

EN SIKKER GENÅBNING

– matematisk set

Forskere fra Aalborg Universitet har udarbejdet en model, der kan forudsige hvor længe og hvor mange man skal teste for at være sikker på, om en virus er uddød eller ej. Den matematiske model kan gøre isolationsstrategien mere effektiv, når den næste pandemi rammer.

Det trækker dybe spor gennem samfundet, når farlige virus og mutationer fremtvinger nedlukning og isolation. En ny model udviklet af forskere på Aalborg Universitet (AAU) kan hjælpe myndigheder med at få et mere nøjagtigt billede af, hvornår enkelte mutationer af en virus kan anses for at være bekæmpet. Det kan spare os for millioner af kroner i unødvendige test og nedlukninger.

Bag modellen står en gruppe forskere fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet og Det Tekniske Fakultet for IT og Design på AAU. Med udgangspunkt i data fra coronamutationer i de nordjyske mink i efteråret 2020, har de udarbejdet en model, der viser, hvornår man kan være sikker på, at en virusvariant ikke længere findes i samfundet.

Mutationer skjuler sig i menneskehavet

En af udfordringerne ved at bekæmpe en virus som COVID-19 med forskellige mutationer er, at man ikke kan teste alle på samme tid, og at det ikke er alle smittede, der bærer den samme genetiske mutation. Derfor kan aktive mutationer "gemme sig" længe i befolkningen, hvis de ikke dukker op i testresultaterne – enten fordi de smittede ikke bliver



Foto: Colourbox

testet, eller fordi de positive test ikke efterfølgende bliver gennemsekventeret.

For at være sikker på, hvilken mutation, en smittet har i kroppen, skal en positiv PCR-test nemlig sendes til genomsekventering. Her bliver virusens nøjagtige genetiske kode kortlagt. Problemet er, at genomsekventering tager tid, og derfor er det ikke alle positive test, der bliver sekventeret og kortlagt. Den usikkerhedsfaktor er afgørende for, hvor nøjagtigt man kan vide om

en nedlukning skal forlænges eller aflæses.

»Det kan godt være, at man ikke finder nogen bærere af mutationen i ugevis, men derfor kan den stadigvæk godt være aktiv i befolkningen,« forklarer Martin Bøgsted fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på AAU.

Kort over det ukendte

For at komme usikkerheden til livs – eller i det mindste omdanne den til mere håndfaste tal – er forskerne

Om forfatteren

Jakob Brodersen er freelancejournalist

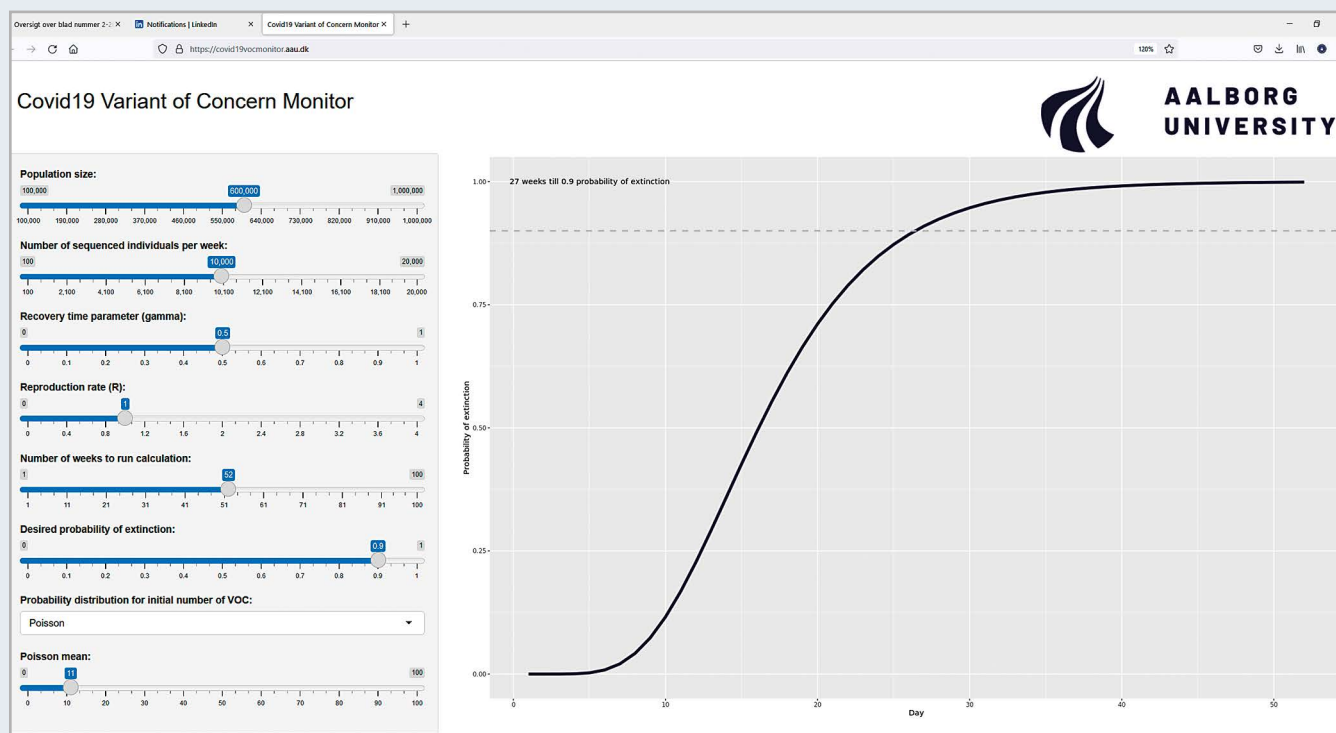
Om forskerne



Jakob Stoustrup er professor og prodekan ved Det tekniske Fakultet for IT og Design, Aalborg Universitet. jakob@es.aau.dk



Martin Bøgsted er professor ved Klinisk Institut, Aalborg Universitet. m_boegsted@dcm.aau.dk



Simuler selv en genoplukning

Du kan selv prøve at simulere en genoplukning med AAU's model via dette link: covid19vocmonitor.aau.dk

Beregningsmodellen implementerer den matematiske model, der er beskrevet i den videnskabelige artikel. Artiklen beskriver, hvordan sammenhængen mellem sygdomsforløb og teststrategi kan udtrykkes ved en såkaldt *skjult Markov model*. De underliggende statistiske fordelinger er komplekse, såkaldte *hypergeometriske*

fordelinger, men artiklen beskriver ligeledes, hvordan en enklere model kan opnås gennem en *Poisson-approximation*. Alt i alt fører dette til, at et estimat af det aktuelle antal smittede med en bestemt virus-variant kan beregnes gennem to simple, iterative formler. Modellen viser sandsynligheden for, at en bestemt virusvariant er uddød. Den vandrette akse er tid siden start. Den lodrette akse er sandsynlighed for, at varianten er uddød i den betragtede population.

De indgående parametre i beregningsmodellen er:

Populationsstørrelse:

Denne er sat til max 1 million for at begrænse serverbelastningen. For større befolkningsgrupper kan man eventuelt som approksimation skalere resultaterne.

Antal sekventerede per uge:

I Danmark har teststrategien været så vidt muligt at sekventere hele virusgenomet på alle positive PCR-prøver. Ved for eksempel 200.000 daglige prøver og en positivprocent på eksempelvis 1%, vil det altså resultere i 14.000 ugentlige helgenomsekventeringer.

Revalideringsparameter (γ):

$1/D$, hvor D er det antal uger, en gennemsnitlig patient er syg. For COVID-19 er γ typisk i intervallet 0,5-1,0.

Reproduktionsrate (R):

Det forventede antal infektioner som følge af en given infektion. Hvis $R < 1$ vil smitten være aftagende, hvis $R > 1$ vil smitten være stigende.

Antal uger for simulering:

Afhængig af de øvrige parametre kan det være nødven-

digt at simulere kortere eller længere tid. Simuleringens længde skal tilpasses, så man opnår den ønskede sandsynlighed for uddøen, se nedenfor.

Ønsket sandsynlighed for uddøen:

Denne parameter tegner blot en vandret linje, der angiver det ønskede sandsynlighedsniveau, altså hvor sikker man ønsker at være på, at den betragtede variant er uddød.

Sandsynlighedsfordeling for begyndelsessmitte:

Artiklen angiver tre modeller for sandsynlighedsfordeling af smitten ved simuleringens start: atomisk fordeling, Poisson-fordeling og ligelig fordeling. I artiklen argumenteres der for, at Poisson-modellen er særligt velegnet, men de to øvrige er til rådighed for fuldstændighedens skyld. Til hver fordeling knytter sig en karakteristisk parameter, der ligeledes skal indstilles. Eksempelvis er "Poisson mean" gennemsnittet i den Poisson-fordeling, der modellerer antallet af testede personer, der har den betragtede variant. Den kan beregnes som antallet af testede ganget med den andel, der har den pågældende variant.



Foto: Colourbox

fra de to fakulteter på AAU gået sammen om at udvikle en matematisk model, der skal gøre sundhedsmyndighederne klogere på, hvornår de kan stole på, at "nul smittede" nu også betyder, at en virusvariant reelt er udryddet i en befolkningsgruppe.

I modellen kan man indstille, hvor mange smittede, der sandsynligvis har været i en befolkningsgruppe til at begynde med. Herefter indtaster man befolkningens størrelse, og hvor mange genomsekventeringer man kan gennemføre om ugen.

Det, der gør modellen speciel, er muligheden for at justere, hvor hurtigt patienterne kommer sig efter at være blevet smittet, og hvor smitsom virusvarianten er. De tal regner sundhedsmyndighederne ud, og de er i sagens natur afgørende for, hvor hurtigt man kan begynde at slække på restriktionerne igen.

Pudsigt nok er en meget smitsom variant hurtigere udryddet, fordi den ikke vil kunne "gemme" sig i befolkningen på samme måde som en, der er mindre smitsom.

Når alle tallene er lagt ind i modellen, tegner den en kurve over den statistiske sikkerhed for, at en virusvariant er udryddet i en

befolkningsgruppe.

Her kan man se, hvor lang tid der skal gå med en given testindsats i en befolkningsgruppe, før kurven når over 70, 80, 90 eller 100 percents statistisk sandsynlighed for at være uddød.

Med modellen i hånden, får myndighederne et statistisk redskab, som potentielt kan forhindre dem i at holde samfundet lukket for længe – eller at lukke op for hurtigt, og dermed spille indsatsen på gulvet.

Et nul er ikke et nul med det samme

Ideen til at udvikle modellen kom under nedlukningen af seks nordjyske kommuner i efteråret 2020, hvor en potentielt vaccineresistent mutation var dukket op i nordjyske mink.

Selv om genomsekventering kun havde afsløret i alt 11 tilfælde af den såkaldte Cluster5-mutation fordelt på fire uger i sensommeren, skulle der gå yderligere næsten 15 uger med nul smittede med Cluster5, før sundhedsmyndighederne kunne føle sig sikre på, at den var blevet udryddet. Den nøjagtige matematiske model fandtes nemlig ikke på det tidspunkt, og det tvang sundhedsmyndighederne til at træffe deres beslutninger på et

mere usikkert grundlag, end hvis samme situation skulle opstå igen.

»Havde vi haft modellen dengang, ville man kunne regne sig frem til, hvornår det var sikkert at lukke samfundet op igen,« siger Martin Bøgsted.

Kan hjælpe hele verden

Modellen fra Aalborg er blevet offentliggjort i tidsskriftet *Scientific Reports* og ligger nu frit tilgængelig til lignende scenarier i fremtiden. Til gavn for ikke bare Danmark, men for hele verden, siger Jakob Stoustrup, der er professor ved Det Tekniske Fakultet for IT og Design.

»Nu er modellen en del af det beredskab, som nationer og myndigheder rundt omkring i verden har til rådighed i deres arsenal. Vi håber, at den kommer til bred anvendelse,« siger han.

»Isolationsstrategier har mange omkostninger; økonomisk, socialt og menneskeligt på tvivsel, folkesundhed og personlig frihed. Derfor er det vigtigt at få hævet isolationen igen så hurtigt som muligt. Det har vi givet et beregningsgrundlag for nu,« fastslår Jakob Stoustrup, der desuden er medlem af den faglige referencegruppe, der har rådgivet Folketinget om behandlingen af coronapandemien siden efteråret 2020.

Forskere på mission

For Jakob Stoustrup har det været helt naturligt at kaste, hvad han ellers havde i hænderne for at forsøge at bringe sin viden i anvendelse i den akutte krise, som COVID-19 pandemien har været. »Jeg ser det som en naturlig del af, at vi på AAU ser os selv som et missionsdrevet universitet, hvor forskningen og undervisningen tager afsæt i virkelige, samfundsmæssige udfordringer,« siger han.

»Vi forsøger derfor altid at stille os an på en måde, så vores viden og forskning på bedst mulig måde kan være med til at løse de globale udfordringer, vi står overfor.« ■

Videre læsning

Læs den videnskabelige artikel i *Scientific Report*: www.nature.com/articles/s41598-021-04108-8

Siden april 2020 har Aalborg Universitet sammen med bl.a. DTU og Statens Seruminstitut forsket i COVID-19 med midler fra Novo Nordisk-fonden. Det er med midler herfra, projektet med modellering af hensigtsmæssig genåbning er gennemført.