mat

MATILDE

TEMA

COVID 19

NYHEDSBREV FOR DANSK MATEMATISK FORENING
NR 56 SEPTEMBER 2020

- mat 56.indd 1 28/09/2020 13.38

Steen Thorbjørnsen
steenth@math.au.dk
DMF Formand
Institut for Matematiske Fag Århus Universitet

Matematik i en Corona-tid

Da vi for snart otte måneder siden (i skrivende stund) skålede det nye år ind, var der næppe mange, der forestillede sig, at det sporadisk omtalte virusudbrud i Kina skulle få så gennemgribende og verdensomspændende konsekvenser, som det siden har vist sig. Ikke siden anden verdenskrig har den danske befolkning måttet underlægge sig så vidtrækkende restriktioner i vores adfærd og daglige virke, som nedlukningen i marts pålagde os. En lang række nationale og internationale begivenheder er blevet aflyst eller udskudt, og indenfor vores fag er bl.a. den 28. nordiske kongres og den 8. europæiske kongres for matematikere begge blevet udsat til 2021. På nationalt plan er samme skæbne overgået en række matematik-arrangementer planlagt i Danmark – herunder flere DMF-arrangementer så som årsmødet og fejring af May 12.

For de mange af DMF's medlemmer, der er beskæftiget i uddannelsessektoren, indebar nedlukningen af skoler, gymnasier og videregående uddannelsesinstitutioner, at vi i løbet af ganske få dage måtte totalomlægge vores undervisning til diverse online-formater – for manges vedkommende uden at have særligt indgående kendskab til eller erfaring med den form for undervisning. Omlægningen til digitale undervisningsformer har selvsagt krævet ekstraordinært meget tid og energi af underviserne, men det er også mit klare indtryk, at det i nærmest overraskende høj grad er lykkedes (i hvert fald indenfor vores fag) at levere så god undervisning, at skoleår og semestre har kunnet gennemføres af elever og studerende med et fuldt tilfredsstillende udbytte (omstændighederne taget i betragtning). Og undervejs har vi (måske nok på den hårde måde) tillært os en lang række metoder, som vi også på længere sigt, når pandemien er overstået, kan benytte til at undervise, vejlede, holde møder eller deltage i foredrag og konferencer – alt sammen fra vores kontor eller dagligstue. Udover en masse nyopdagede praktiske muligheder vil disse erfaringer givetvis også kunne spare kloden for en del klimabelastende transport i fremtiden. På den anden side må man samtidig glæde sig over, at selvom langt de fleste tilbagemeldinger fra elever og studerende om de nødtvungne digitale undervisningsformer er overvejende positive, så udtrykker de samme elever og studerende, at online-undervisningen trods alt

Matilde – Nyhedsbrev for Dansk Matematisk Forening - medlem af European Mathematical Society
Nummer 56 – september 2020. Redaktion: Dorte Olesen, DTU, Poul Hjorth, DTU (ansvh.)
Adresse: MATILDE, Institut for Matematik,DTU, Bygning 303-B, 2800 Kgs. Lyngby
e-post: matilde@mathematics.dk, URL: www.matilde.mathematics.dk
Grafisk: Røde Hane, ISSN: 1399-5901, Matilde udkommer 2 gange om året.

- mat 56.indd 2 28/09/2020 13.38

ikke står mål med sædvanlig klasse- og/eller auditorie undervisning. Udover fællesskab og sociale relationer, som mange af vores elever og studerende tydeligvis har mærket savnet af, så går der tilsyneladende også decideret læring tabt, når det fysiske nærvær erstattes af en satellitforbindelse. Frygten for, at en af vores vigtigste arbejdsopgaver på sigt kan overtages af en videoserver-operatør, turde således kunne afblæses, men i samme åndedrag er der da al mulig grund til at inddrage alle de digitale færdigheder og muligheder, som vi af nød har tilegnet os de seneste måneder, også når vi i fuldt omfang kan vende tilbage til klasselokaler og auditorier.

Selvom vi måske nok, når vi gør os umage, kan opregne positive konsekvenser af Corona-pandemien, så er det naturligvis altafgørende for såvel det enkelte individ som for hele verdenssamfundet, at vi hurtigst muligt kommer i gennem denne krise, og at vi indtil da formår at minimere antallet af smittede og syge. Og i den sammenhæng har vores fag i gennem de seneste måneder på næsten overraskende direkte vis demonstreret sin store anvendelighed. Lige fra starten af nedlukningen har der i medierne været fokus på "den matematiske model", som Statens Serum Institut benytter til at udarbejde prognoser for smittekurver og smittetryk m.m. Andre matematiske metoder er blevet benyttet til at vurdere effekten af forskellige befolkningsmæssige tiltag (eller manglen på samme) i forhold til at bekæmpe virus. Man kan yderligere nævne, at fase 1-til-3 testene af potentielle Covid-19-vacciner naturligvis bliver analyseret gennem veldokumenterede matematisk-statistiske metoder. I forlængelse af denne revitalisering af den brede befolknings bevidsthed om matematiks store anvendelighed kan vi også med tilfredshed konstatere, at matematikere og statistikere bliver inddraget i udvalg og ekspertgrupper indenfor smitte-bekæmpelse både nationalt og internationalt. Som fagfolk er vi naturligt nysgerrige efter mere detaljeret viden om de konkrete matematiske metoder og modeller, der benyttes i smittebekæmpelsen, og jeg kan i den henseende med stor entusiasme opfordre læserne til at fordybe sig nærmere i de kommende sider. Temaet for dette nummer af Matilde er således netop centreret omkring anvendelser af matematik i Corona-bekæmpelsen, og det omfatter bidrag fra nogle af landets fremmeste eksperter indenfor emnet. I DMF-bestyrelsen vil vi overveje mulighederne for at videreføre dette yderst aktuelle tema i et 1-dags seminar i løbet af efteråret (til dels som en slags erstatning for det aflyste årsmøde). Det er næsten unødvendigt at sige, at seminaret meget vel kan tænkes at blive afholdt online. God læselyst!

Indhold:

Formandens Klumme 2
Bernhelm Booß-Bavnbek & Klaus Krickeberg
Dynamik og kontrol af Covid-19 4
DTU 20
AAU 24
RUC 26

- mat 56.indd 3 28/09/2020 13.38

Dynamik og kon

af Bernhelm Booß-Bavnbek (Roskilde, Danmark) og KlausKrickeberg (Manglieu, Frankrig, og Bielefeld, Tyskland)[1]

Da Covid-19-pandemien ikke er ovre, kan det se ud til at være for tidligt at drage konklusioner. Det kan på den anden side netop være tiden til at rekapitulere nogle ting som vi som matematikere burde have lært og være opfordret til at anvende nu. Så vi spørger: hvorfor er dynamikken og kontrollen af Covid-19 af største interesse for matematikere, og hvorfor er der et presserende behov for matematikere i kontrollen af pandemien?

Vi skal først præsentere vores kommentarer i en bottom-up-tilgang, dvs. følge begivenhederne fra deres begyndelse, som de udviklede sig over tid. Disse begivenheder forløb forskelligt i forskellige lande, og hovedformålet med denne første del er at *sammenligne* disse forløb i et par udvalgte lande med hinanden.

Der er ligeledes nogle generelle træk, som vi præsenterer separat, som vi har for sædvane at gøre i matematik. De

1 Artiklen er en dansk oversættelse af et bidrag skrevet af BBB og KK på foranledning af "Newsletter of the European Mathematical Society (EMS)" og er udkommet der i hæfte 117 (september 2020), s. 29-37. Forfatterne og redaktionen takker Jens Høyrup og Anders Madsen (begge RUC) for velvillig og meget hjælpsom diskussion af valg af nogle formuleringer.

Klaus Krickeberg (krik@ideenwelt.de):

Født i 1929, studerede matematik fra 1946 til 1951 ved Humboldt-Universitetet i Berlin. Professor ved flere universiteter i Europa og udenfor; forskning, undervisning og praktisk arbejde først i matematik og derefter inden for epidemiologi og folkesundhed. Meget af dette blev gjort i udviklingslande. Pensioneret siden 1998.

To matematikere

- mat 56.indd 4 28/09/2020 13.38

ntrol af Covid-19

Bernhelm Booß-Bavnbek
(booss@ruc.dk):

Født i 1941, studerede matematik fra 1960 til 1965 ved Bonn Universitet. Forskning, undervisning og praktisk arbejde først inden for økonometri og operationsanalyse og derefter i geometrisk analyse og om membranprocesser inden for cellefysiologi. Tilknyttet Roskilde Universitet siden 1977.-

inkluderer historien om visse epidemier, der har påvirket menneskers adfærd i mange lande, og nogle grundlæggende matematiske værktøjer. Derudover er der et fælles forhold, som en af de nuværende forfattere (KK) har defineret den 12. marts 2020 i en e-mail til en tysk sundhedsmyndighed:

> *Udvidelsen og udviklingen af Covid-19 i forskellige lande og regioner afspejler deres sundhedssystemers tilstand. Dette var for eksempel allerede meget åbenlyst i tilfældet Ebola.*

Folkesundhedskomponenten af sundhedssystemet spiller faktisk en afgørende rolle.

Den anden del af artiklen er ikke "landorienteret" men "problemorienteret". Fra et givet problem går vi "top-down" til dets løsninger og deres anvendelser i konkrete situationer. Vi har organiseret denne del efter de matematiske metoder der spiller en rolle i deres løsning. Som et eksempel, hvor der er behov for specielt meget matematik, kan nævnes: at udvikle en vaccine og en strategi for at anvende den uden at opgive grundlæggende etiske principper.

es kommentarer

- mat 56.indd 5 28/09/2020 13.38

Bottom-up

1. Forhistorie

I det følgende kan den velvillige læser hvor det måtte være påkrævet konsultere bogen [KPP] for de grundlæggende begreber inden for epidemiologi.

Demografi som et matematisk fagområde blev allerede udviklet langt ud over den elementære begyndelse for århundreder siden. I lang tid forblev det det eneste matematiske værktøj i studiet af udviklingen af infektionssygdomme. Her er et berømt tidligt eksempel. I Kina, Indien og Europa forsøgte man at give immunitet mod kopper ved at påføre enkeltpersoner en let infektion, så de kunne få en mild form for sygdommen og blive immune bagefter. Nogle døde ved denne procedure, men i 1766 viste den schweiziske matematiker Daniel Bernoulli med demografisk tilgang, at proceduren ville øge den forventede levetid, hvis den blev anvendt til alle [DI1]. I dag foretages der en omfattende evaluering af omkostningseffektiviteten af en folkesundhedsforanstaltning; det er baseret på metoder fra matematisk økonomi.

Det 19. århundrede bevidnede opdagelsen af mikroorganismer som frembringere af mange sygdomme og undersøgelsen af dem ved hovedsagelig mikrobiologiske metoder. De matematiske værktøjer til at følge en epidemi forblev stort set demografiske langt ind i det 20. århundrede. Et par læger foreslog, at enhver epidemi slutter, fordi der til sidst ikke er nok mennesker tilbage til at blive inficeret, hvilket er en naiv forgænger for det matematiske-epidemiologiske begreb flokimmunitet (se Afsnit 8). Ikke desto mindre diskuterer selv den ypperlige litteratur om influenzapandemien fra 1918-19, fejlbenævnt "den spanske syge", kun to mulige måder for dens afslutning: bedre klinisk behandling og mutationer af patogenet.

Set fra et virologisk synspunkt var den spanske syge en ekstrem form for den såkaldte sæsonbestemte influenza. Virussen, der forårsager denne kan tilhøre én af en lang række varianter, hvis slægter betegnes A, B, C eller D, og hvor nogle af disse inkluderer flere arter. A er den mest alvorlige; den har undertyper $A(H_xN_y)$, $x = 1, ..., 18$ og $y = 1, ..., 11$, hvor x og y repræsenterer proteiner på overfladen af virussen. Strategien for at kontrollere den "normale" sæsonbestemte influenzaepidemi er almindelig kendt, selv blandt lægfolk: identificer virusstammen i efteråret, udvikle en så hurtigt som muligt og vaccinere mennesker, der menes at tilhøre risikogrupper. Ikke desto mindre kan antallet af infektioner og dødsfald som følge af en sæsonbetonet influenza være lige så høj som dem, der er beskrevet af nogle af de pandemier, der skal beskrives nu.

Den spanske syge skyldtes $A(H_1N_1)$. Billeder fra den tid viser mennesker iført masker, der lignede dem, der blev brugt nu. I årene 1957-58 forekom en anden "afvigelse" fra sæsonbetonet influenza, kaldet den asiatiske influenza og forårsaget af $A(H_2N_2)$. Det startede i Kina og blev derefter en pandemi, der gik fra nabostater gennem Storbritannien og USA. Det skønnede antal tilfælde svinger omkring 500 mil-

- mat 56.indd 6 28/09/2020 13.38

lioner, og antallet af dødsfald omkring 3 millioner. Begyndelsen lignede meget hvad der skete omkring den spanske syge, men mod slutningen blev der udviklet en vaccine, en forløber for dem, der nu anvendes rutinemæssigt mod sæsoninfluenzaen.

Hong Kong influenzaen fra 1968-69, genereret af virussen $A(H_3N_2)$, havde lignende egenskaber og vil ikke blive beskrevet yderligere.

Parallelt med at disse og andre epidemier kommer ind i scenen, og til dels motiveret af dem, opstod egentligt nye matematiske værktøjer til folkesundhedsfaglig brug i den første del af det 20. århundrede, med nogle få undersøgelser fra slutningen af det 19. århundrede som forløbere. De var af to typer. Det første værktøj blev kaldt en "statistisk-matematisk model". Det studerer virkningen af faktorer, også kaldet determinanter, på menneskers helbred. Sådanne faktorer kan for eksempel være mangel på hygiejne eller et forurenet miljø. En faktor kan også være en forebyggende eller helbredende behandling ved henholdsvis en immunisering eller et lægemiddel; i dette tilfælde er hovedformålet med en undersøgelse at estimere effektiviteten af behandlingen. Prøveudtagningsplaner er statistisk-matematiske modeller af en anden, men beslægtet art. De danner grundlaget for stikprøveundersøgelser, der også bliver foretaget i overflod i forbindelse med Covid-19, og er ikke altid særlig oplysende.

Det andet værktøj kaldes "matematisk modellering af udviklingen af en epidemi", eller kort "matematisk modellering". Der er to slags. Først kan man sigte mod epidemikurven, som er det samlede antal tilfælde op til et øjeblik t som funktion af t . I dette tilfælde tjener matematisk modellering til at estimere eller forudsige denne kurve under forskellige antagelser angående infektionssandsynligheden hos personer der udsættes for smitte. Tidlige forgængere præsenteres i [FIN], se Figur 1; spørgsmålet om infektionssandsynligheden forbliver konstant eller mindskes spillede allerede dér en rolle. Raffinerede versioner bruges stadig, især i forbindelse med Covid-19 (Afsnit 7).

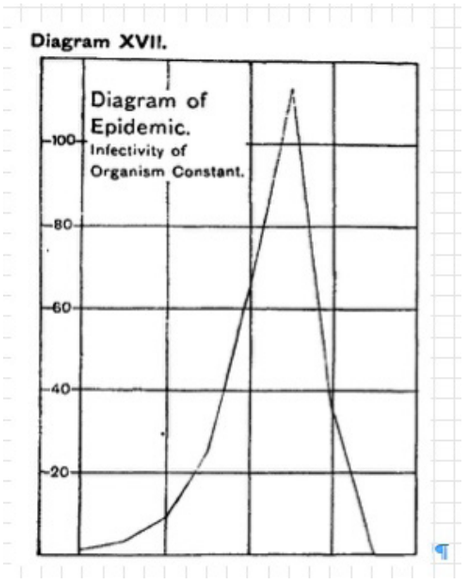


Fig. 1 *Tidlig numerisk simulering af en epidemisk kurve af J. Brownlee, 1907, omtalt i [FIN]*

For det andet kan man bygge såkaldte kompartmentmodeller (Afsnit 8). Den første til mæslinger blev udgivet i 1889 af P.D. En'ko; se [DI2]. Omkring år 1900 dukkede kompartmentmodeller til malaria op. Derefter blev der i 1920erne defineret nye modeller for spredning af mæslinger i lukkede befolkninger. De blev meget indflydelsesrige, fordi de allerede viste mange grundlæggende træk, som dukkede op senere i matematiske modeller for epidemier i andre og mere komplekse omgivelser.

Sådanne værktøjer fandt mange anvendelser. Matematisk behandling af store epidemier var ikke længere kun et spørgsmål om demografi, skønt det fortsat var det vigtigste redskab til at estimere antallet af tilfælde og dødsfald. Der blev anvendt statistisk-matematiske modeller til at estimere effektiviteten af antivirale lægemidler, for eksempel mod HIV-infektioner, og effektiviteten af forskellige immuniseringer inklusive dem mod influenzafor-

- mat 56.indd 7 28/09/2020 13.38

Den spanske syge skyldtes A(H_1N_1). Billeder fra den tid viser mennesker iført masker, der lignede dem, der blev brugt nu.

mer. Matematisk modellering af epidemier blev brugt i planlægning af strategier til udryddelse af kopper, poliomyelitis, mæslinger og måske andre sygdomme. De første artikler om modellering af influenzaepidemier fremkom i den videnskabelige litteratur. Planlægning af en vaccinationsstrategi involverer både statistisk-matematiske og matematiske modeller [HAl].

Disse veje til fremskridt kan have skabt en generel følelse af succes i håndteringen af epidemier. I den efterfølgende periode fra 2002 til 2019 opstod der et par begivenheder, der fremkaldte minder fra tidligere pandemier og undergravede en sådan tro.

2. Uventede begivenheder 2002-2018

I november 2002 brød den første SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) -epidemi ud. Det var en zoonose (en sygdom sprunget fra dyr til menneske) fremkaldt af virusset SARS-CoV-1, en stamme af arten SARS-CoV. Den blev først identificeret i Kina og spredte sig aldrig meget ud over de omkringliggende lande og Canada. I juli 2003 blev det erklæret udryddet efter at have forårsaget 8.096 tilfælde og 774 dødsfald.

På samme måde førte Middle East Respiratory Syndrome (MERS), forårsaget af koronavirussen MERS-CoV til omkring 2.500 tilfælde og 870 dødsfald mellem 2012 og 2020. Det var i det væsentlige koncentreret om Saudi-Arabien og i mindre grad på Sydkorea, med de fleste infektioner sket omkring årene 2014 til 2015. Da det er en zonoose, der stort set bæres af kameler, kaldes det også kamelinfluenza.

Desuden blev verden ramt af en pandemisk influenza, der i flere henseender lignede den spanske syge. Dens patogen var en ny stamme kaldet A(H_1N_1)09 af H_1N_1 influenzavirus. Dens oprindelse er omdiskuteret; en sandsynlig hypotese siger, at denne svinebårne zoonose inficerede et menneske

- mat 56.indd 8 28/09/2020 13.38

på en mexicansk svinebrug omkring januar 2009. Den blev derfor kaldt svineinfluenza eller mexicansk influenza. Den spredte sig fra Nordamerika til hele verden og blev erklæret "uddød" i august 2010. Skøn over antallet af infektioner og dødsfald varierer voldsomt, men der var tilsyneladende flere tilfælde og færre dødsfald end af den spanske influenza. Beskyldninger mod WHO blev rejst om organisationens håndtering af vacciner mod svineinfluenzaen.

Endelig dukkede en anden zoonotisk influenza op, populært kaldet fugleinfluenza og i videnskabeligt sprog Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI). Den hovedsagelige patogen var et A(H_5N_1) influenza virus. Den havde været kendt længe, men dens udbredelse kulminerede i årene 2013-2017. Hvorvidt der eksisterede en luftbåren transmission fra fjerkræ til mennesker, var et varmt omdiskuteret spørgsmål med åbenlyse økonomiske konsekvenser. Fugleinfluenzaen spredte sig bredt over hele verden, men antallet af kendte menneskelige tilfælde forblev lille, lidt over 70.

Ud over forskellige former for influenza og epidemier, der er genereret af koronavirusser SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 eller MERS-CoV, forekom der i perioden andre epidemier. Det er lærerigt at sammenligne dem med de netop nævnte og derudover anvende matematiske målestokke. Vi vil begrænse os til Ebolaepidemier. Det største udbrud kom med den vestafrikanske Ebola-virusepidemi fra 2013 til 2016, som forårsagede 28.646 tilfælde og 11.323 dødsfald. Der er en grundlæggende forskel i udviklingen af et tilfælde af influenza eller SARS-CoV-1 eller SARS-CoV-2 på den ene side og af et Ebola-tilfælde på den anden, hvilket fører til en grundlæggende forskel i deres matematiske modellering (sektioner 4 og 8). En bærer af en influenza- eller koronavirus kan overføre den til andre personer længe inden de første symptomer vises, det vil sige godt inden udgangen af inkubationsperioden. Et individ, der er inficeret af Ebola, vil kun blive infektiøst omkring slutningen af inkubationsperioden. Den pågældende kan derefter straks isoleres sammen med sine seneste kontakter for at undgå yderligere udvidelse af infektionen, forudsat at der findes et sundhedsvæsen i nærheden der kan gøre det. Derfor spredte Ebola sig ikke til lande, der har et tilstrækkeligt tæt primært sundhedsvæsen, men det forårsagede meget lidelse i lande, der ikke har det. WHOs strategi for at kontrollere epidemien var forkert. Den insisterede på medicin og søgningen efter en vaccine (som først blev tilgængelig i december 2019) men forsømte den primære sundhedsvæsen. Til det aktuelle formål ville det endda have været mest nyttigt hurtigt at uddanne landsbyhelsearbejdere og "barfodslæger", som det var blevet gjort for årtier siden.

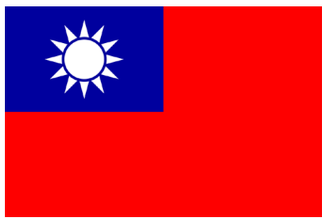
3. Ser på nogle lande

Kun meget få lande drog fordel af erfaringerne og varslerne fra disse 18 år til at forberede sig i god tid til et muligt og sandsynligt nyt udbrud af en epidemi. Nogle øvrige lande tog kun passende forholdsregler ved de første tegn på Covid-19, og mange begyndte at planlægge, da epidemien næsten var nået til tops.

Vi skitserer nogle eksempler. For enkelhedens skyld beskriver vi i alle tilfælde resultatet af landets strategi ved at angive dets kumulerede antal bekræftede tilfælde og dødsfald omkring 1. juni 2020. Med hensyn til pålideligheden af disse data se Sektioner 5 og 6.

Vi begynder med dem, der havde planlagt tidligt.

Taiwan: Allerede i 2004, året efter SARS-epidemiens udbrud, oprettede regeringen National Health Command Center (NHCC), som skulle forberede landet på en mulig ny epidemi. Fra 2017 ledede det af den afholdte sundhedsminister Chen Shih-chung, der havde studeret til tandlæge ved Taipei Medical College. Taiwans vicepræsident fra 2016 til 2020, Chen Chien-jen, havde været sundhedsminister fra 2003 til 2005 efter at have studeret human genetik, folkesundhed[2] og epidemiologi ved National Taiwan University og Johns Hopkins University i USA, efterfulgt af forskning. Således blev beslutninger om kontrol med Covid-19 truffet af politikere, der er kompetente inden for sundhedsspørgsmål, herunder folkesundhed.



Taiwan har 23 millioner indbyggere, og mange af dem rejste fra og til Kina. Fra den 31. december 2019, da WHO blev underrettet om epidemien i Wuhan, blev alle indgående fly derfra kontrolleret

2 Ordet "folkesundhed" betyder netop "befolkningens sundhed" eller "befolkningens sundhedstilstand", men bruges også på dansk for "public health", der jo (som kort udtryk for "public health system") står for "det offentlige sundhedssystem" eller (da det jo godt kan involvere private aktører) "sundhedssystemet".

- mat 56.indd 9 28/09/2020 13.38

efterfulgt af kontrol med passagerer, der ankom fra hvor som helst. Der blev produceret en "Handlingstabel" i perioden 20. januar til 24. februar 2020, hvor der blev nævnt 124 foranstaltninger, der skal træffes. Offentligheden opnåede dagligt reviderede klare oplysninger på alle eksisterende medier. "Kontaktsporing", som betyder gentagen opfølgning af symptomatiske personer, af bekræftede tilfælde og af alle deres kontakter, blev hurtigt oprettet på grundlag af det elektroniske sygesikringskort, som alle har. De anvendte virologiske PCR-test (Afsnit 4) var allerede tilgængelige og karantænerne var velorganiserede. I slutningen af januar blev regler om brug af masker udarbejdet; der eksisterede allerede en tilstrækkelig forsyning.

Som et resultat blev der fundet 442 bekræftede tilfælde, og der blev registreret 7 dødsfald indtil 1. juni.

Vietnam: Den vietnamesiske strategi ligner den taiwanesiske strategi i næsten alle aspekter med undtagelse af kontaktsporing. Der var et styringsudvalg til behandling af nye epidemier inden for sundhedsministeriet. Det gennemførte sin plan lige efter 23. januar, da de første inficerede personer ankom til vietnamesiske lufthavne, blandt dem en vietnameser, der vendte tilbage fra Storbritannien. Alle skoler blev lukket den 25. januar, og siden 1. februar skal alle, der rejser til Vietnam, tilbringe to uger i karantæne.

Andre forholdsregler blev indført eller lettet i overensstemmelse med udviklingen af epidemien, for eksempel begrænset indeslutning eller brug af masker. Sundhedsministeriet udsendte regelmæssige, præcise og klare oplysninger til hele befolkningen over alle tilgængelige medier inklusive smartphones. Derudover er der et personaliseret informationssystem af såkaldte "Survival Guides" givet til alle. Hver Overlevelsesvejleder definerer tre kategorier af personer: F0: et bekræftet tilfælde; F1: mistænkes for at være inficeret eller have haft kontakt med en inficeret person; F2: har haft kontakt med en person i F1. Hver person forventes at finde den kategori, den pågældende tilhører. Overlevelsesguiden giver derefter trykte oplysninger om, hvad hun eller han skal gøre som en funktion af hendes eller hans kategori, for eksempel for at underkaste sig en test. Kun PCR-test bruges.

I modsætning til Taiwan bruger kontaktsporing ikke elektroniske værktøjer. Det gøres af befolkningen selv, hjulpet af Overlevelsesguiderne sammen med et stort antal veluddannede medlemmer af sundhedsvæsenet, f.eks. universitetsundervisere.

- mat 56.indd 10 28/09/2020 13.38

Ved udgangen af 2019 havde Vietnam 98.257.747 indbyggere. Den 1. juni var der 328 bekræftede sager og 0 dødsfald. Disse data kommer fra en stærk demografisk afdeling af "Den Generelle Statistiske Styrelse" og på flere sundhedsinformationssystemer [KKR] og kan næppe bestrides.

Den foregående skitse af kontrolforanstaltninger i Taiwan og Vietnam har vist os de tre hovedkomponenter på deres epidemiologiske side: kontaktsporing; nedlukning, det vil sige fysisk eller social afstandsopretholdelse i vid forstand, herunder karantæne og grænsekontrol; og maskebæring. Vi kan kalde dette en "overvågnings-inddæmnings-strategi". Derudover er der den medicinsk-kliniske side, fra primært sundhedsvæsen – såsom praktiserende læger – til store hospitaler. Dets tilstand er afgørende for antallet af dødsfald forårsaget af virussen SARS-CoV-2.

I modsætning til Taiwan og Vietnam ser det ud til, at alle andre lande i verden var uforberedte i slutningen af december 2019. Et par af dem traf forholdsvis systematiske og strenge foranstaltninger, der dækkede hele befolkningen, så snart de første tilfælde havde vist sig. For en hurtig oversigt se en grafik fra *Financial Times* [FIT]. Denne viser for 16 udvalgte lande det anslåede antal infektioner på lock-down dag og overdødeligheden (figuren er nærmere omtalt nedenunder i Afsnit 5). Det var for eksempel tilfældet for **Kina** i slutningen af januar 2020, for **Slovakiet** og **Grækenland** på 27. og 28. februar, for **Østrig** den 10. marts og for **Danmark** den 12. marts. En alternativ dansk strategi, der er baseret på streng kontaktsporing og karantæne, blev ikke implementeret, men den blev dog argumenteret for i [SIA].

Med hensyn til resultaterne er den turbulente udvikling i Kina velkendt. I Danmark, med en befolkning på 5,806 millioner, var omkring 12.000 tilfælde blevet bekræftet og 593 dødsfald registreret, og de tilsvarende tal for Østrig er 8,86 millioner indbyggere, 16.979 tilfælde og 672 dødsfald.

Konfrontationen af Slovakiet, et land med omkring 5,5 millioner indbyggere, med Grækenland, der tæller 10,72 millioner mennesker, er især slående, fordi det synliggør lægernes og hospitalernes rolle. I Slovakiet var der 1.528 bekræftede sager og 28 dødsfald. De tilsvarende data for Grækenland er 3.058 og 183. Det relativt meget højere antal dødsfald i Grækenland, på trods af lige så tidlig reaktion og næsten det samme antal tilfælde pr. antal indbyggere, skyldes uden tvivl den katastrofale tilstand af det græske medicinsk-kliniske system, hovedsageligt forårsaget af gældskrisen fra 2010.

Dernæst går vi over til en gruppe lande, der reagerede sent og ikke systematisk, idet de anvendte de forskellige foranstaltninger på en tilfældig måde og kun på en del af befolkningen. Her er nogle af dem med deres antal indbyggere i millioner, kumuleret antal bekræftede tilfælde og antal omkomne:

Land	Belgien	Spanien	Italien	Frankrig	Tyskland
Indbyggere mio	11,46	46,94	60,36	66,99	83,02
Tilfælde	59.348	289.046	235.561	154.591	187.000
Omkomne	9.606	27.136	34.043	29.296	8.831

***Tabel 1**. Lande, der reagerede sent og ikke systematisk (tallene per 1. juni 2020)*

Det relativt lave antal dødsfald i Tyskland afspejler hovedsageligt et tilstrækkeligt medicinsk-klinisk system, der let kunne tilpasse sig til epidemien. Det modsatte var tilfældet i Frankrig. Der var ca. 100.000 hospitalssenge blevet elimineret i perioden mellem 1993 og 2018. En vilkårlig streng "nedlukning", der ikke blev bestemt af noget epidemiologisk ræsonnement, blev pålagt den 17. marts.

Endelig er der lande, hvis myndigheder, i det mindste længe, besluttede sig til ikke at gøre noget. Deres motivation eller påskud var først og fremmest en tro på flokimmunitet (Afsnit 1 og 8), hvorefter epidemien ville stoppe af sig selv. Dette var den strategi **Sverige** valgte, et land der tæller 10,23 millioner personer, hvilket resulterede i 37.814 tilfælde og 4.403 dødsfald. I **Storbritannien** var der blandt 66,65 millioner indbyggere, omkring 290.000 tilfælde og 41.128 dødsfald, og i **USA**, blandt 328,2 millioner indbyggere, 2,04 millioner tilfælde og 115.000 dødsfald.

Denne oversigt over strategier bekræfter, at resultaterne, som sagt i indledningen, i høj grad afhænger af folkesundhedssystemets tilstand.

...Den foregående skitse af kontrolforanstaltninger i Taiwan og Vietnam har vist os de tre hovedkomponenter på deres epidemiologiske side: kontaktsporing; nedlukning, det vil sige fysisk eller social afstandsopretholdelse i vid forstand, herunder karantæne og grænsekontrol; og maskebæring. Vi kan kalde dette en "overvågnings-inddæmnings-strategi"...

- mat 56.indd 11 28/09/2020 13.38

Top-down

I denne anden del af artiklen skitserer vi de videnskabelige og især de matematiske principper, der er involveret i studiet af successive stadier af pandemien. Kort fortalt, i afsnit 4: Opdagelse af det nye virus, basale egenskaber, test for dens tilstedeværelse i en person. I afsnit 5 og 6: Data om udviklingen af Covid-19 i en befolkning. I afsnit 7: Forsøg på at analysere matematisk og forudsige en sådan udvikling ved at repræsentere den ved en epidemisk kurve. I afsnit 8: Det tilsvarende for repræsentationen ved kompartmentmodeller. I afsnit 9: Forsøg at stoppe epidemien med en vaccine. 10: Hvad man kan lære, og hvad man skal gøre?

4. Det nye virus SARS-CoV-2

Efter det ofte skildrede udbrud omkring Wuhan i slutningen af december 2019, af tilfælde af lungebetændelse med ukendt ætiologi, identificerede kinesiske forskere i løbet af januar 2020 et ny virus som patogen. De fulgte de sædvanlige procedurer, dvs. de bestemte belastningen af 26 almindelige respiratoriske patogener hos patienterne. De fandt ingen af dem i overflod. De mistænkte SARS-CoV, men kunne heller ikke finde det. Derefter undersøgte de alle slags viral belastning, der havde en svag lighed (sammenfald i et antal genomer) med SARS-CoV og opdagede et nyt virus, der udviste rigelige virioner i respiratoriske prøver fra patienter. Elektronmikroskopi og matematisk mønsteranalyse [MUM, PEV] viste, at det hører til den samme art som SARS-CoV-1 og MERS-CoV (Afsnit 2); deraf navnet SARS-CoV-2.

Siden dette arbejde i Kina er der publiceret et stort antal publikationer om patogenets specielle egenskaber og måderne det fungerer på. På den virologiske side blev dets genetiske sekvens bestemt. Det antages, at det nye virus har zoonotisk oprindelse, men infektion mellem menneske og menneske blev hurtigt påvist. Kombinationen af SARS- og influenzakendetegn, nemlig intensiv åndedrætshæmning af patienter og hurtig overførelse, gør Covid-19 (sygdommen forårsaget af SARS-CoV-2) særlig farlig. For yderligere arbejde se [AND].

I klinisk sammenhæng blev flere faser i udviklingen af et tilfælde bestemt (se definitionen i [KPP, Sect 5.2.]): Den mediane *inkubationstid* er 5,2 dage; den gennemsnitlige *latenstid* er 4,6 dage, dvs. normalt begynder den *infektiøse periode* faktisk før den *prodromale fase*. Vi har drøftet implikationerne i Afsnit 2 sammenlignet med Ebola. Den gennemsnitlige længde af den infektiøse periode er 6 dage i milde og asymptomatiske tilfælde; i alvorlige og kritiske tilfælde varer denne periode i gennemsnit 22 dage og slutter kun ved bedring eller død.

De mange konsekvenser af virussets såvel virologiske som kliniske egenskaber for kontrol af pandemien vil fremgå af Afsnittene 7, 8, 9 og 10. De er stadig under aktiv udforskning, og nye resultater kan eventuelt føre til forkastelse af tidligere resultater; dette skete for eksempel for nylig vedr. såkaldte krydsimmuniteter. I denne artikel skal vi dog kun

- mat 56.indd 12 28/09/2020 13.38

behandle konsekvenser for det grundlæggende element i veludformede kontrolstrategier, nemlig testning af infektioner.

Det første trin i et testprogram er at definere målpopulationen. Hvem testes? Personer, der havde kontakt med inficerede mennesker? Eller dem, der klager over symptomer? Eller alle der kommer fra en region, hvor der findes tilfælde? Se eksemplet Vietnam i Afsnit 3.

Dernæst, hvad er målet? At opdage tilstedeværelsen af virusset eller af bestemte antistoffer? Afhængig af målet findes der virologiske og serologiske tests. Den sædvanlige virologiske test kaldes PCR- (Polymerase Chain Reaction) Test. Dusinvis af serologiske tests af forskellig kvalitet er blevet og bliver stadig udviklet; i visse lande er de et tilbud til offentligheden. Vi minder om, at karakteriseringen af en test med en given målpopulation og et givet mål er et klassisk emne for klinisk epidemiologi [KPP, Sect. 19.2].

Angående den grundlæggende rolle af test i kontrolstrategier skal vi kun bemærke, at i fattige lande, eller i rige lande med manglende opmærksomhed i forhold til folkesundhed, er målpopulationen ofte blevet bestemt af mangel på testsæt og af indflydelsen fra institutioner, der krævede dem for sig selv.

5. Demografi: beskrivende epidemiologi

Dette er klassisk *medicinsk statistik*, der for en specifik sygdom bestemmer antallet af tilfælde og dødsfald, hvor og hvornår de indtræffer, samt yderligere data såsom de ramtes køn, alder og til tider erhverv.

I princippet er metoderne til at finde antallet af bekræftede tilfælde og omkomne af Covid-19 de samme som for enhver anden sygdom. Kvaliteten varierer vidt mellem landene. Både diagnosen af et sygdomstilfælde og beskrivelsen af dødsårsagen kan være relativt korrekt eller højst upålidelig. Specielt at finde en korrekt diagnose for en person der klager over akutte helbredsproblemer afhænger meget af de lokale kontaktsporingsmetoder og af beskaffenheden i det klinisk-medicinske system. En yderligere vanskelighed opstår ved eksistensen af asymptomatiske former af sygdommen, dvs. personer inficeret af SARS-CoV-2, som ikke udviser symptomer.

I Afsnit 3 har vi nævnt Vietnam, der bruger landets normale demografiske og sundhedsinformationssystemer [KKR]. Det inkluderer i sin statistik asymptomatiske tilfælde fundet ved kontaktsporing. Andre lande henter deres sygeligheds- og dødelighedsdata fra et "Health Reporting System". Et sådant system er delvis baseret på prøveudtagningsmetoder fra forskellige kilder, f.eks. hospitaler og lokale sundhedskontorer. I Tyskland rapporterer Robert-Koch-Institut, en central instans, der hovedsageligt beskæftiger sig med smitsomme sygdomme, om resultaterne for Covid-19. I USA spiller Johns Hopkins University en lignende rolle. Endnu andre lande bruger data fra sygeforsikringsmyndigheder og -selskaber.

Mange lande har imidlertid hverken et sundhedsinformationssystem eller et sundhedsrapporteringssystem, eller de bruger det ikke i forbindelse med Covid-19. Der anvendes en række alternative metoder. F.eks. tæller Frankrig kun hospitalsindlagte bekræftede tilfælde og kun dødsfald, der sker på et hospital eller i et plejehjem, der er forbundet med en medicinsk struktur.

Sammenfattende kan vi sige, at sygelighedsdata og i mindre grad dødelighedsdata for Covid-19, som man finder i forskellige periodiske publikationer, med meget få undtagelser er temmelig upålidelige. Kilderne er ikke altid tydeligt angivet.

En vigtig alternativ mulighed er at sammenligne den nuværende situation med situationen fra tidligere år. Naivt sagt antager vi, at nuværende højere hyppigheder af sygdomstilfælde og dødstal, og kun disse, er resultatet af Covid-19. I betragtning af de ovennævnte diagnostiske vanskeligheder anvendes denne mulighed hovedsageligt til dødsfald

- mat 56.indd 13 28/09/2020 13.38

og næppe til ikke-dødelige tilfælde. I overdødelighedsmetoden måler vi derfor kun, hvor mange flere dødsfald der er sket i år end i den tilsvarende periode tidligere år. For Storbrittanien har vi for eksempel citeret i Afsnit 3 tallet 41.128 Covid-19-dødsfald frem til 1. juni, det antal der er blevet angivet af National Health Service. I modsætning hertil oplyste det nationale statistikkontor en overdødelighed på omkring 62.000 dødsfald!

Endelig har vi her en interessant idé baseret på den mest klassiske form for statistisk-matematisk model. En føromtalte grafik fra *Financial Times* [FIT] knytter hvert af 16 udvalgte lande til et punkt i et dobbeltlogaritmisk koordinatsystem, hvis koordinater er henholdsvis det anslåede antal infektioner på lock-down dag og overdødeligheden, begge per million indbyggere. Allerede et hastigt blik viser tydeligt, at de er positivt korrelerede. En simpel regressionsanalyse baseret på denne grafik vil give os mulighed for at estimere en af disse værdier af den anden for ethvert andet land.

6. Avanceret demografi

Denne **går i flere henseender ud over klassiske sund**hedsstatistikker, alle også relevante for Covid-19. For det første erstatter *stikprøveundersøgelser* de samlede data fra hele "målpopulationen". De er for eksempel blevet brugt til at undersøge påvirkningen af *sociale faktorer* på udviklingen af forskellige aspekter af sygdommen. Faktisk blev faktoren "at være immigrant eller stamme ned fra immigranter" grundigt undersøgt i nogle lande. For det andet indsamles flere typer data om tilfælde og dødsfald, for eksempel om sygelighed og dødelighed efter aldersgruppe. For det tredje bliver datasæt ikke kun registreret og måske offentliggjort, men også transformeret og fortolket på forskellige måder. Her er standardisering den bedst kendte procedure. Et fiktivt eksempel ville være antallet af dødsfald efter Covid-19 i Danmark, hvis Danmark havde den samme aldersstruktur som Vietnam, og i hver aldersgruppe havde den samme Covid-19-dødelighed som i den tilsvarende aldersgruppe i Vietnam.

I Afsnit 9 skal vi møde statistisk-matematiske modeller som et grundlæggende matematisk værktøj i udviklingen af en forebyggende behandling af Covid-19. Med deres hjælp undersøger man i et klinisk forsøg indflydelsen af forskellige faktorer på en eller anden udgangsvariabel E af interesse. Her bør man nævne ideen om at kontrollere for indflydelse af en

DTU Compute

anden faktor, som kunne forstyrre undersøgelsen af virkningen af E. Det ser ud som om hverken hovedparten af demografer eller hovedparten af kliniske epidemiologer er klar over, at den matematiske procedure til standardisering er den samme som for at kontrollere for en forstyrrende faktor [KPP, lektion 21]. En matematiker vil dog ikke blive overrasket!

7. Modellering af epidemikurven

Vi har nævnt dette klassiske koncept i Afsnit 1; se [KPP, Sect. 4.6]. Lad C være en epidemi, V et geografisk område, t_0 et tidspunkt, for eksempel tidspunktet for det første tilfælde af C i V, og $f(t)$ for $t \geq t_0$ antallet af observerede og rapporterede tilfælde af C der har manifesteret sig i V før eller på dette tidspunkt t. Derefter kaldes f *epidemikurven* af C i V. Det er vigtigt at gøre klart, om ubekræftede tilfælde er inkluderet eller ikke. Måling af $f(t)$ som tiden t går er de relevante demografiske tjenesters opgave (Afsnit 5 og 6). Denne proces er derfor underlagt alle de mangler, der er anført der.

At få kendskab til f for forskellige regioner V er selvfølgelig af største interesse for befolkningen i

- mat 56.indd 14 28/09/2020 13.38

et land der er ramt af C . En sådan viden er lige så vigtig for sundhedsmyndigheder, der forsøger at kontrollere C. Dog er meget mere viden ønskelig. Hvad kan vi lære om mekanismen for C ved at observere $f(t)$? Dette var allerede genstand for de artikler, der er beskrevet i [FIN]; se Afsnit 1. Er der specielt en måde hvorpå man kan forudsige aspekter af den fremtidige udvikling af f , når man har observeret værdierne $f(t)$ i et stykke tid?

Svar på disse spørgsmål gives generelt ved at man *modellerer* f , det vil sige ved at man gør visse antagelser om kurvens form og ved at man estimerer visse parametre for den. Der blev offentliggjort et meget stort antal artikler om dette emne. Nogle af dem bruger ekstrapolationsmetoder kendt fra matematisk økonomi. En nylig undersøgelse af grundlæggende ideer og teknikker kan findes i [KRM], hvor en model er beskrevet i form af en integro-differentialligning.

Vi vil begrænse os til at diskutere én anvendelse, nemlig det såkaldte grundlæggende reproduktionstal R_0 . Det omtales konstant i populære publikationer. For at definere det lad os se på et individ s , der er inficeret på tidspunktet $t^* \geq t_0$. Lad $\mu(s, t^*)$ betegne antallet af alle individer inficeret af s efter t^* i form af sekundære, tertiære osv. infektioner. Derefter er R_0 gennemsnittet af $\mu(s, t^*)$ over alle s . Det afhænger således af t^*. Det er netop denne afhængighed, som folk er interesseret i: en værdi, der er mindre end 1, betragtes som en prædiktor for udryddelsen af C efter t^*. I tilfældet C = Covid-19 blev værdier så højt som 5,7 estimeret i begyndelsen, dvs. for t^* tæt på tidspunktet for det første udbrud af C . Artiklen [SIA] præsenterer en interessant faktorisering af R_0 for at sammenligne forskellige tiltag til at kontrollere størrelsen af denne kendetal.

8. Kompartmentmodeller

Vi har tegnet deres historiske oprindelse i Afsnit 1. Vi skelner mellem to metoder til matematisk modellering af udviklingen af en epidemi. Modeller af den første art (Afsnit 7) repræsenterer den tidsmæssige udvikling af antallet af personer i en bestemt tilstand, for eksempel tilstand "at være inficeret". I modsætning hertil repræsenterer kompartmentmodeller *ændringer* i denne tilstand på visse tidspunkter i form af overgangen af et individ fra et kompartment til et andet.

SIR-modellen, som vi udpegede i Afsnit 1 som "intensivt studeret i 1920'erne", er særlig enkel og har fungeret som forbillede for mange andre, især for dem, der blev anvendt på Covid-19. Det involverer tre kompartmenter: S betegner de smittemodtagelige, endnu ikke inficerede personer, I de inficerede, og R består af individer fjernet ved bedring med immunitet eller død. Overgange mellem kompartmenter er beskrevet af differentialligninger for antallet $S(t)$, $I(t)$ og $R(t)$ af individer i hvert kompartment som en funktion af tiden t . De involverer visse parametre, såsom overgangssandsynligheder fra et kompartment til et andet. Under visse antagelser kan det resulterende system af differentialligninger for S , I og R løses eksplicit eller numerisk.

En første vigtig anvendelse heraf er til estimering af det grundlæggende reproduktionstal R_0 som defineret i Afsnit 7. Det kan udtrykkes ved de grundlæggende parametre.

For det andet viser det sig, at grænseværdien S_∞ for $S(t)$, $t \to \infty$ er strengt positiv, hvilket betyder, at en bestemt del af befolkningen aldrig vil blive inficeret. Dette førte til begrebet flokimmunitet, som dog gav anledning til megen forvirring blandt mennesker, der bildte sig ind at have noget at sige om sagen.

- mat 56.indd 15 28/09/2020 13.38

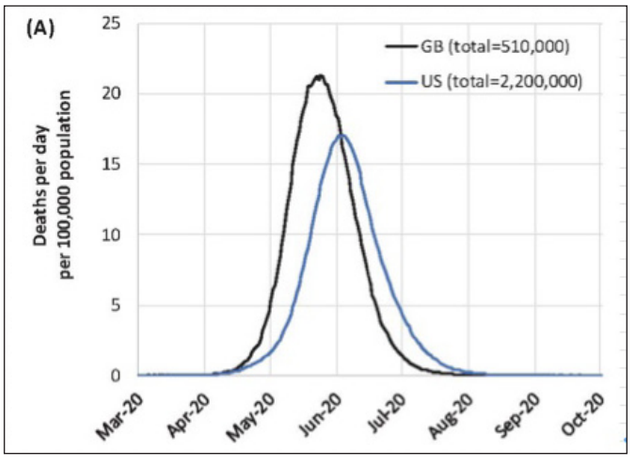


Fig. 2 Forventede dødsfald forårsaget af epidemien for gør-ikke-noget-strategien, gengivet fra [FER] med tilladelse fra School of Public Health, Imperial College London

Efter udbruddet af Covid-19 blev mange flere indviklede kompartmentmodeller defineret og analyseret. Deres parametre repræsenterede blandt andet den underliggende kontrolstrategi, der skal bruges. Der var for eksempel strategien "gør intet" og også "afbødnings"-strategien, der bestod af de mindre strenge komponenter i "overvågnings-inddæmnings-strategien" defineret i Afsnit 3. I den meget diskuterede artikel [FER] beskrev Neil Ferguson og samarbejdspartnere formen på funktionen I , det vil sige antallet af inficerede individer, for strategien "gør intet". Fra værdien 0 stiger den, når et maksimum, falder og til sidst når 0 på et bestemt tidspunkt $t_{lykkelig}$. Dette havde tilsyneladende motiveret landene UK, USA, Sverige og Brasilien til at følge denne strategi for længe, idet man ignorerede, at Ferguson forudsagde (se Figur 2) omkring 500.000 dødsfald forårsaget af epidemien i Storbritannien og 2,2 millioner i USA før udryddelse ved tiden $t_{lykkelig}$.

Nu for tiden spiller kompartmentmodeller næppe nogen praktisk rolle, hovedsageligt fordi de indeholder for mange ukendte parametre. Nogle parametre såsom smitsomhed estimeres ved hjælp af en model for epidemikurven, som synes at være en ikke særlig vellykket omvej.

9. Forebyggende og helbredende behandlinger

Det vil næppe overraske, at flere farmakologiske virksomheder har startet et kapløb for at udvikle helbredende og forebyggende behandlinger af forskellige lidelser, som SARS-COV-2 kan påføre en person. Indtil nu er der ikke fundet nogen helbredende behandling. Der er kun de velkendte metoder til behandling af ikke-specifikke aspekter af et sygdomstilfælde, såsom at reducere smerter, lette vejrtrækning eller forkorte tiden til bedring med et antiviralt lægemiddel. Vi skal derfor begrænse os til *forebyggende* behandlinger, dvs. til vaccinationer.

Målet med en vaccination med et stof der aktiverer kroppens immunforsvar mod et med Covid-19 forbundet helbredsproblem skal defineres på samme måde som ved enhver anden smitsom sygdom. Først skal målpopulationen bestemmes: hvem agter vi at beskytte? Dernæst, hvad er de helbredsproblemer, vi ønsker at forhindre? Hvor længe skal den forebyggende effekt vare? Dette er et særligt vigtigt aspekt af vacciner, men undertrykkes normalt, når der annonceres en ny. For eksempel er mæslingevaccinationen livslangt aktiv i de fleste individer. For Covid-19 kan det firma, der forsøger at udvikle vaccinen, være tilfreds med et par måneder i håb om, at

- mat 56.indd 16 28/09/2020 13.38

SARS-CoV-2 vil være forsvundet efter dette. Endelig skal *effektiviteten* findes, som repræsenterer størrelsen af den del af målpopulationen, der faktisk bliver beskyttet. Det kan også defineres epidemiologisk ved at betragte som "udsatte" alle individer, der ikke har modtaget vaccinationen. Derefter er effektiviteten den "**ætiologiske brøkdel blandt de udsatte personer**", se også [KPP, Sects. 15.1, 16.1, 17.1].

I dag er der enighed om, at processen med at udvikle en vaccine mod en smitsom sygdom skal køre langs en veldefineret fælles linje [KPP, Lesson 18, og HAL]. Dette burde også gælde for Covid-19, og vi vil derfor minde om det her.

Først vælges et eller flere stoffer, der af visse grunde, normalt virologiske, ligner mulige kandidater til en vaccine. Hver af dem skal underkastes et "klinisk forsøg" for at undersøge dets vigtigste egenskaber. Et sådant klinisk forsøg består af tre "faser" I, II og III. Fase I behandler forskellige hovedsageligt farmakologiske aspekter, såsom bivirkninger ved forskellige mulige doser.

Statistisk-matematiske modeller er de væsentlige værktøjer i fase II og III. Fase II sigter mod at give en første idé om effektiviteten af den valgte vaccine. Således bygges en relativt lille målpopulation kunstigt. Her opstår to grundlæggende problemer. Den første er definitionen af udgangsvariablen af interesse. Ofte undersøges kun "immunogeniciteten", hvilket betyder dannelse af antistoffer, men ikke beskyttelse mod sygdommen. Det er et særligt komplekst og mangfoldigt problem i tilfælde af Covid-19. For det andet skal målpopulationen medtage et tilstrækkeligt antal mennesker blandt de vaccinerede personer, der ville tiltrække sygdommen, hvis de ikke vaccineres. Da Covid-19-sygelighed i hele landets befolkning er lille, skal en sådan gruppe konstrueres vha. "provokation", det vil sige ved at inficere dens medlemmer kunstigt. De er normalt frivillige, og deres risiko for at dø er lille, undtagen i de aldersgrupper, hvor dødeligheden ved sygdommen er høj, det vil sige i tilfælde af Covid-19 for gamle mennesker. Konfronteret med dette etiske problem brugte USA for forskellige tidligere infektionssygdomme fanger, hvis fængsling blev forkortet som en belønning. Under udvikling af en bestemt vaccine sendte Vietnam engang sine prøver til fase II-forsøget til USA for at blive testet på denne måde, fordi vietnamesiske etiske regler forbød alle former for provokation.

Der foretages normalt flere fase II-forsøg med henblik på valget af den potentielle vaccine, der til sidst skal undersøges i et fase III-forsøg. Dette er en feltforsøg i den forstand, at der udtages en stikprøve af individer fra hele den interessante befolkning, for eksempel blandt alle indbyggere i et land inden for en bestemt aldersgruppe. Resultatvariablen er ikke immunogenicitet men beskyttelse mod sygdommen forstået i termer af den ønskede effektivitet. Størrelsen af stikprøven bestemmes på forhånd af nøjagtigheden af det tilsigtede skøn over effektiviteten. Som nævnt ovenfor er beslutningen om forsøgets varighed et afgørende element. Hvis høj effektivitet i de første to uger efter vaccination betragtes som tilstrækkelig, kan forsøget stoppes efter to uger; denne filosofi ligger til grund for vaccinationerne mod den sæsonbestemte influenza. Hvis vi er interesseret i dens effektivitet i de første ti år efter vaccinationen, skal den vare i ti år. Dette har, ud over andre problemer, forårsaget den lange forsinkelse i udviklingen af en Ebola-vaccine (slutningen af Afsnit 2). Vi håber, at det ikke vil blive skubbet under gulvtæppet af de der forsøger at sælge en Covid-19-vaccine meget snart.

- mat 56.indd 17 28/09/2020 13.38

10. Udsyn

Pandemien har fungeret som et forstørrelsesglas. Nogle steder viste den et dybest set velfungerende samfund. Andre steder afslørede den skandaler og utålelige sociale uligheder. Især afspejlede den tilstanden i et lands folkesundhedssystem.

Denne artikel har til formål at beskrive matematikkens rolle i pandemien. Som annonceret i Afsnit 1 og før Afsnit 4 falder dette afsluttende "udsyn" i to dele. Lad os først vende os til spørgsmålet: hvad kan man lære af epidemien? I Afsnit 1 gav vi en oversigt over de vigtigste af de grene af matematikken, som spiller en rolle. Afsnittene 4-9 skitserede derefter de hyppigste anvendelser; deres titler og deres rækkefølge svarer vagt til de pågældende matematiske områder. Der var således matematisk mønsteranalyse i laboratoriearbejde og statistisk-matematiske modeller til vurdering af testenes kvalitet; demografiske metoder til indsamling af data; forskellige måder at modellere udviklingen af pandemien matematisk på; og klinisk epidemiologi i forsøg på at udvikle en vaccine.

På denne måde sigter artiklen på at klarlægge den potentielle rolle, matematik spiller i at træffe beslutninger. På den ene side viste det sig, at rollen som epidemikurven eller kompartmentmodeller spiller i praksis er meget mere begrænset end reklameret for i mange publikationer. Beslutninger, der er baseret på dem, kan endda have katastrofale følger, for eksempel de, der er baseret på det matematiske begreb om flokimmunitet. Således er blind tillid til argumenter, hvori matematiske overvejelser er en indgrediens, uberettiget.

På den anden side er det lige så skadeligt at benægte eksistensen af et gyldigt matematisk-videnskabeligt fundament for en kontrolstrategi. Det blev gjort i Danmark vedrørende "opsporing og isolerings"-strategi ved en rapport fra en "ekspertgruppe" af sundhedsakademikere og embedsmænd, der afspejler interesserne af medicinske, industrielle og statslige kredse.[3]

Denne kommentar fører os til den anden del af vores "udsyn", nemlig: Hvad skal vi gøre i fremtiden? Forfatterne af den nærværende artikel startede den i begyndelsen af maj med "Da Covid-19-pandemien ikke er ovre ...". Mens vi endelig afslutter vores arbejde i midten af juli, er den stadig ikke ovre [og nu, mens denne oversættelse udarbejdes endnu en måned senere, endnu mindre]! Den er endda meget aktiv, men har stort set taget en anden form. Derfor synes det naturligt at analysere dens nuværende egenskaber i lyset af de kendsgerninger, vi har beskrevet i Afsnittene 4-9 ovenfor, og spørge os selv: hvilken lære kan vi drage om de kontrolstrategier, der bør anvendes nu?

Covid-19 bølger ikke længere fra en enkelt kilde. Sygdommen viser sig igen og igen i små eller store regioner i mange dele af verden, som kan være af forskellige former og udstrækninger: et enkelt plejehjem i Frankrig, to distrikter i Tyskland, en stor by som Beijing, en hel provins i Spanien, eller et helt land som New Zealand. Vi vil kalde dem "reder" for at fremhæve det dynamiske, potentielt eksplosive aspekt som ofte kan føres tilbage til blot én smittet og skelne dem fra "klynger", der betegner visse mere statiske diskrete ansamlinger. En nøjagtig opfølgning af udviklingen af tilfælde i disse reder mødes med mangfoldige vanskeligheder, der er forklaret i Afsnittene 5 og 6 og vil ikke blive gentaget her.

Et første naturligt spørgsmål, der skal stilles, er: hvorfor varer "aktive" reder ved, eller viser sig igen? Afsnit 3 præsenterede tre komponenter i vellykkede kontrolstrategier: kontaktsporing; nedlukning; masker. Mens kontaktsporing fortsætter modvilligt, blev nedlukning og maskebæring bredt opgivet, ofte som et resultat af, at regeringer med deres politikker søgte popularitet.

Dernæst, hvad bør der gøres? I Afsnittene 7, 8 og 9 har vi forklaret, navnlig ved hjælp af matematiske

3 Efter afslutning af vores arbejde med denne artikel har vi modtaget to kommentarer. SSI ekspertgruppens formand, R. Skov, beklagede at "formulering omkring smitteopsporing har været uheldig og klart kan misforstås" og tilføjede følgende forklaring: "Sætningen 'Effekt af teststrategi og kontaktopsporing er ikke inkluderet i nogle af modeller da effekten af denne indsats er usikker.' blev inkluderet for at vise at vi ikke havde inkluderet effekten af denne meget vigtige kontrolstrategi pga. at vi på det pågældende tidspunkt ikke havde data, der kunne kvantificere effekten af den danske kontaktopsporing. Det er meget beklageligt at dette kan læses som at vi er i tvivl om at det virker."

Ekspertgruppens medlem K. Græsbøll (DTU) skrev: "Jeg tror at der er sket en misforståelse, som grunder i forskellen på matematik og statistik. Den omtalte sætning er ikke ment som at vi ikke kan beskrive effekten af kontaktopsporing matematisk, men det er ment som at vi på daværende tidspunkt ikke havde nogen forudsætning for at bestemme parametrene. Kontaktopsporing kan i princippet stoppe en epidemi fuldstændigt, hvis kontaktopsporing kan finde alle tilfælde. Mens en dårlig fungerende opsporing og en sygdom som ofte ikke giver symptomer kan give en effektivitet på nær nul procent. At vi ikke i maj måned kunne vide i hvilken ende af spektret den danske kontaktopsporing ville ende, kombineret med et enormt tidspres, medførte at kontaktopsporing ikke blev implementeret i de daværende modeller. Fremadrettet arbejder vi med flere typer modeller til at implementere kontaktopsporing, samtidigt med at vi forsøger at kvantificere effekten."

- mat 56.indd 18 28/09/2020 13.38

argumenter, i hvilket omfang de strategier for kontrol der behandles, lider under alvorlige ulemper. Dette efterlader os med kombinationen af to tiltag: inde i en rede en streng nedlukning, såsom social afstand og forhindring af større forsamlinger af mennesker; ved redens grænser: lukke dem, eller kun tillade passager når rejsen kombineres med karantæne. F.eks. har New Zealand, der betragtes som en enkelt rede, truffet sådanne strenge foranstaltninger. Som et resultat er der nu ingen nye tilfælde, undtagen to tilfælde omkring den 14. juli i "administrerede isoleringsfaciliteter". Andre reder vil agere på lignende måde, håber vi.

Litteraturhenvisninger

[AND] Andersen, K.G. et al. 17. marts 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* **26**, 450–452, doi: 10.1038/s41591-020-0820-9

[DI1] Dietz, K. 1988. The first epidemic model: a historical note on P.D. En'ko. *Austral. J. Statist.* **30**A, 56-65

[DI2] Dietz, K., Heesterbeek, J.A.P. 2002. Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Mathematical* Biosciences **180**, 1–21

[FER] Ferguson, N. et al. 16. marts 2020. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London, UK, doi: 10.25561/77482. https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-9-impact-of-npis-on-covid-19/

[FIN] Fine, P.E.M. 1979. John Brownlee and the measurement of infectiousness: an historical study in epidemic theory. *J. R. Statist. Soc. A* **142**, Part 3, 347-362

[FIT] FT analysis of mortality data, from Wolf, M. 4. juni 2020. The risks of lifting lockdowns prematurely are very large. *Financial Times*. https://www.ft.com/content/2a6cd7c2-a5b5-11ea-92e2-cbd9b7e28ee6

[HAL] Halloran, M.E., Longini Jr., Ira M., Struchiner, C.J. 2010. *Design and Analysis of Vaccine Studies.* Springer, Series: Statistics for Biology and Health. XVIII+357 sider

[KKR] Krickeberg, K. 2007. Principles of health information systems in developing countries. *Health Information Management J.* **36** (3), 8-20

[KPP] Krickeberg, K., Pham, V.T., Pham, T.M.H. 2019. *Epidemiology. Key to Public Health*. Springer, Series: Statistics for Biology and Health. XVII+264 sider

[KRM] Koehler-Rieper, F., Roehl, C.H.F., De Micheli, E. 2020. A novel deterministic forecast model for COVID-19 epidemic based on a single ordinary integro-differential equation. *European Journal of Physics PLUS* **135,** 599, doi:10.1140/epjp/s13360-020-00608-0, 19 sider

[MUM] Mumford, D., Desolneux, A. 2010. *Pattern Theory. The Stochastic Analysis of Real-world Signals*. A K Peters, Ltd., Natick, MA., Series: Applying Mathematics. XII+407 sider. ISBN: 978-1-56881-579-4, MR2723182

[PEV] Jones, N.C., Pevzner, P.A. 2004. *An Introduction to Bioinformatics Algorithms*. MIT Press, Series on Computational Molecular Biology. 435 sider. ISBN: 0262101068, 9780262101066

[SIA] Simonsen, L., Andreasen, V. 23. april 2020. Alternativ corona-strategi: Vi kan banke smitten helt i bund med karantæne og smitteopsporing. *Videnskab.dk*. https://videnskab.dk/kultur-samfund/alternativ-corona-strategi-vi-kan-banke-smitten-helt-i-bund-med-karantaene-og, 14 sider

Tak:

Didier Dacunha-Castelle (Palaiseau, Frankrig),

Klaus Dietz (Tübingen, Tyskland)

I forbindelse med Christian Bergs artikel om Zeta-funktionen som blev bragt i Matilde 55 manglede en oplysning om at denne artikel oprindelig var skrevet til tidsskriftet KVANT, og blev bragt i KVANT nr. 1, april 2020, s 7-11. Matildes redaktion havde fået tilladelse til også at trykke artiklen i Matilde. Redaktionen beklager at denne oplysning ikke blev bragt.

- mat 56.indd 19 28/09/2020 13.38

DTU

Foto af Bicanski/pixnio

Af Kaare Græsbøll

På DTU har vi indgået i to former for myndighedsbetjening. Den formelle igennem SSIs ekspertgruppe, og så en ekstern i form af den af Novo Nordisk Fonden finansierede COVID-CTRL gruppe. Disse to netværk har overlappet i form af deltagende fra DTU DynSys (Sektionen for Dynamiske Systemer, DTU Compute).

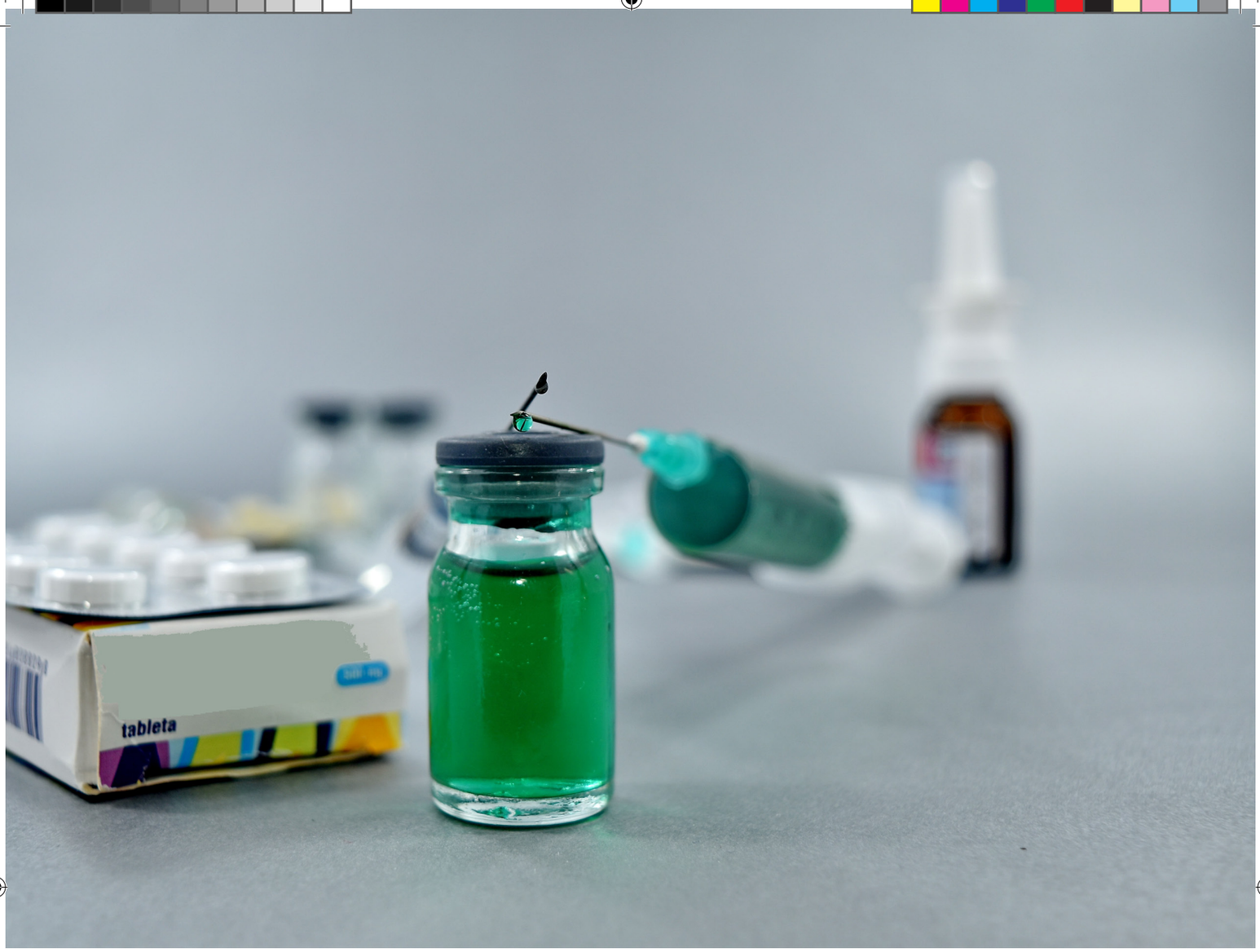
En del af medlemmerne i SSIs ekspertgruppe har lang erfaring med myndighedsbetjening gennem det veterinære beredskab. Dette drejer sig primært om forskerne fra DTU DynSys og KU Sund. Disse havde desuden arbejdet sammen tidligere om at udvikle simuleringsmodeller for spredning af forskellige veterinære sygdomme (Mund og klovsyge, Bluetongue, afrikansk svinepest, antibiotikaresistente bakterier, osv). Herunder evaluere de mest effektive metoder til at bekæmpe disse sygdomme. At være bekendt med både de praktiske og teoretiske modeller for sygdomsspredning, samt rammerne af og for myndighedsbetjening gjorde det muligt at ganske hurtigt udvikle ganske udmærkede modeller for spredning af COVID-19 i Danmark.

Man skal bemærke at SSIs ekspertgruppe grundlæggende havde til formål at prædiktere behovet for senge- og intensiv-pladser i det danske sygehusvæsen. Herunder at kunne forudsige dette under forskellige mulige åbningsscenarier som opstillet af myndighederne. Ekspertgruppen blev dannet en uge efter den danske lockdown trådte i kraft, og afleverede sin første rapport ca 10 dage derefter.

Under arbejdet med den første rapport stod gruppen derfor i den situation at antallet af indlagte på hospitalerne var stigende på en måde, hvor det ikke med statistisk sikkerhed kunne afgøres hvorvidt denne var eksponentiel eller lineært stigende. Derudover var der kun begrænset viden om de fleste parametre der beskriver sygdommens forløb og evne til at smitte. Endvidere havde man ved lockdown sat Danmark i en situation vi ikke havde set tidligere. Kun ganske få lande havde indført national lockdown på niveau med Danmark og af disse havde kun Kina begyndt at se effekten af denne. I gruppen blev det refereret til at vi lavede statistik med nul observationer.

Fra starten af var det derfor klart at ligegyldigt hvilken model man ville vælge, ville data i sig selv ikke være nok til at fitte parametrene i modellen. Dette er dog ofte tilfældet med de modeller vi har arbejdet med i det veterinære beredskab, men oftest ved veterinære sygdomme har man lavet dyreforsøg så man er ganske sikker på sygdomsforløbet i dyret, og det er således kun spredningen der er usikker.

- mat 56.indd 20 28/09/2020 13.38



For COVID-19 var alle parametre forbundet med stor usikkerhed.

Populations modellen

Man kan lave mange forskellige modeller til at repræsentere sygdomsspredning. Der blev i både SSIs ekspertgruppe og COVID-CTRL arbejdet på mange forskellige typer. Den model hvis resultater ligger til grund for scenarierne præsenteret i SSIs rapporter er en populationsmodel baseret på en udvidelse af SEIR modellen (Susceptible, Exposed, Infectious, Recovered). Udvidelsen bestod primært i at inkludere stadier for indlagte på hospital. Se figur.

Karakteristisk for COVID-19 er at den er meget farligere for ældre mennesker end for yngre mennesker. Derfor anvender mange modeller for COVID-19 en opdeling i aldersgrupper. At vi desuden i Danmark forventede at sygdommen kom ind med skiturister, medførte at vi også ønskede at modellere aldersopdelt. Da data ved opgavens start var yderst sparsomt, blev det valgt at kun modellere to aldersgrupper -de 0-59 årige og 60+ årige. Der var en forventning om at introduktionen via yngre grupper, som sidenhen spredte sig til ældre, kunne give information om smitteraten imellem de to populationer. Derudover ønskede vi en model der kunne tage høje for spredning i befolkningen og dermed kunne prædiktere antal indlagte på hospital. Dette krævede dog information om risiko for indlæggelse ved sygdom og længde af indlæggelse, hvilket var ekstra parametre som blev lagt oveni den valgte SEIR model. Dermed løb modellens størrelse op på 10 stadier per aldersgruppe, 20 i alt, og i alt 27 parametre til at beskrive modellen. Denne første model blev anvendt til den første rapport og to efterfølgende tillægsrapporter, som alle blev afleveret før påske.

Idet alle parametre til dels var ubekendte blev det valgt at sample alle parametre uniformt fra et bredt interval som udfra ekspertvurderinger (leveret af hele ekspertgruppen under SSI, og efter konsultation med læger fra både Holland og Danmark) skønnedes at være realistiske. Derefter kørtes modellen så med de samplede parametersæt, og det endelige resultat blev fundet ved at vægte de kørte simuleringer med

- mat 56.indd 21 28/09/2020 13.38

Coronavirus Covid-19 crisis. Banc de Sang de l'Hospital de Sant Pau. (foto: Jordi Play)

et fit til det observerede data.

En del har kommenteret på at vi tilsyneladende har stor usikkerhed på simuleringerne; også i det område hvor der er data tilgængeligt. Men der var i starten også en del usikkerhed omkring data og hvorledes antal patienter skulle regnes. Vi vil ikke gå dybere end på dette men blot nævne to eksempler. Det var uklart i den første tid hvorvidt en patient på hospital var defineret som indlæggelse på minimum 12 timer, som en patient der var indlagt på et givent tidspunkt (eksempelvis kl 12, når der blev lavet en opgørelse), eller blot have været registreret i kontakt med hospitalet. Endvidere var det således at praksis på forskellige sygehuse indvirkede på hvad der blev indrapporteret. Derudover var der i det tidligere forløb problemer med at intensivpatienter i praksis ofte først blev rapporteret efter overstået forløb. At beskrive hvorledes disse problemer blev løst er en længere artikel i sig selv.

Op til påsken blev det klart at stigningen i antallet af indlæggelser var knækket, og at dette knæk var signifikant og vedvarende. Derfor blev modellen reparameteriseret. Desuden blev populations modellen udvidet med seks stadier per aldersgrupper. Så der total var 32 stadier. Der blev ikke tilføjet ekstra parametre idet udvidelserne var at indfør substadier til E og I, således at ventetidsfordelingen i de to stadier gik fra at være eksponentialfordelt til at være Erlang-3 fordelt. En sådan udvidelse er klassisk inden for sygdomsmodellering, og det er kendt at de fleste sygdomsforløb for dyr og mennesker oftest er Erlang fordelte. Der var fra starten et ønske om at indføre dette for populationsmodellen, men der var desværre ikke tid under forløbet til den første rapport. Der indføres ikke explicit nye parameter ved denne udvidelse idet man ønsker at have samme middelværdi for fordelingen (implicit er valget af Erlang-3 fordeling en parameter der beskriver formen på ventetidsfordelingen).

Den vigtigste ændring fra den første rapport var at ekspertgruppen havde undervurderet effekten af afstand og hygiejne i befolkningen. I den første rapport havde vi estimeret effekten til at være en reduktion af smitteoverførsel med ca 50%. Det viste sig at effekten nok var nærmere en reduktion på 75%. Denne underestimation betød at vi estimerede en median peak belægning på sygehuse som værende ca 40% højere end den observerede. Desuden forudsagde vi at belægningen ville peake to uger senere end den faktisk gjorde.

En stor udfordring ved at forudsige COVID-19 er det såkaldte mørketal. Altså hvor stor en andel af befolkningen har sygdommen uden at vi observere dette. Idet formålet med ekspertgruppens modellering var at forudsige belægning på sygehuse, så har vi kommet rundt om denne udfordring ved at ikke forsøge at prædiktere dette tal eksplicit, men lade

- mat 56.indd 22 28/09/2020 13.38

det variere. I de to første versioner af modellen blev antallet af smittede i populationen og risikoen for at komme på hospitalet samplet tilfældigt fra uniforme fordelinger. Men i tredje version af modellen blev vi klar over at det kun var nødvendigt at sample en af disse parametre idet, den anden således kunne fittes fra data. Med andre ord: Efter knækket på kurven var der information nok i data til at visse parametre kunne fittes. Efter en del undersøgelse blev det fundet at antallet af smittede i starten af epidemien og smitteraten kunne fittes givet de andre parametre var samplet. Det betyder specifikt at hvis vi antager at 1% af yngre mennesker under 60 kommer på hospitalet så kan vi fra data finde ud af hvor mange smittede der er i befolkningen. Dette betyder at vi får et meget bedre fit til kurverne. Da vi stadig ikke præcist kender risikoen for indlæggelse sampler vi stadig dette tal bredt, og vi kan således stadig ikke sige hvor mange der præcist har været smittet i befolkning. Dette tilgang reducerer variansen på vores forudsigelser betydeligt. Samtidigt kunne vi konstatere at smitteraten tilsyneladende er forskellig i de forskellige danske regioner.

Før sommerferien var Danmark i den situation at kun ganske få patienter var indlagt på sygehus, og tilsyneladende var der også kun ganske få smittede uden for sygehuse. Idet populationsmodellen er en deterministisk model lider den af den typiske svaghed for disse modeller, at den bliver urealistisk når tallene nærmer sig nul. Fremadrettet i en situation med få syge spiller stokastiske begivenheder en meget større rolle i smittespredningen. Desuden vil en effektiv smitteopsporing betyde at mange smittekæder vil blive brudt. Modellerne som medtager disse stokastiske fænomener vil formentlig blive derfor blive mere anvendt i den næste del af vores oplevelse med COVID-19.

Videnskabernes Selskab

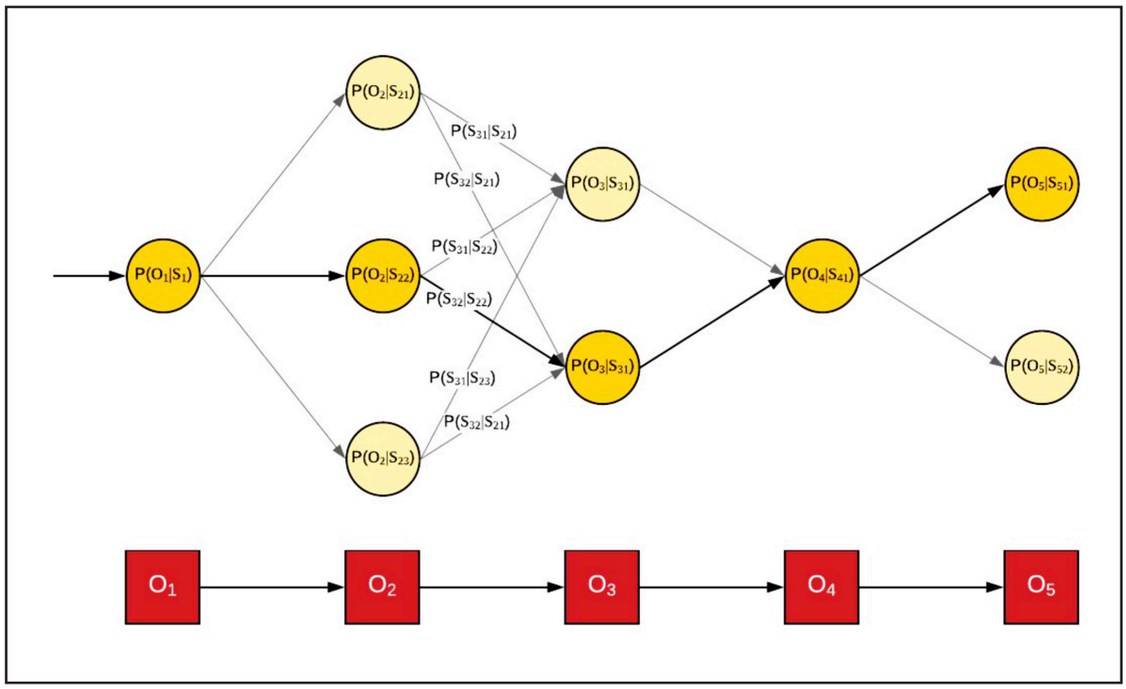
Foredrag på YouTube om Pandemier i Videnskabernes Selskab

Lone Simonsen i KDVS i 2018: https://www.youtube.com/watch?v=3KE-_hL7tsw
Kim Sneppen i KDVS i 2020: https://www.youtube.com/watch?v=cus-4f3b6vA&t=6s

- mat 56.indd 23 28/09/2020 13.38

Af Henrik Schøler

En gruppe forskere ved AAU har under det Novo-Nordisk finansierede COVID19-ctrl arbejdet med simulering, estimation og kontrol af epidemiologiske spredningsmodeller. Alt sammen med det fælles formål, at kunne vejlede beslutningstagere om, hvordan man vha. f.eks. adfærdsregulering på *bedst mulige* vis kan hindre, at smitten spredes ud over sundhedsvæsnets kapacitet. Estimation af beskrivende parametre, som f.eks. det efterhånden velkendte *smittetryk* (senere *kontakttal*), der i epidemiologien hedder *reproduktionstallet*, er nødvendigt for at kunne udlede den bedste adfærdsregulerende strategi/kontrol i forhold til smitte/dødsfald og økonomi. Simulering er nødvendig for at kunne afprøve estimations- og kontrol-metoder inden de bringes i anvendelse. Til simulering anvendes de helt grundlæggende *Markovske* smittespredningsmodeller, der beskriver smittetilstanden hos enkelte individer/agenter, mens aggregerede *Markovske* modeller, hvor kun antallet i forskellige smittetilstande er repræsenteret, anvendes til estimation. Til både estimation og kontrol anvendes de endnu mere abstrakte *compartment*-modeller, hvor kun middelværdier er repræsenterede. Nogen vil måske have hørt eller



- mat 56.indd 24 28/09/2020 13.38

AU

kende modelnavne som SIR og SEIR modeller, der er klassiske *compartment*-modeller. Disse kan så forfines ved at segmentere i forhold til f.eks. alder og/eller geografi, hvilket så kan lede til adfærdsregulerende strategier betinget af disse. Som eksempel har man i skrivende stund ikke tilladt åbning til kl. 2.00 af barer og diskoteker i Aarhus, mens dette er tilladt i resten af landet. Alle modelklasser er baserede på ikke-lineære differential-ligninger, hvorfra f.eks. den såkaldte *flokimmunitet* kan udledes. Flokimmunitet er den mindste andel R af befolkningen, der er blevet immune hvorefter andelene hhv E af exponerede og I af smittede ikke længere kan vokse. En del af analysen fra AAU gruppen er baseret på teknikker fra (optimal) reguleringsteori, som også i vid udstrækning bruges i økonomiske analyser, og indikerer at alders-inddelt nedlukningstiltag vil have en markant indvirkning på mortalitetsraten. Derudover er der indikationer på, at simple nedlukningstiltag (fx, nedlukning i en periode på 1-2 uger efterfulgt af en delvis nedlukning i 1-2 måneder) er effektive strategier til at opnå flok immunitet.

Selskabet for Naturlærens Udbredelse

Foredrag på YouTube om Pandemier

Nils Strandberg Pedersen i SNU i 2018:
https://www.youtube.com/watch?v=-YK5iJrj6uU&t=1155s

- mat 56.indd 25 28/09/2020 13.38

RUCs arbejde med corona-modeller

af Viggo Andreasen

RUC

På RUC startede vores bidrag til rådgivning om corona-epidemien et par uger før det store lockdown, med en model for omfanget og det tidslige forløb af den ventede corona-epidemi – en ret vanskelig opgave. På det tidspunkt stammede de eneste pålidelige oplysninger om epidemiforløbet fra Norditalien, som endnu ikke havde set en nedgang i vækstraten. Modellen blev (heldigvis) aldrig testet i praksis. I de hektiske dage omkring nedlukningen lavede vi den allerførste beregning af vækstraten og kontakttallet (Ro) for den danske epidemi. Beregningen var baseret på 4 datapunkter for antallet af patienter indlagt med corona, men ramte faktisk ret præcist på Ro =2.6. Umiddelbart efter nedlukningen benyttede vi aktivets- og aldersopdelte engelske kontakt-data til at give det allerførste bud på effekten af den store nedlukning. Beregningen viste at Ro ville falde til 1.7, hvilket viste sig at være ret galt på den! Vi undervurderede effekten af den sociale afstand der blev opretholdt i fritiden. Metoden kom i brug igen meget hurtigt, da modelleringsgruppen startede sit arbejde nogle få dage senere. Den kom til at danne grundlag for de første udgaver af den store model for transmissionsdynamikken, som DtU folkene beskriver i større detalje og med meet større indsigt.

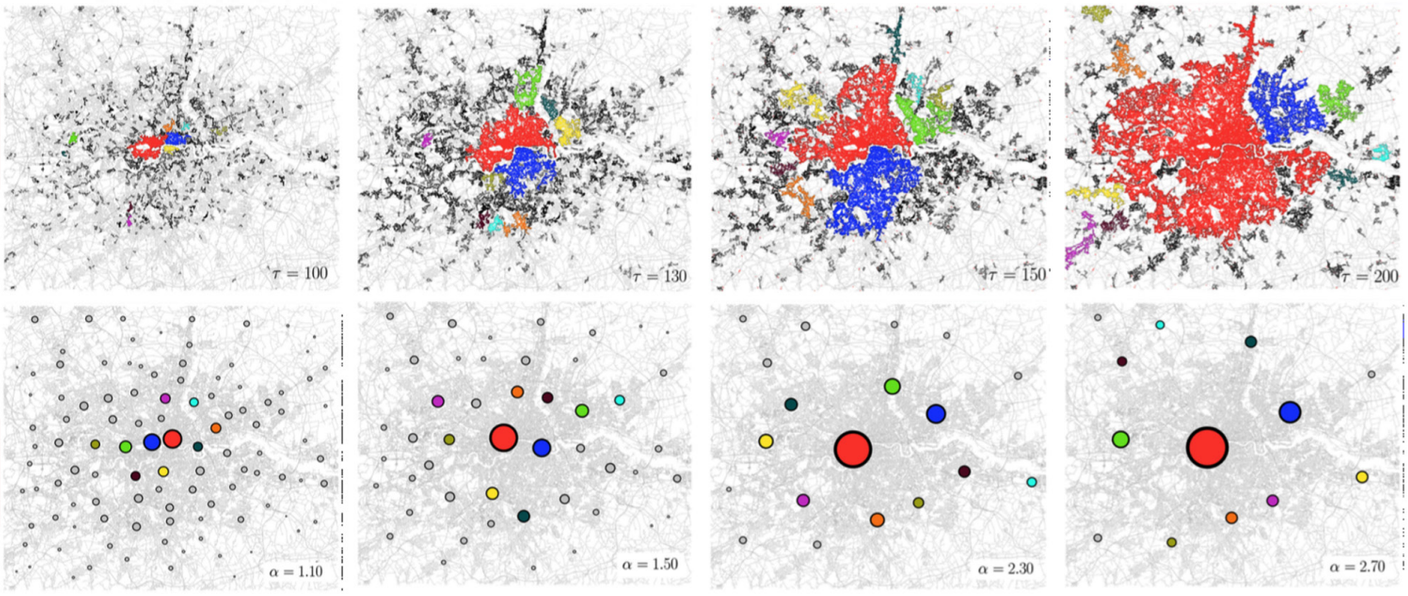
I det senere forløb har vi på RUC deltaget i en række mere specialiserede opgaver: vurdering af grænseåbninger og ikke mindst har vi taget hul på at undersøge effekten af smitteopsporing. Smitteopsporing er egentlig fra et matematisk synspunkt et relativ simpelt problem idet opsporing virker ved at reducere den effektive infektions-periode hos de opsporede gennem isolation. Men i praksis skal der holdes styr på en længere række simple processer så problemet nærmest bliver af datalogisk karakter.

Måske er det på sin plads med et par mere generelle overvejelser om matematiske problemer i forbindelse med corona- epidemien.

Den velkendte SIR model egner sig ikke til at beskrive situationen i Danmark lige nu. Den centrale proces i SIR-modellen handler om overgangen fra modtagelig til immun – altså om hvordan flokimmunitet opbygges og vedligeholdes i befolkningen. I Danmark (resten af Europa og Østasien) har vi jo valgt ikke at lade epidemien løbe, så der opbygges ikke flokimmunitet. Set i et SIRperspektiv er det derfor kun lineariseringen omkring det sygdomsfri ligevægtspunkt der har interesse – og til det formål er der ingen grund til at trækkes med de – matematisk set sjove – ikkelineariteter i de traditionelle epidemimodeller. Den betragtning gælder lige så godt for ODE udgaverne af epidemimodeller som for deres stokastiske søstre.

SIR-modellen (både den determiniske og den stokastiske udgave) har endnu et problem i forhold til corona-epidemien. Det ligger i SIR-modellens

- mat 56.indd 26 28/09/2020 13.38



antagelser at alle individer i populationen har lige stor chance for at møde alle andre individer i populationen. SIR-modellerne kan sagtens udvides til at håndtere den situation hvor individerne er heterogene i deres evene til at smitte eller blive smittet men modellen antager at alle individer med samme karakteristika har lige nemt ved at møde alle andre individer af en bestemt type. Den antagelse ser ud til at være specielt problematisk for netop corona-spredning, hvor udbredelsen er meget mere klumpet end SIR modellerne ville forudsige. Fænomenet skyldes antageligt at vores sociale netværk og specielt vore nære kontakter er klumpet i mindre delvist adskildte grupper og at disse kontakter betyder mere for corona-spredningen end for f.eks. influenza. Kim Sneppen og Lone Simonsen har fremhævet superspredning som et særligt vigtigt aspekt af denne heterogeneitet.

Dette her er på sin vis lidt af en overraskelse. Variationer over SIR-modellen har nemlig over de sidste 10-20 år været særdeles success-fulde til at forklare f.eks. hvorfor og hvornår mæslinger skifter mellem et, to og flerårige epidemier, aldersforskydningen efter en massevaccination og hvordan influenza-drift foregår. Fælles for successerne er, at de omhandler endemiske sygdomme, altså sygdomme som forekommer i befolkningen gennem lang tid. I denne situation er flokimmunitet vigtig og de fine sociale-strukturer, som spiller så stor en rolle for corona, udvaskes over tid fordi vi skifter arbejde, venner og familie når processen betragtes på den længere tidsskala.

Der er i dag en klar forgrening i den teoretiske infektions-epidemiologi mellem teorien for endemiske sygdomme og den såkaldte udbrudsanalyse. Denne opspaltning afspejler sig også i koblingen til andre dele af matematikken. Den endemiske teori trækker på ikke-lineær teori mens udbrudsanalysen i lange træk bygger på lineære metoder og netværks teori.

Denne udvikling fører infektions-epidemiologien endnu længere væk fra det, der normalt kaldes epidemiologi i Danmark. Gennem de sidste 40-50 år har infektions-epidemiologi nemlig bevæget sig væk fra sit historiske fællesskab med den statistiske epidemiologi for livsstilssygdomme til at være en diciplin i grænselandet mellem populationsbiologi og medicin; specielt for endemiske sygdomme har det vist sig meget frugtbart at opfatte epidemier som resultatet af vekselvirkningen mellem to populationer: værter og patogen. I den moderne forståelse er der et meget større metodisk sammenfald mellem populationsbiologi og epidemiologi end mellem f.eks. fysiologi og epidemiologi. Et gæt lige nu er, at udbrudsanalysen vil vise sig at have et større metodisk fællesskab med dele af fysikken, f.eks spredningsfysik og percolationsteori

- mat 56.indd 27 28/09/2020 13.38

Foredrag i
Selskabet for Naturlærens Udbredelse
SNU

Selskabet er stiftet i 1824 af H.C. Ørsted
Selskabets protektor er Hendes Majestæt Dronning Margrethe II

Efterårsprogram 2020

SNUs efterårsforedrag til H.C. Ørsted 2020 fejringen

7 september 2020 kl. 19.30 : Om de 2000 ord, Ørsted indførte i det danske sprog
v/ Professor emeritus Frans Gregersen, Københavns Universitet

21 september 2020 kl. 19.00: Elektromagnetisme og kvanteelektronik
v/ Lektor Jens Paaske, Niels Bohr Institutet
Efter foredraget er der generalforsamling (udskudt fra foråret grundet COVID-19)

19 oktober 2020 kl. 19.00: Ørsted to Bohr to now
v/ Professor Charles Marcus, Niels Bohr Institutet & Microsoft Quantum Lab Copenhagen

2 **november 2020 kl. 19:30: Our Magnetic Earth (foredraget holdes på engelsk)**
v/ Professor Chris Finlay, DTU Space

23 november 2020 kl. 19.30: H.C. Ørsteds verdensbillede og videnskab
v/ Lektor, dr.scient. Anja Skaar Jacobsen, Københavns VUC

14 december 2020 kl. 19:30: Ørsted, Tesla og Faraday – teknologi baseret på elektromagnetismen
v/ Museumsinspektør. Ph.d. Hans Buhl, Steno Museet
Efter foredraget uddeles H.C. Ørsted Medaljen til en inspirerende gymnasielærer.

Alle foredrag forventes afholdt i Auditorium. 1, H.C. Ørsted Bygningen, Universitetsparken 5, 2100 København Ø. Til foredragene bydes der på en "Experimenta" øl.
Foredragene er i år støttet af Carlsbergs Mindelegat og Carlsbergfondet.
OBS: Læs P-skiltene rundt om H.C. Ørsted Bygningen og spørg ved indgangen hvis i tvivl.

Alle interesserede er velkomne til selskabets foredrag - det er ingen forudsætning, at man er medlem.
Se mere om selskabet på hjemmesiden: www.naturvidenskab.net eller på www.facebook.dk/SNU1824

Forespørgsler angående møderne kan rettes til:
Dorte Olesen, DTU Compute, Tlf.: 29926300 eller e-mail: snu@naturvidenskab.net

- mat 56.indd 28 28/09/2020 13.38