiel Strukturen wie Glykoproteine oder Fibrillen, die dem Pathogen helfen, sich an die Oberfläche der Pflanze zu heften. Werden diese von der Pflanze erkannt, kann sie entsprechende Abwehrmechanismen einleiten. Problematisch wird es für die Pflanze, wenn das Pathogen einen Weg gefunden hat, die generellen Abwehrmechanismen zu umgehen, etwa wenn sich das Genom des Pathogens ändert und die Pflanze den Angreifer nicht mehr erkennen kann.

Trotz effektiver Immunabwehr kommt es daher gerade bei hochspezialisierten Nutzpflanzen immer wieder zu schweren Ernteaussfällen, oft hervorgerufen durch einen einzigen Erreger. Doch was macht

Pathogene zu Auslösern einer Epidemie oder sogar Pandemie?

Trifft ein aggressiver Erreger mit hoher Reproduktion und wenig spezifischen Umweltansprüchen auf eine Häufung besonders anfälliger Pflanzen, werden Epidemien begünstigt. Darüber hinaus spielen Umweltfaktoren, wie eine für die Verbreitung und Infektion optimale Witterung sowie Eingriffe des Menschen, z.B. durch weltweiten Handel und intensive Anbaubedingungen, eine Rolle (Abb. 1).

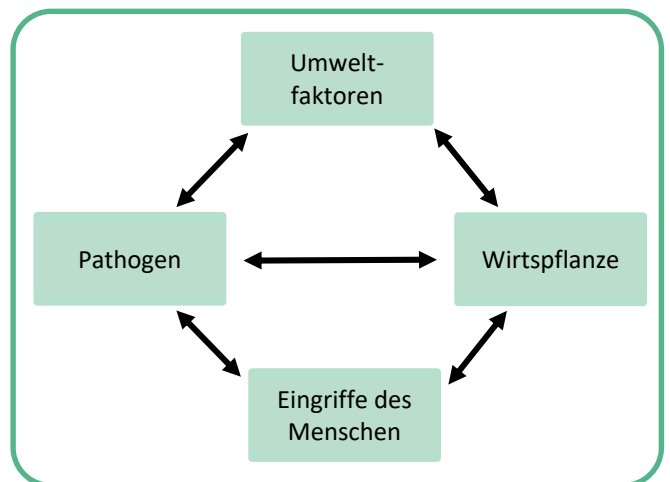


Abb. 1: Das Krankheitsviereck als beschreibendes Modell der Pflanzen-Epidemiologie.

Die Erforschung der Moleküliinteraktionen zwischen Pflanzen und Pathogenen kann dabei helfen, resistere Arten zu züchten. Aber auch Maßnahmen wie die Quarantäne, die wir aus unserem aktuellen Alltag in Zeiten von Covid-19 kennen, ist im Pflanzenreich ein wichtiges Mittel, um die Verbreitung und schnelle Anpassung von Pathogenen einzudämmen.

- 1 Beschreibe in eigenen Worten, was man unter dem Begriff Pflanzenpathogen versteht und worin die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu Krankheiten beim Menschen liegen.
- 2 Recherchiere, warum es in Irland in den Jahren 1845 bis 1849 zu einer großen Hungersnot ("The Great Famine") kam und wie diese das Leben bis heute geprägt hat. Stelle mithilfe des Krankheitsvierecks in Abb. 1 dar, wie es zu diesem Phänomen kommen konnte.
- 3 Wagen wir einen Blick in die Zukunft. Formuliere mindestens drei politische Maßnahmen, welche unsere Gesellschaft vor schweren Epidemien durch Pflanzenpathogene schützen können.

## Lockdown im Mittelalter: Der schwarze Tod

Mitte des 14. Jahrhunderts wurden die Menschen in Europa plötzlich von einer seltsamen Krankheit heimgesucht: Sie bekamen Fieber, Beulen am ganzen Körper, und kurz darauf starben sie. Die Pest war ausgebrochen. Die Pest ist eine sogenannte *Zoonose*, also eine vom Tier zum Menschen und umgekehrt übertragbare Krankheit. Den primären Wirt des Pesterreger *Yersinia pestis*, ein stäbchenförmiges Bakterium, bilden wilde Nagetiere. Blutsaugende Parasiten, wie Flöhe, können die Erreger bei der Blutmahlzeit an infizierten Tieren aufnehmen und durch einen Biss – quasi „versehentlich“ – auf den Menschen übertragen. Am Infektionsort kommt es zum Primäreffekt, einer Bildung von Bläschen oder Pusteln. Über die Lymphbahn gelangen die Erreger in die Lymphknoten, welche anschwellen und so die typischen Pestbeulen bilden (Beulenpest). Dort werden sie von weißen Blutzellen phagozytiert und vermehren sich daraufhin innerhalb dieser Zellen. Die Lymphknoten schwellen an, bis die Bakterien ausbrechen und den Körper überschwemmen. Bei der Vermehrung produzieren sie ein giftiges Toxin, welches das Gewebe zersetzt. Die Pest kann auch auf die Lunge übergehen (Lungenpest). Durch Tröpfcheninfektion kann die Pest dann leicht von Menschen zu Menschen übertragen werden.

Da die hygienischen Zustände im Mittelalter sehr schlecht waren und sowohl Flöhe als auch Ratten im Stadtleben zum Alltag gehörten, konnte sich die Pest leicht verbreiten. Sie wurde zur Pandemie – und zu einer der größten Naturkatastrophen der Menschheit: In den großen Handelsstädten wie Venedig, die direkt mit Asien, dem Ursprungsgebiet des Erregers, Handel betrieben, starben 60% der Bevölkerung. In Europa waren es insgesamt wohl um die 25 Millionen Menschen, etwa 30-50% der damaligen Bevölkerung Europas. Die Pest ist heutzutage gut mit Antibiotika behandelbar, muss dazu aber frühzeitig erkannt werden. Gerade in Ländern mit schlechten hygienischen Bedingungen und unzureichender medizinischer Versorgung kann die Pest noch vereinzelt ausbrechen.

### Neue Erkenntnisse durch alte Genome

Erst in den vergangenen Jahren konnten Studien wissenschaftlich nachweisen, dass tatsächlich der Pesterreger für den schwarzen Tod im 14. Jahrhundert verantwortlich war. Forschende auf dem Gebiet der *Archäogenetik* untersuchen menschliche Überreste aus archäologischen Fundorten und schlagen damit eine Brücke zwischen Geschichts- und Naturwissenschaften. Für die Proben wird Knochenpulver verwendet. Da die Proben nur geringe DNA-Mengen enthalten, ist die Gefahr einer Verunreinigung sehr hoch.

Daher müssen Proben im Reinraum bearbeitet werden. Die aufbereitete DNA wird dann in einem Sequenzierlabor ausgelesen. Meistens sind die Fragmente sehr kurz, sie haben im Schnitt nur circa 100 Basenpaare (ein Chromosom hat im Vergleich bis zu 200 Millionen Basenpaare). Die einzelnen DNA-Fragmente werden am Computer wieder zusammengesetzt. So kann man ein Genom einer Person, eines Tieres oder eines Krankheitserregers aus der Vergangenheit rekonstruieren.



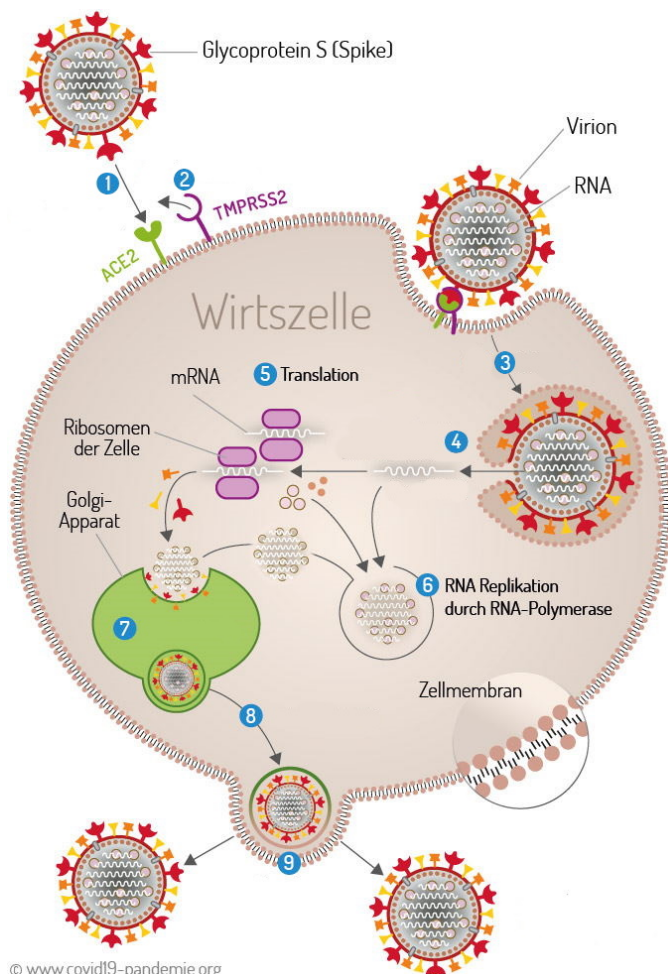
Abb. 1: Probennahme von *aDNA* im Reinraum (Quelle: [www.ikmb.uni-kiel.de](http://www.ikmb.uni-kiel.de))

Auf der Basis von winzigen Proben dieser „alten“ DNA (*ancient DNA*, kurz *aDNA*) ist es möglich, detaillierte Informationen über genetische Beziehungen, geographische Ursprünge, Selektionsprozesse oder genetische Strukturen von historischen und prähistorischen Organismen zu gewinnen. „Besonders spannend ist, dass wir im Vergleich zu Laborexperimenten viel längere Zeiträume anschauen können. Zudem spielen bei den alten Proben moderne Medikamente, die einen anderen evolutionären Druck ausüben, keine Rolle“, so Prof. Dr. Ben Krause-Kyora, Archäogenetiker an der CAU Kiel. Mithilfe der Analyse von Knochen kann die moderne Forschung eine Art Fossiliengeschichte der Krankheitserreger erstellen, welche auch dabei helfen kann, aktuelle Erreger besser zu verstehen und zu bekämpfen.

- 1 Skizziere die Übertragungswege des Pestbakteriums in einer Infografik mit Pfeilen.
- 2 Vergleiche die Pest-Pandemie aus dem 14. Jahrhundert und die aktuelle Covid-19-Pandemie in einer Tabelle unter folgenden Aspekten: Erreger, Infektionskette, Symptome, Todesrate, Schutzkleidung und ergriffene Schutzmaßnahmen.
- 3 Die Europäer des Mittelalters deuteten den „Schwarzen Tod“ als Strafe Gottes. Diskutiert, wie es zu solchen Erklärungsansätzen kommen konnte und vergleiche es mit gesellschaftlichen Reaktionen auf die Covid-19-Pandemie.

## Viren – Erfolgsmodelle der Evolution

Ob Erkältungen, Durchfallerkrankungen oder Grippe – wir kennen Viren als Krankheitserreger neben Bakterien, Einzellern oder sonstigen Parasiten. Doch etwas ist anders: Sie gehören nicht zu den Lebewesen. Viren bestehen nicht aus Zellen, sondern aus frei gewordener Nukleinsäure, umgeben von einer Hülle. Sie besitzen keinen Stoffwechsel und können sich nur mit Hilfe anderer Zellen vermehren. Das virale Erbgut muss dafür in lebende Wirtszellen gelangen (Abb. 1). Oft weist das Virus dafür auf seiner Oberfläche Proteine auf, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zu Proteinen auf der Oberfläche der Wirtszelle passen. Manche Viren injizieren ihr genetisches Material direkt, andere schleusen es über Endozytose oder durch Verschmelzen mit der Zellmembran ein. Die Wirtszelle wird nach dem Einschleusen umfunktioniert und produziert massenhaft neue Viren. Bei deren Freisetzung wird die Wirtszelle häufig zerstört. Im Laufe der Vermehrung verändert sich die virale DNA oft minimal. Im Unterschied zu Tieren und Pflanzen dauern solche Veränderungen nicht Tausende von Jahren, sondern oft nur einige Wochen.



© www.covid19-pandemie.org

Abb. 1: Vermehrungszyklus von SARS-CoV-2.

Biologisch gesehen sind Viren jedoch mehr als lästige Krankheitserreger. Dank neuer Methoden wie der genetischen Erfassung des Mikrobioms des Menschen und der Sequenzierung des menschlichen Genoms wissen wir, dass das menschliche Erbgut zu einem erheblichen Teil aus viralen Elementen besteht. Forschende untersuchen Viren daher mittlerweile aus einer koevolutiven, fast symbiontischen Perspektive.

**SARS-CoV-2 – der Virus, über den alle sprechen**  
 Covid-19 (Corona Virus Disease 2019) ist eine Lungenerkrankung, die durch ein Coronavirus mit dem Namen SARS-CoV-2 verursacht wird. Coronaviren sind benannt nach ihrem charakteristischen, kranzförmigen Aussehen (lat. corona: Kranz, Krone). Sie gehören zu den RNA-Viren. Ihr RNA-Genom gilt mit einer Größe zwischen 26 und 32 Kilobasenpaaren als größtes Genom aller bekannten RNA-Viren. Die Viren selbst sind zwischen 120 und 160 nm groß und besitzen in ihrer Hülle eingelagerte Membranproteine. Das große S-Protein bildet keulenförmige, nach außen ragende „Spikes“. Diese sind entscheidend für die Bindung des jeweiligen Coronavirus an spezifische Wirtszellen. Coronaviren können sowohl Tiere als auch Menschen infizieren. Forschende gehen aktuell davon aus, dass SARS-CoV-2 ursprünglich bei Fledermäusen auftauchte und eine mutierte Variante über bislang noch unbekannte weitere Träger etwa Mitte November 2019 erstmals auf Menschen übertragen wurde. Am 31. Dezember 2019 wurde der Ausbruch einer neuen Lungenerkrankung mit noch unbekannter Ursache in Wuhan in China bestätigt. Im Januar 2020 entwickelte sich die Krankheit zur Epidemie in China. Außerhalb Asiens gab es die ersten Meldungen erstmals am 23. Januar 2020 in den USA. Im März 2020 gab es die meisten Infektionsfälle in China, Italien, Spanien, im Iran, in Deutschland, Frankreich und den USA. Am 11. März 2020 erklärte die WHO die bisherige Epidemie offiziell zu einer weltweiten Pandemie.

- 1 Ordne den unbeschrifteten Zahlen in Abb. 1 die jeweiligen Begriffe zu: Zusammenbau, Ausschleusung, Anheften, Freisetzung, Uncoating, Aktivierung, Eindringen.
- 2 Skizziere einen Zeitstrahl des Verlaufs der Covid-19-Pandemie basierend auf den Informationen aus dem Text. Recherchiere weitere wichtige Ereignisse zum Pandemieverlauf im Internet und ergänze den Zeitstrahl.
- 3 Ein wichtiger Faktor, der Viren gefährlich macht, ist ihre hohe Mutationsrate. Informiere dich über Mutationen von Coronaviren, z.B. hier: [www.zdf.de/nachrichten/panorama/coronavirus-mutation-faktencheck-100.html](http://www.zdf.de/nachrichten/panorama/coronavirus-mutation-faktencheck-100.html)