

# Smittsamma sjukdomars matematik

Tom Britton

Matematiska institutionen, Stockholms universitet

## 1 Bakgrund

Jag ska nu beskriva dels lite om matematiska modeller för smittsamma sjukdomar men också hur dessa modeller används av hälsomyndigheter och beslutsfattare i konkreta situationer. Problemområdet är förstås extra aktuellt nu i samband med att den nya influensan (H1N1) sprider sig som en pandemi över världen. Som forskare i området känner jag mig dock inte orolig för att det här ska vara sista gången som liknande modeller kommer till användning. De senaste 20 åren har ett flertal sjukdomar varit lika aktuella: HIV, mul- och klövsjuka, hotet från bio-terrorism (t.ex. smittkoppor) och SARS för att nämna några.

Först beskriver jag ett par enkla modeller för smittspridning och därefter nämner jag olika generaliseringar som gör modellerna mer verklighetstroga.

## 2 Två enkla modeller för smittspridning

Vi vill konstruera en modell för sjukdomar som sprids från människa till människa via någon form av kontakt – inte sjukdomar som sprids indirekt t.ex. via mat eller vatten.

Innan man smittats av sjukdomen ifråga är man *mottaglig*. En mottaglig person kan förr eller senare smittas, och om detta händer blir han/hon *smittsam*. Som smittsam kan man smitta andra individer, och efter att ha varit smittsam en viss tid *tillfrisknar* man och blir immun, åtminstone ett tag. Många sjukdomar har förstås också viss dödlighet, jag kommer här bortse från detta – det matematiskt viktiga är att man upphör att sprida sjukdomen vidare. På engelska brukar de tre kursiverade tillstånden ovan betecknas susceptible-infectious-recovered, varför motsvarande klass av epidemimodeller brukar kallas SIR-modeller.

Nästa fråga vi måste ställa oss är huruvida vi vill modellera smittspridning på kort eller lång sikt, alternativt om vi intresserar oss för en ej ännu, eller nyligen, anländ sjukdom, eller om vi vill modellera en sjukdom som funnits länge i befolkningen, dvs som är endemisk (t.ex. vattkoppor). Det förra kallar vi för en *epidemimodell* och det senare för en *endemisk modell*. Epidemimodeller är enklare eftersom vi där har ett kort tidsperspektiv och därför kan anta att vi har en fix och given population – vi bortser alltså från födselar, dödsfall, immigration och emigration.

## 2.1 En enkel epidemimodell

I den enklaste deterministiska epidemimodellen antar vi en fix och given population i vilken alla individer träffar alla lika ofta. Risken för en mottaglig individ att smittas är proportionell mot andelen smittsamma i population, och varje smittsam individ tillfrisknar och blir immun med konstant intensitet. Vi får således följande differentialekvationer för andelen mottagliga, smittsamma och tillfrisknade  $(s(t), i(t), r(t))$ :

$$\begin{aligned} s'(t) &= -\lambda s(t)i(t), \\ i'(t) &= \lambda s(t)i(t) - \gamma i(t), \\ r'(t) &= \gamma i(t), \end{aligned} \tag{1}$$

med startvärden  $(s(0), i(0), r(0)) = (s_0, i_0, r_0)$ , där vi antar att  $i_0 > 0$ ; annars är alla derivater 0. Eftersom alla individer är antingen mottagliga, smittsamma eller tillfrisknade så gäller för alla  $t$  att  $s(t) + i(t) + r(t) = 1$ ; differentialekvationssystemet är endast två-dimensionellt.

Differentialekvationerna är icke-linjära. Likväl kan man förvissa sig om att lösningen konvergerar mot  $(s_\infty, 0, r_\infty) = (1 - r_\infty, 0, r_\infty)$  då  $t \rightarrow \infty$ , där  $r_\infty$  löser ekvationen

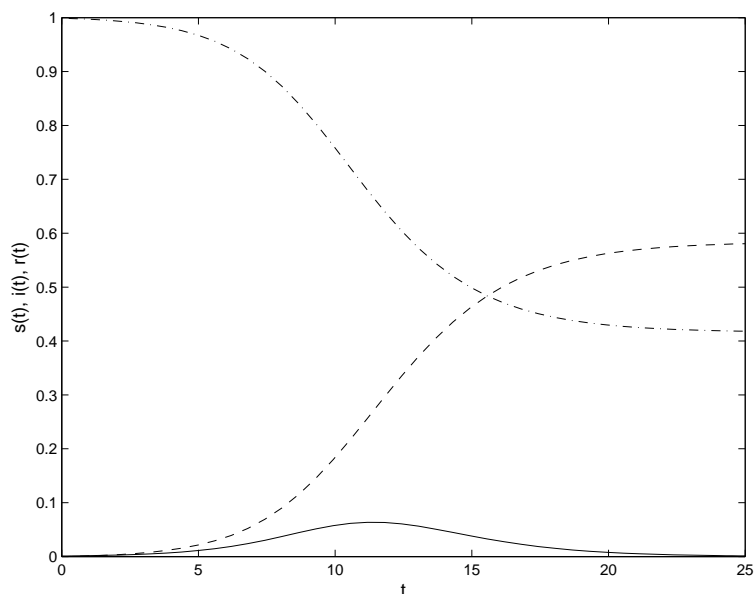
$$\frac{1 - r}{s_0} = e^{-\frac{\lambda}{\gamma}(r - r_0)}. \tag{2}$$

Denna ekvation kan lätt tolkas: andelen av de initialt mottagliga som *inte* smittas under epidemin (vänster sida) måste klara smittrycket från dem som är smittsamma under epidemin (höger sida).

Om  $i_0 > 0$  (som vi antagit) så finns en entydig lösning  $r_\infty > r_0$  till denna ekvation, medan om  $i_0 = 0$  så är  $r = r_0$  den enda lösningen i fallet att  $\frac{\lambda}{\gamma}(1 - r_0) \leq 1$ , medan det finns två lösningar,  $r = r_0$  och  $r = r_\infty > r_0$  om  $\frac{\lambda}{\gamma}(1 - r_0) > 1$ . Ett numeriskt exempel är  $\lambda = 1.5$ ,  $\gamma = 1$  (som anses stämma ganska väl med den nya influensan med veckor som tidsenhet) och  $(s_0, i_0, r_0) = (0.999, 0.001, 0)$ , dvs en mycket liten andel initialt smittade och resten mottagliga. Lösningen till (2) blir i detta fall  $r_\infty \approx 0.583$ . Det betyder alltså att ca 58% av befolkningen kommer att smittas av epidemin. Som parentes kan nämnas att man bedömer att väsentligt färre kommer att smittas av den pågående nya influensan av flera orsaker: dels antas en viss andel av befolkningen vara immuna, dels förväntas vi minska smittspridningen med olika åtgärder så som bättre hygien, och slutligen kommer många att vaccineras. I Figur 1 är differentialekvationssystemet löst numeriskt för dessa värden och vi ser hur andelen mottagliga, smittsamma och tillfrisknade varierar över tiden för att asymptotiskt nå slutstadiet  $(s_\infty, i_\infty, r_\infty) \approx (0.417, 0, 0.583)$

Av speciellt intresse är fallet när  $r_0 = 0$  (dvs inga initialt immuna) och en väldigt liten andel initialt smittade. Det visar sig då att lösningen satisfierar  $r_\infty \approx 0$  om  $R_0 := \lambda/\gamma \leq 1$ , medan lösningen  $r_\infty$  lösningen är nedåt begränsad (hur liten  $i_0$  än är) i fallet  $R_0 > 1$ . Således är fallet  $R_0 = 1$  är ett tröskelvärde.

Parametern  $R_0 = \lambda/\gamma$  kallas inom infektionsepidemiologin för fundamentala reproduktionstalet (eng. basic reproduction number). Reproduktionstalet beror förstås på hur "smittsam" själva sjukdomen är (hur mycket virus en smittsam person utsöndrar) men också på vilken population som betraktas: ju mer och tätare vi umgås ju mer risk för smittspridning. I böcker om infektionssjukdomar finns reproduktionstal angivna för många sjukdomar i specificerade regioner och tidsperioder.



**Figur 1:** Numerisk lösning till ekvationssystem (1) för fallet  $\lambda = 1.5$ ,  $\gamma = 1$  och startvärde  $(s_0, i_0, r_0) = (0.999, 0.001, 0)$ .  $s(t)$  prickad,  $i(t)$  heldragen och  $r(t)$  streckad.

Tolkningen av  $R_0 = \lambda \frac{1}{\gamma}$  är genomsnittligt antal en smittsam person smittar (i en helt mottaglig befolkning) under sin smittoperiod. Det är därför inte så förvånande att  $R_0 = 1$  är ett tröskelvärde: om man i genomsnitt smittar mer än en individ (i början av epidemin) så kommer epidemin ta fart, medan om man i genomsnitt smittar mindre än en individ så finns inga möjligheter för ett större utbrott.

## 2.2 En enkel modell för endemiskt tillstånd

Modellen ovan var för ett kort tidsförlopp; vi antog att inga nya (mottagliga) individer fördes in i populationen. Då är epidemin dömd att upphöra eftersom andelen mottagliga hela tiden minskar.

Om vi i stället vill modellera vad som händer under en längre tid så är denna approximation inte längre rimlig. Ett enkelt sätt att i en modell "tillföra" mottagliga individer och låta individer dö är att anta att nya (mottagliga) individer föds med en konstant intensitet  $\mu$ , och att individer dör med samma intensitet  $\mu$  (vare sig de är mottagliga, smittsamma eller tillfrisknade). Ekvationssystemet ovan modifieras då till följande:

$$\begin{aligned} s'(t) &= \mu - \lambda s(t)i(t) - \mu s(t), \\ i'(t) &= \lambda s(t)i(t) - \gamma i(t) - \mu i(t), \\ r'(t) &= \gamma i(t) - \mu r(t), \end{aligned} \tag{3}$$

med startvärden  $(s(0), i(0), r(0)) = (s_0, i_0, r_0)$ , där vi liksom tidigare antar att  $i_0 > 0$ . Det fundamentala reproduktionstalet ändras aningen i denna modell: man kan ju nu lämna smittstadiet av två orsaker: att man tillfrisknar eller att man råkar dö. Av denna anledning får man  $R_0 = \lambda/(\gamma + \mu)$ . Detta differentialekvationssystem visar sig också ha olika karaktär

beroende på om  $R_0$  är större än 1 eller inte: Om  $R_0 \leq 1$  så har ekvationerna endast ett (stabilt) jämviktsläge:  $(s(t), i(t), r(t)) = (1, 0, 0)$ , dvs att sjukdomen kommer försvinna ur befolkningen. Om däremot  $R_0 > 1$  så finns två jämviktslägen:  $(s(t), i(t), r(t)) = (1, 0, 0)$  som inte längre är stabilt, samt ett stabilt jämviktsläge

$$(s(t), i(t), r(t)) = (\hat{s}, \hat{i}, \hat{r}) = \left( \frac{1}{R_0}, \frac{R_0 - 1}{R_0/\delta}, 1 - \frac{1/\delta + R_0 - 1}{R_0/\delta} \right), \quad (4)$$

där  $\delta = \mu/(\gamma + \mu)$  är den (lilla) genomsnittliga andelen av livet som man är smittsam. Detta jämviktsläge kallas den *endemiska nivån*.

Som ett numeriskt exempel kan vi ta vattkoppor som är en endemisk sjukdom i Sverige (dvs det finns hela tiden smittbärare). För vattkoppor brukar  $R_0$  antas vara ungefär 15, och tiden man är smittsam är ca 1 vecka, så andelen av ens liv man är smittsam (nästintill alla smittas!) är ca  $(1/52)/80 \approx 0.00024$  om vi lever 80 år i genomsnitt. Den endemiska nivån blir i detta fall  $(\hat{s}, \hat{i}, \hat{r}) \approx (0.067, 0.00022, 0.933)$ . Vid första anblicken kan det vara förvånansvärt många tillfrisknade (=immuna), men, en typisk individ smittas vid ungefär 5 års ålder, är sedan smittsam en vecka och sedan tillfrisknad (och immun) resten av livet. I själva verket kan denna kunskap (om genomsnittlig ålder man smittas) användas för att skatta  $R_0$ . Om vi vet att individer smittas vid ca 5 års ålder och lever ca 80 år så är ju andelen mottagliga i befolkningen ca  $5/80$ , så  $5/80 \approx 1/R_0$ , dvs  $R_0 \approx 80/5 = 16$ .

### 3 Prevention

Vi har nu visat hur man kan modellera ett epidemiutbrott respektive ett endemiskt tillstånd, förvisso under det förenklande antagandet att hela populationen är homogen och blandar sig likformigt. Dessa förenklingar har dock inte visat sig avvika från verkligheten alltför mycket för sjukdomar som just influensa, förkylning och barnsjukdomar – för t.ex. sexuellt överförbara sjukdomar duger däremot inte dessa modeller som approximation av verkligheten.

Något som också kan vara intressant att modellera (och som förstås infektionsepidemiologer är primärt intresserade av!) är hur man minskar smittspridningen och allra helst stoppar den.

Grovt sett kan smittspridningen minskas på två sätt. Det ena sättet är att reducera  $R_0$  vilket kan göras på många olika sätt. T.ex. ombeds vi nu i nya influensans tider att tvätta händerna ofta, att nysa i armvecket m.m., och för allvarigare sjukdomar som SARS genom isolering. Det andra sättet är att minska andelen mottagliga, typiskt genom att vaccinera och på så sätt föra över individer från att vara mottagliga till att bli immuna (vilket innefattas i tillståndet *tillfrisknad*).

Om man ska försöka reducera  $R_0$  handlar det om att sträva mot att få ner det under 1. Vilka åtgärder som är mest (kostnads-)effektiva beror förstås på vilken sjukdom som betraktas. Om man ska vaccinera kan man använda lite mer matematik. Antag för enkelhets skull att vaccinet är perfekt, dvs att man blir helt immun, och låt  $v$  beteckna andelen som vaccineras innan epidemin anländer. Detta betyder att andelen immuna,  $r_0$ , ändras från att vara 0 till att bli  $v$ . Tröskelvärdet i (2) ändras då från  $R_0 = 1$  till  $R_0(1 - v) = 1$ . För givet  $R_0$  betyder detta att om  $v \geq 1 - 1/R_0$  så är vi under tröskelvärdet och en försumbar

andel kommer att smittas av epidemin. Gränsvärdet

$$v_c = 1 - 1/R_0$$

kallas för den kritiska vaccinationsgraden. För exemplet med influensa betyder detta att  $v_c \approx 1 - 1/1.5 \approx 0.33$ ; om man vaccinerar mer än 33% av befolkningen med ett perfekt vaccin så kommer *hela* befolkningen att vara skyddad, ett tillstånd som på engelska brukar kallas "herd immunity". Således skyddar man fler än sig själv genom att vaccinera sig (nämligen dem man hade smittat om man inte vaccinerats och dem som dessa i sin tur hade smittat).

För endemiska sjukdomar hjälper det inte att massvaccinera vid ett enstaka tillfälle. I stället måste man i detta fall kontinuerligt vaccinera en viss andel för att sjukdomen skall försvinna ur befolkningen. Om man vaccinerar andelen  $v$  kontinuerligt påverkar det (3) genom att första termen för  $s'(t)$  ändras till  $\mu(1 - v)$  och termen  $\mu v$  tillkommer i uttrycket för  $r'(t)$ . Det nya tröskelvärdet kan då visas bli  $R_0(1 - v)$  precis som i epidemimodellen, och om detta är mindre än 1 så finns bara ett (stabilt) jämviktstillstånd, nämligen  $(\hat{s}, \hat{i}, \hat{r}) \approx (1 - v, 0, v)$ , dvs sjukdomen har försvunnit och populationsandelen mottagliga (=ej vaccinerade) är  $1 - v$  och resten är immuna (=vaccinerade). Den kritiska vaccinationsgraden blir som tidigare  $v_c = 1 - 1/R_0$ . Som exempel kan vi ta mässling som också brukar antas ha  $R_0 \approx 15$ . Den kritiska vaccinationsgraden är således  $v_c \approx 1 - 1/15 \approx 93\%$ . I Sverige har vi för tillfället en vaccinationsgrad på mer än 95%, och vaccinet är nästintill perfekt, varför vi heller inte har några mässlingsfall att prata om (utom i enstaka delpopulationer som av en eller annan anledning inte vaccinerar sig).

## 4 Stokastiska modeller

Jag har hittills inte nämnt stokastiska modeller (mitt eget forskningsområde) eftersom deterministiska modeller är enklare och många viktiga insikter kan hämtas från dessa. I vissa sammanhang är dock stokastiska modeller att föredra, några av dessa ska jag nu försöka beskriva kortfattat.

Ett (potentiellt) epidemiutbrott inleds ofta med att ett fåtal individer smittats "utifrån". Det är ju då inte säkert att ett utbrott tar fart. Inledningsvis spelar därför stokastiken en viktig roll även för enkla modeller. Om populationen i betraktelse är stor (och individer blandar sig helt slumpmässigt) är det mycket osannolikt att två smittokontakter skulle ske med samma individ. Från detta följer att smittsamma individer i början smittar andra individer nästintill oberoende av varandra. Epidemin kan därför inledningsvis approximeras av en s.k. förgreningsprocess. Med hjälp av teori för förgreningsprocesser kan man därför beräkna *sannolikheten* för att en epidemi tar fart. Man kan då även införa lite mer realism i modellen genom att låta individer vara olika smittsamma (t.ex. genom att vara olika sociala, ha olika infektivitet och/eller olika smittperiodslängder). Detta kommer i hög grad påverka sannolikheten för ett utbrott, medan slutstorleken primärt beror av motsvarande genomsnittsvärden. Man kan även visa en central gränsvärdessats som säger att slutandelen smittade blir normalfördelad med väntevärde  $r_\infty$  (som ovan) och med en explicit standardavvikelse av storleksordning  $1/\sqrt{n}$ , där  $n$  är populationsstorleken. Detta resultat är även viktigt när man ska skatta parameterar (t.ex.  $R_0$ ) från tidigare utbrott. Man får då inte bara punktskattningar  $\hat{R}_0$ , utan även konfidensintervall på skattningarna.

Ett annat tillfälle då stokastiska modeller verkligen är att föredra är om populationen inte blandar sig homogent, utan där det i stället finns små "kluster" inom vilka smittspridningen är väsentligt högre. Då är deterministiska modeller med "massverkan" olämpliga approximationer av verkligheten. Ett viktigt exempel på sådana kluster för bl.a. influensa och förkylning är hushåll/familjer. Det är ju mycket större risk att jag blir smittad av mina barn än att jag smittas av någon på gatan. I sådana fall bör man i modellen ta hänsyn till stokastiken inom hushållen och sedan modellera smittspridningen mellan hushåll på liknande sätt som ovan. En annan klass av sjukdomar där sociala strukturer spelar stor roll är sexuellt överförbara sjukdomar. Vill man modellera sådana bör man studera smittspridning på nätverk/slumpgrafer, där kanterna i nätverket representerar sexuella kontakter mellan människor.

Ett sista exempel jag vill nämna, där stokastiken är viktig även i de enklaste modellerna, är endemiska modeller. Vi såg ju i exemplet med mässling att den endemiska nivån var  $(\hat{s}, \hat{i}, \hat{r}) \approx (0.067, 0.00022, 0.933)$ . I ett land som Island med ca  $n = 250\,000$  individer (före vaccinet infördes på 60-talet) betyder det att *antalet* smittade i endemiska nivån är ca  $(n\hat{s}, n\hat{i}, n\hat{r}) \approx (16\,700, 50, 233\,250)$ . Antalet smittsamma i jämvikt är således endast 50 personer! Självklart varierar detta över tiden, så det är inte förvånande att antalet smittsamma ganska snart råkar gå ner i 0 (bl.a. finns ju säsongsvariation som jag inte behandlat), och när detta väl inträffat så är sjukdomen utplånad. Den kloke inser dock att Island knappast var helt isolerat ens på 60-talet, så mässlingen borde snabbt ha förts tillbaka in i landet. Detta är bara delvis rätt tänkt. En ny epidemi kan nämligen inte ta fart direkt efter att sjukdomen dött ut – det finns då för få mottagliga. Efter en tid har dock tillräckligt många (mottagliga) barn fötts för att ett nytt epidemiutbrott kan ske. Jag har självklart förenklat verkligheten, men likväl stämmer det om man tittar på mässlingsfall på Island under perioden före vaccination infördes: att stora utbrott skedde med exakt 4 års intervall (regelbundenheten beror på skolstarten efter sommaren) och endast enstaka importerade fall däremellan! I England, med en väsentligt större befolkning, blir den endemiska nivån på antalet smittsamma  $n\hat{i} \approx 11\,000$ . Detta antal kommer förstås också fluktuera, men det är inte lika troligt att det slår i nollan inom överskådlig tid. Även detta bekräftas av data som visar att mässlingen hela tiden var endemisk i England under den aktuella perioden. Att försöka förstå vilken den "kritiska populationsstorleken" är (som separerar dessa två olika scenarier), och hur den beror av olika egenskaper i populationen, hos sjukdomen och även vaccinet i förekommande fall, är i mitt tycke ett intressant forskningsområde.

## 5 Verkligheten

Jag har ovan beskrivit några enkla modeller och gett ett par "leksaksexempel". Man kan då fråga sig om metoderna inte är mer sofistikerade när mycket står på spel, som t.ex. nu för den pågående nya influensan. Svaret är, som så ofta, att de enkla modellerna ger de viktiga insikterna, men sedan gör man förstås mer verklighetstroga modeller när de ska användas i specifika sammanhang.

Det finns många aspekter som brukar tillföras modeller som t.ex. ska förutsäga hur många som kommer smittas av den nya influensan, titta t.ex. i någon av de senaste numren av *Nature* eller *Science*. Några exempel på sådana är: effekter inte bara av hushåll, men

också skolor och ibland även arbetsplatser, samt information om resemönster. Att ha en spatial struktur är också viktigt (en effekt blir att tillväxttakten i epidemin går mot det linjära snarare än det exponentiella) och att man också tar hänsyn till individers olika mottaglighet och sociala struktur över åldern: barn tenderar att vara mer mottagliga och ha tätare kontakter än vuxna, samt att merparten individer umgås i högre grad med jämnåriga. Säsongsvariationer är en annan viktig aspekt att ta hänsyn till om man vill komma verkligheten nära.

För mer komplicerade modeller applicerade på specifika länder (och dess befolkningsstruktur) är det förstas svårt att dra några analytiska slutsatser. Vad man i stället gör är stora simuleringsstudier, där man även varierar parametrar, för att se vad som kan tänkas hända. Nästintill alltid studerar man också vilka effekter olika preventiva åtgärder (vaccinering, men också stängning av drabbade skolor m.m.) kan tänkas ha.

Jag var i förra veckan (24-25/9) på ett möte om H1N1-influensan på europeiska smittskyddsinstitutet ECDC, som råkar ligga i Stockholm, och tog del av flera liknande modeller och hörde vad infektionsepidemiologer hade att säga. En intressant sådan studie visade att om man kunde implementera vaccineringen i USA (där endast en mindre andel kommer att vaccineras) innan epidemin tar riktig fart så kommer detta att reducera antalet som smittas (och antalet som dör) med  $2/3$  jämfört med om epidemin redan tagit fart. Slutsatsen var att det är viktigt att skynda på framställandet av vaccinet och att snabbt distribuera det, men även att åtgärder syftandes till att *fördröja* smittspridningen är viktiga (dylika åtgärder är mycket mindre kostsamma/dyra jämfört med åtgärder att reducera smittspridningen långsiktigt).

## 6 Referenser

Jag har medvetet inte givit massa referenser till olika resultat. Vill man se aktuella tillämpningar kan man som sagt att titta i aktuella nummer av t.ex. Nature och Science. Framträdande grupper finns bland annat vid Imperial College (Neil Ferguson), University of Washington (Ira Longini och Elizabeth Halloran) och Harvard (Mark Lipschits).

Vill man lära sig lite mer om modellerande av epidemier är nog boken *Infectious diseases of humans* av Anderson & May (Oxford, 1991) den överlägset mest inflytelserika. Jag kan även rekommendera *Mathematical epidemiology of infectious diseases* av Diekmann & Heesterbeek (Wiley, 2000) som håller en högre matematiskt nivå. Om man är intresserad av stokastiska modeller och statistiska inferensmetoder får jag vara ofin nog att referera till boken *Stochastic epidemic models and their statistical analysis* av Andersson & Britton (Springer, 2000). Mig veterligen finns bara en populärtext på svenska (utöver den ni har framför er!), även den skriven av undertecknad: "Pest, kolera och matematik", som ingår som ett kapitel i den alltför lite uppmärksammade boken *Människor och matematik – läsebok för nyfikna* (NCM, 2008). Ni behöver förstas inte titta i den boken för min artikel – speciellt inte när ni läst innevarande artikel – men det finns en mängd intressanta artiklar skrivna av ett 20-tal framstående svenska matematiker, bl.a. Medlemsutskickets egen redaktör.