

# mat

M A T I L D E

**TEMA**

**COVID 19**



NYHEDSBREV FOR DANSK MATEMATISK FORENING  
NR 56 SEPTEMBER 2020



*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](mailto:matilde@mathematics.dk), URL: [www.matilde.mathematics.dk](http://www.matilde.mathematics.dk)**

**Grafisk: Røde Hane, ISSN: 1399-5901, Matilde udkommer 2 gange om året.**

*mat*



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 videosever-operatør, turde således kunne afblæses, men i samme åndedrag er der da all 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 igennem denne krise, og at vi indtil da formår at minimere antallet af smittede og syge. Og i den sammenhæng har vores fag igennem 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
<b>Bernhelm Boß-BavnbeK &amp; Klaus Krickeberg</b>	
<b>Dynamik og kontrol af Covid-19 .....</b>	<b>4</b>
<b>DTU .....</b>	<b>20</b>
<b>AAU .....</b>	<b>24</b>
<b>RUC .....</b>	<b>26</b>



# Dynamik og kontrol

af *Bernhelm Boøf-Bavnbeek (Roskilde, Danmark)* og  
*Klaus Krickeberg (Manglieu, Frankrig, og Bielefeld, Tyskland)*<sup>1</sup>

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



*Klaus Krickeberg*  
([krik@ideenwelt.de](mailto: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.

<sup>1</sup> 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.

# To matematikere



# ontrol af Covid-19



*Bernhelm Boos-Bavnbeek*  
(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





# 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 flokkimmunitet (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  $A(H_xN_y)$ ,  $x = 1, \dots, 18$  og  $y = 1, \dots, 11$ , 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-



lioni, 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<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 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 forurenset 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. Prøvedtagningsplaner 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).

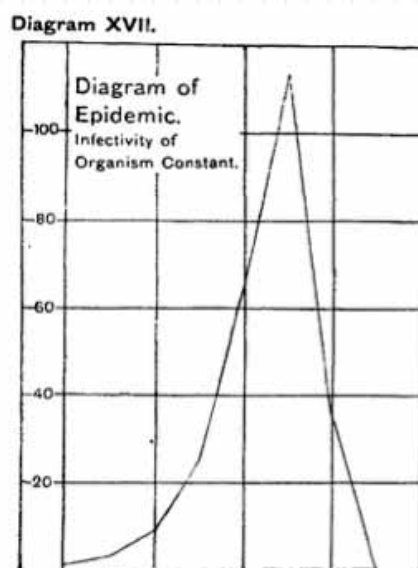


Fig. 1 Tidlig numerisk simulering af en epidemisk kurve af J. Brownlee, 1907, omtalt i [FIN]

For det andet kan man bygge såkaldte kompartmentmodeller (Afsnit 8). Den første til målinger blev udgivet i 1889 af P.D. En'ko; se [DI2]. Omkring år 1900 dukkede kompartmentmodeller til malaria op. Derefter blev der i 1920'erne 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-



*Den spanske syge skyldtes A(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). 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 [HAI].

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 koronavirusen 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 zoonose, 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<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)09 af H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> influenzavirus. Dens oprindelse er omdiskuteret; en sandsynlig hypotese siger, at denne svinebårne zoonose inficerede et menneske





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<sub>5</sub>N<sub>1</sub>) 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 koronaviruser 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. WHO's 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.

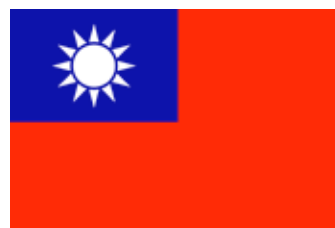
### 3. Ser på nogle lande

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 lededes



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, hav-

de været sundhedsminister fra 2003 til 2005 efter at have studeret human genetik, folkesundhed<sup>2</sup> 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".

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 vietnamsker, 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 Overlevelsvejleder 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. Overlevelsguiden 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 Overlevels guiderne sammen med et stort antal veluddannede medlemmer af sundhedsvæsenet, f.eks. universitetsundervisere.



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

**Table 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 hospitalsenge 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"...*





# 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 representationen 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 nyt 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 *infektiose periode* faktisk før den *prodromale fase*. Vi har drøftet implikationerne i Afsnit 2 sammenlignet med Ebola. Den gennemsnitlige længde af den infektiose 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



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 rammes 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 højest 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 dødsstal, og kun disse, er resultatet af Covid-19. I betragtning af de ovennævnte diagnostiske vanskeligheder anvendes denne mulighed hovedsageligt til dødsfald

