

TEMP

TIDSSKRIFT FOR HISTORIE

EPIDEMI HISTORIE



MATEMATISK MODELLERING SOM HISTORISK VÆRKTØJ

Et studie af københavnske koppeepidemier

Andreas Eilersen

Under den nylige covid-19-pandemi stiftede den brede befolkning bekendtskab med en ellers mindre kendt del af sygdomsforskningen, nemlig matematisk modellering af epidemier. Modeller blev udviklet og fortolket i et forsøg på at forstå de underliggende mekanismer bag pandemiens vækst og aftagen og ofte også i et (måske misforstået) forsøg på at spå om det konkrete antal af syge, efterhånden som pandemien skred frem. Trods mange forskelligartede forudsigelser, der selvfølgelig ikke alle blev til virkelighed, lykkedes det ved hjælp af modellerne at opnå en dybere forståelse for nogle af de faktorer, der spillede ind på spredningen af covid-19. Eksempler på dette kan bl.a. findes hos en række forskningsbidrag, som 1) undersøgte effekten af lockdowns og massetestning, 2) afdækkede, at superspredere kunne have afgørende betydning for pandemiens dynamik, og endelig 3) belyste betydningen af kontaktopsporing.¹

I sygdomsmodellerne har vi således et nyttigt værktøj, hvis brug dog besværliggøres af både det store antal ubekendte, der indgår i beregningerne, og af den manglende mulighed for at teste modellerne ved eksperimenter. Det er derfor nærliggende at overveje, om man ved at holde modellerne op mod dødelighedsdata fra tidligere epidemier kan bruge denne metode til at forstå historiske sammenhænge bedre. Ved samme lejlighed kunne man opnå en bedre forståelse af modellernes parametre samt deres nøjagtighed og begrænsninger. Et relativt vellykket eksempel på denne type samspil er de modeller for pest, som er udviklet af primært matematiske epidemiologer på Universitetet i Oslo, og som kaster nyt lys over pestens smitteveje.²

I denne artikel vil jeg forsøge at demonstrere en mulighed for samspil mellem sygdomsmodellering og historieforståelse. Jeg vil konstruere en model for koppeepidemier, som vi så dem i Danmark før opfindelsen af vaccinen. Når mit valg falder på koppeepidemier, skyldes det både tilgængeligheden af data og koppesygdommens betydning for den medicinske udvikling og samfundsudviklingen. Da data er lettest tilgængelige for København, er byen hovedfokus for denne artikel.

Kopper var før opfindelsen af vaccinen en både meget udbredt og meget dødelig børnesygdom. Næsten alle, der nåede voksenalderen, havde på et tidspunkt haft

1 Vedr. effekten af lockdowns og massetestning, se Johanna m.fl.: "Mass screening vs lockdowns"; vedr. superspredere, se Sneppen m.fl.: "Overdispersion in COVID-19"; vedr. kontaktopsporing, se Mayorga m.fl.: "A modelling study".

2 Dean m.fl.: "Human Ectoparasites and the Spread of Plague."

sygdommen, og over 10 % af de smittede døde.³ I dag ved vi, at kopper forårsages af *variolavirus* (fra latin *variola*, ”kopper”). Virussen smitter gennem luften eller ved kontakt med inficerede overflader såsom sengetøj, som de syge har benyttet. En overstået koppeinfektion forårsager livslang immunitet, og flere lignende sygdomme findes hos almindelige husdyrarter. Den nok mest betydningsfulde af disse dyresygdomme er kokopperne, som ligeledes forårsager immunitet mod menneskekopper efter en infektion.⁴ De to sidstnævnte faktorer er givetvis årsagen til, at en vaccine mod kopper kunne udvikles som den første nogensinde. Den var baseret på kokoppematerie og blev opfundet – måske ikke for første gang – af Edward Jenner i 1798. Jenner sendte senere den første vaccine til Danmark i 1801.⁵

Der var på grund af sygdommens høje smitsomhed og dødelighed stor interesse i samtiden for måder at afbøde sygdommen på. Dette gjorde sig i mindre grad gældende blandt almuen, som ofte havde en mere fatalistisk holdning til sygdomme generelt, men det var tydeligt blandt overklassen og medicinere.⁶ Indførelsen af vaccinen i Danmark forløb måske på grund af denne interesse hos toneangivende samfundsgrupper så hurtigt, at der i koppedataene kan ses et tydeligt ’før’ og ’efter’ 1801. Jeg vil i denne artikel udelukkende fokusere på tiden før vaccinen.

Dødelighedsdata for kopper fra perioden har jeg fra Henrich Callisen. Callisen var en dansk kirurg og mediciner samt generaldirektør for Kirurgisk Akademi. Gennem sin karriere så han det som sin opgave at bringe kirurgien nærmere medicinen og bidrage til en mere videnskabelig uddannelse af kirurgerne. Hans hovedværk, *Physisk Medizinske Betragtninger over Kiöbenhavn* udkom i 1807-9 og var skrevet med bl.a. dette formål for øje.⁷ Bogen indeholder en tabel over koppedødeligheden i København på årsbasis fra 1750 frem til 1808. Disse tal udgør et lettilgængeligt lille datasæt, som kan bruges som sammenligningsgrundlag for modellens resultater. Callisen er dog ikke en førstehåndskilde, men viderebringer blot tal ”udtaget af Mortalitets-Listen fra 1749 til 1808”.⁸ Jeg har ikke været i stand til at finde denne liste og har derfor været nødt til at støtte mig til Callisens tal i en formodning om, at det overordnede mønster i hvert fald er korrekt rapporteret.

I den fremsatte model vil jeg inkorporere variolation, en forløber for vaccinationen, som indebar, at patienten blev bevidst smittet med en lille mængde koppe-materie. Variolation kaldtes i Danmark almindeligvis inokulation, men jeg vil her ikke benytte denne betegnelse, da inokulation inden for biologi benyttes i en bredere betydning om at påføre noget bakterier eller virus. Variolationen var smitsom og kunne således have spillet ind på koppernes udbredelse.⁹ I forbindelse med variolationens ind-

3 Bernoulli, med kommentarer af Blower: ”An Attempt at a New Analysis”, 276-278; Huth: ”Quantitative Evidence”, 262-264.

4 Ellner: ”Smallpox: Gone but not Forgotten”, 263-266.

5 Plett, efter Sudhoffs Archiv: ”Peter Plett and Other Discoverers.”

6 Den Kgl. Vaccinationskommission, Forhandlings- og korrespondanceprotokol (1801-1805); Bonderup: ”En kovending”, kap. 1; Skydsgaard: *Fra pest til corona*, 16.

7 Bricka: *Dansk biografisk Lexikon*, Bind III, 343-349.

8 Callisen: *Physisk-medizinske Betragtninger*, Bind 2, kap. 8, 147.

9 Bonderup: *En kovending*, kap. 1; Davenport m.fl.: ”The Geography of Smallpox in England”, 77.

førelse i København i sidste halvdel af 1700-tallet så vi, at koppeepidemierne pludselig ændrede dynamik fra store udbrud med flere års mellemrum (en epidemisk tilstand) til små, næsten konstante udbrud (en endemisk tilstand). En graf over antallet af koppe-dødsfald i København (efter Callisen) kan ses i figur 1. Med modellen vil jeg undersøge, om variolationen kan have været en medvirkende årsag til denne ændring.

Idéen bag denne hypotese er, at variolation ved kontinuerligt at tilføre nye smittede måske forhindrer kopperne i at nå en tilstand, hvor sygdommen er næsten uddød i længere perioder. I sådanne perioder kan antallet af modtagelige i befolkningen nemlig vokse, efterhånden som børn bliver født uden at blive smittet med og immune over for kopper. Et højt antal modtagelige vil så kunne føre til en eksplosiv epidemi-udvikling, når sygdommen efter nogle år genindføres udefra. Smitsom variolation kan have sørget for, at kopperne aldrig helt forsvandt, men til gengæld at der heller aldrig har været nok modtagelige personer til at starte en stor epidemi.

Der er begrænset viden om variolation i Danmark, og de fleste henvisninger til praksissen, som jeg har kunnet finde i nutidige historietekster, består af brudstykker i bøger og artikler, som har et andet fokus.¹⁰ Den mest systematiske gennemgang af emnet findes hos Gerda Bonderup, som konkluderer, at variolationen aldrig nåede større udbredelse uden for de bedrestillede kredse. Hun henviser dog til en samtidig omtale af såkaldte koppekøb, en praksis, hvor almindelige mennesker i begyndelsen af 1800-tallet købte smitsomt koppemateriale for bevidst at pådrage sig sygdommen.¹¹ Ud over at argumentere for anvendelsesmulighederne for matematiske modeller i historie vil jeg med denne artikel således også pege i retning af, at udbredelsen af variolation i Danmark kan have været hyppigere end hidtil troet, og at dens udbredelse ville være et spændende emne for fremtidig forskning.

Ud over variolationens rolle vil jeg undersøge, hvordan kopperne kunne blive endemiske i en så relativt lille befolkning som København på dette tidspunkt. Da et overstået koppeforløb giver (næsten) livslang immunitet, er sygdommen afhængig af en stor tilførsel af nye modtagelige personer. Kopper kan således kun blive endemiske, hvis fødselsårgangene er tilpas store, og de kræver derfor en relativt stor befolkning. Dog er det muligt, at opdelingen af bybefolkningen i mindre, geografisk adskilte enheder kan have givet kopperne bedre mulighed for at fastholde deres tag i byerne. Ræsonnementet bag dette er, at regelmæssige epidemier i adskilte byer ville kunne komme ud af fase med hinanden. Således ville kopperne måske nok kunne uddø i én eller flere byer, men hvis der samtidig er en epidemi i gang i bare en enkelt anden by, ville de kunne blive genindført via migration. Denne effekt kendes fra studiet af isolerede økosystemer og populationer af dyr og kaldes her *redningseffekten*.¹² De danske købstæder og især København var desuden også i 1700-tallet forbundet med andre europæiske handelsbyer,¹³ og dette netværk kan have betydet, at det tilgængelige reservoir af ikke-immune personer var noget større end den ret begrænsede danske bybefolkning i perioden.

10 Sköld: *The two faces of smallpox*, 245-246; Thiedecke: *Fattigdom og forbrydelse*, afsnit 23A.

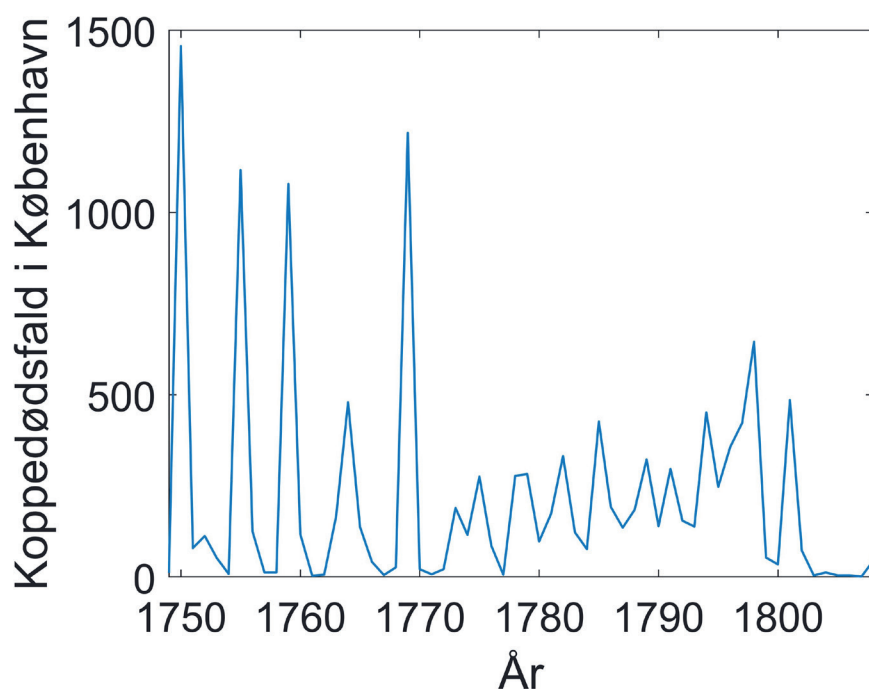
11 Bonderup: *En kovending*, note 29.

12 Gotelli: "Metapopulation Models".

13 Bryld: *Danmark i oldtid og nutid* (kapitel: Den florissante handel).

Opsummeret er de to hypoteser, jeg vil forsøge at sandsynliggøre eller afvise med modellering, således: (1) At ændringen i koppernes dynamik i København omkring 1770 kan hænge sammen med indførelsen af variolation i større skala. (2) At den geografiske opdeling af bybefolkningen i Danmark og landets nærområde i adskilte, men forbundne byer kan have spillet en rolle i koppernes endemisering.

Det arbejde, der præsenteres her, skal langt fra forstås som et færdigt og endegyldigt bud på, hvorfor koppedynamikkerne i København i 1700-tallet så ud, som de gjorde. I stedet skal det ses som en slags prototype, der skal illustrere, hvordan matematiske modeller kan bruges til at undersøge historiske sammenhænge. Modellerne tillader os at afprøve forskellige scenarier, realistiske eller hypotetiske, på en systematisk måde. De kan desuden give os en kvalitativ idé om, hvilke faktorer der kan have resulteret i de epidemiforløb, vi ser i de historiske data.



Figur 1. Antallet af døde af kopper i København i slutningen af 1700-tallet, efter data fra Cal-lisen. Bemærk ændringen i dynamik omkring 1770 samt koppernes næsten fuldstændige udryddelse efter vaccinationens begyndelse i 1801. Det gennemsnitlige årlige antal døde er 299 for perioden 1749-1769 og 212 for 1770-1801. Årsagen til, at den sidste epidemi inden år 1800 tilsyneladende er større end de foregående, er ukendt, og der kan være tale om en tilfældighed.

GRUNDLÆGGENDE OM MATEMATISKE MODELLER AF EPIDEMIER

Der findes inden for den matematiske epidemimodellering to typer af modeller. Den mest udbredte er baseret på ordinære differentialligninger (ODE-baseret) og er således rent matematisk. Ligningerne har i hvert fald i teorien en løsning, som er determini-

stisk, og de kan løses på en computer med relativt simple numeriske metoder. Ligningerne har dog den ulempe, at det er næsten umuligt at tage højde for individuelle forskelle i de befolkninger, man modellerer. Til dette formål er den anden type model, den agent- eller individbaserede, til gengæld ideel. I denne type model simulerer man hvert individ i befolkningen og opstiller nogle regler for, hvordan disse individer bevæger sig, interagerer med hinanden og derved spreder en epidemisk sygdom. Modeller af denne type er en mere reel simulation af et samfund og tillader, at man kigger på forskelle i smitsomhed og adfærd mellem individer. Til gengæld er de sværere at beskrive matematisk og kan være mere komplicerede at programmere.

Den model, jeg her vil behandle, er tættest på den første type, da den baserer sig på differentiallyigninger og ikke tager højde for individuelle forskelle. Dette vurderer jeg ikke er muligt at gøre på en velbegrundet måde i denne sammenhæng, da det selv med moderne data kan være svært at kvantificere fordelingen af kontakter og smitsomhed. Dette bliver kun mere problematisk i en historisk sammenhæng, hvor kvantitative data om adfærd fra for eksempel spørgeskemaundersøgelser ikke er tilgængelige. Dog vil modellen inkorporere *stokastiske fluktuationer*, dvs. mindre, tilfældige udsving i den smittede befolkning. Disse kan nemlig være afgørende for, om en epidemi i et lille samfund uddør efter det første udbrud eller overlever på et lavt niveau og bliver endemisk. Jeg vil benytte den såkaldte *Gillespie-algoritme* til at løse de stokastiske differentiallyigninger. En skitse af denne metode følger herunder.

OPSTILLING AF MODELLEN

For at simulere koppernes forløb opdeler jeg befolkningen i fire grupper efter sygdomsstatus, såkaldte kompartementer [eller compartments]: De modtagelige raske (normalt noteret S for *susceptible*), de eksponerede (E), som er smittet med sygdommen, men endnu ikke smitsomme, de infektiøse (I) og de immune (R for *recovered*). Antallet af personer, der eksponeres for sygdommen pr. dag, kan nu skrives $\frac{\beta SI}{N}$, hvor N er størrelsen på den samlede befolkning, og β er den daglige smitterate pr. person. Denne anslås at være ca. 0,5 personer pr. dag for kopper. Ved en varighed af den smitsomme periode på 10 dage betyder denne smittesandsynlighed nemlig, at hver smittet person giver sygdommen videre til fem andre i gennemsnit, hvilket stemmer med koppernes observerede smitsomhed.¹⁴ Ændringen pr. dag i antallet af modtagelige personer (noteret $\frac{dS}{dt}$) kan dermed skrives

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - \frac{\beta SI}{N} - \delta S = \mu(N - S) - \frac{\beta SI}{N}$$

hvor μ er fødselsraten og μN derfor er det daglige antal børn, der bliver født ind i befolkningen. Hvis den forventede levetid er 30 år, hvilket jeg her groft anslår,¹⁵ er $\mu = 1/(30 \cdot 365)$ pr. dag.¹⁶

14 Anderson og May: *Infectious Diseases of Humans*, 87-91.

15 Andersen: *Dødelighedsforholdene i Danmark*, 288.

16 Jaffé og D'Agostino: "Relation Between the Average Lifetime".

δ er den daglige risiko for at dø pr. person, og ganges denne risiko med antal medlemmer af hver gruppe (δS , δE , osv.), fås de daglige antal dødsfald i gruppen. Jeg antager her, at befolkningstallet er stabilt, hvilket kræver, at $\delta = \mu$, dvs. antallet af fødsler pr. tidsenhed er lig med antallet af dødsfald. Dette var ikke helt sandt for København i slutningen af 1700-tallet, som havde en svagt voksende befolkning.¹⁷ Befolkninger, der vokser ved fødselsoverskud, vil typisk have en overvægt af børn og unge, hvilket selvfølgelig kan spille en rolle for en børnesygdom som kopper. Da jeg ikke modellerer aldersstruktur, forventer jeg dog, at det ville have en mindre effekt på modellen, hvis jeg medtog befolkningstilvækst.

Ændringen i antallet af eksponerede pr. dag kan skrives som

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\beta SI}{N} - \frac{1}{\tau}E - \delta E$$

hvor T er varigheden af den ikke-smitsomme, eksponerede fase af sygdommen. $\frac{1}{\tau}E$ er derfor det antal personer, der bliver smitsomme hver dag og altså forlader E -kompartementet for at gå videre til I -kompartementet. Den daglige ændring i antal smitsomme bliver nu

$$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{\tau}E - \frac{1}{T}I - \delta I$$

hvor T er varigheden af den smitsomme fase. Kopper er mest smitsomme kort tid efter, at patienten har fået synligt udslæt, og denne smitsomme fase varer mellem syv og 10 dage. Dette er tæt på varigheden τ af den ikke-smitsomme, eksponerede fase (10-12 dage)¹⁸. Endelig bliver ændringen i antallet af immune

$$\frac{dR}{dt} = \frac{1}{T}I - \delta R$$

Denne model kaldes også en *SEIRS-model* og er baseret på den såkaldte *SIR-model*, som først blev udbredt af William Kermack og Anderson McKendrick.¹⁹

Uden at komme nærmere ind på de praktiske detaljer vil jeg her inkorporere variolation matematisk ved at tilføje to parallelle kompartementer, ét for eksponerede via variolation og ét for smitsomme på grund af variolation. Personerne i disse to kompartementer opfører sig i min model fuldstændig som almindelige eksponerede og smitsomme, men deres smitsomhed er lavere end de naturligt smittede, da man må gå ud fra, at der blev truffet forholdsregler for at forhindre smitte fra planlagt variolation. Smitteraten β for de variolerede ganges af den grund med et lille tal $p < 1$, som angiver,

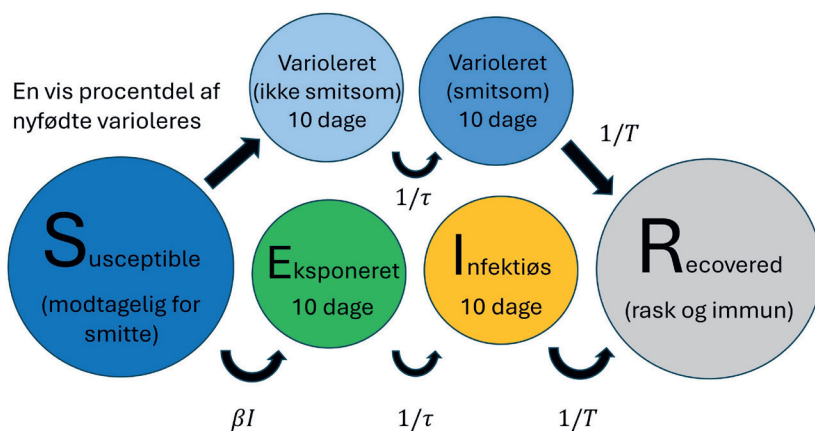
17 Folketælling 1769, tabeller (1769-1770), København, Rigsarkivet (herefter RA); Tabeller over Folkemængden i Kongeriget Danmark, 1787, RA.

18 Breman og Henderson: "Diagnosis and Management of Smallpox", 1300-1302.

19 Kermack og McKendrick: "A Contribution to the Mathematical Theory", 712-714.

hvor stor en brøkdel smitterisikoen fra de variolerede er i forhold til den naturlige smitterisiko. På samme måde kan geografisk opdeling i flere byer simuleres ved at duplikere de ovennævnte kompartementer og indføre en 'flyttrate' mellem dem. Et diagram over modellen med variolation vises i figur 2.

Det stokastiske element indføres i modellen ved at benytte den førnævnte Gillespie-algoritme, som groft sagt sætter begivenheder i centrum for simulationen. Det vil sige, at kun begivenheder, hvor antallet af personer i hvert kompartement ændrer sig, rent faktisk simuleres. Al den tid, der går imellem dem, hvor der ikke sker noget, simuleres ved at justere tidsskridtet mellem simulationens opdateringer.²⁰ Længden af tidsskridtene afgøres ved at beregne raterne for hver af de ovennævnte processer (smitte, variolation, fødsel, død etc.) separat. Der trækkes derefter 'lod' mellem dem om hvilken proces der vil ske først. De processer, der har den højeste rate, vil oftest vinde dette 'lotteri'. Når det er afgjort, hvilken proces der vil ske først, opdateres systemet tilsvarende. Er der f.eks. tale om et nyt smittetilfælde, øges antallet i *E*-kompartementet (eksponerede) således med 1, mens antallet i *S*-kompartementet (modtagelige raske) sænkes med 1. For en mere udførlig beskrivelse af metoden, se Gillespie.²¹



Figur 2. Et diagram over den grundlæggende model med variolation. Diagrammet illustrerer, hvordan befolkningen inddeles i kompartementer. Pilene indikerer de forskellige rater, hvormed personer flyttes fra et kompartement til det næste. Fødsels- og dødsrater er ikke vist her.

RESULTATER: VARIOLATION OG UDBRUDSSTØRRELSE

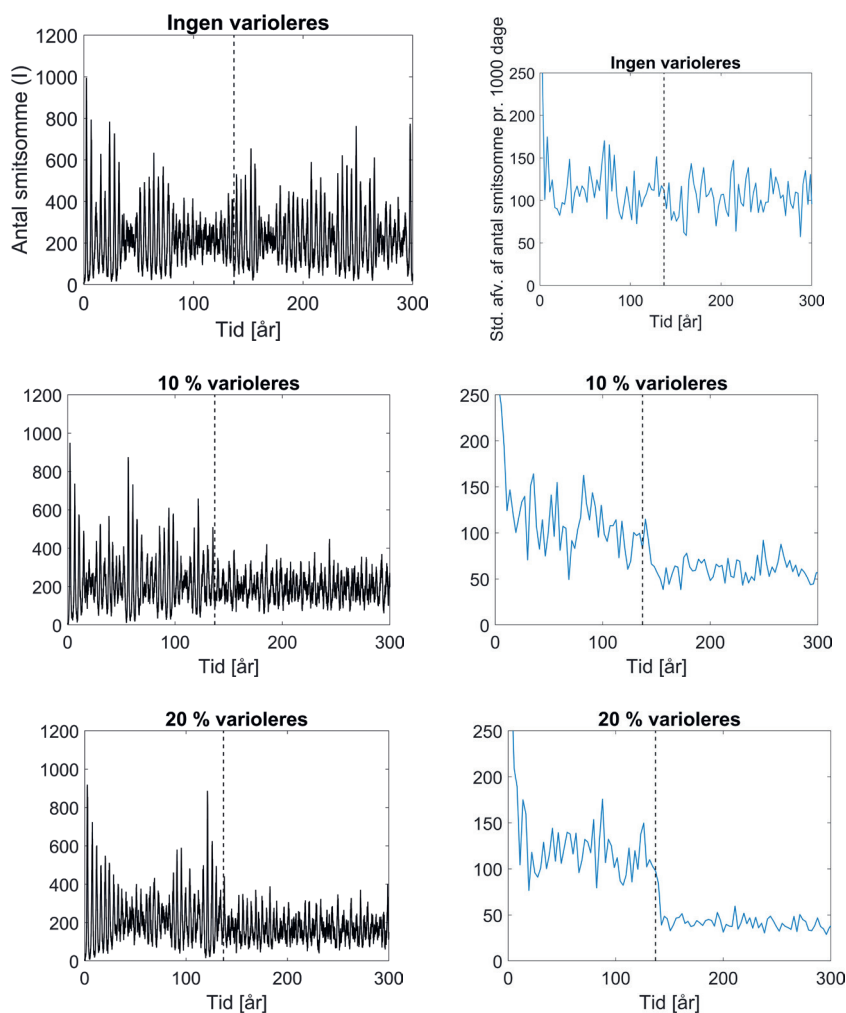
For at efterprøve hypotesen om, at smitsom variolation reducerer udsvingene i antallet af kopesmittede, simulerer jeg en koppeepidemi med parametrene beskrevet i afsnittet om opstilling af modellen. Varigheden af simulationen på 110.000 dage eller godt 300 år vælges for at balancere flere forskellige hensyn. For det første ønsker jeg at observere koppernes dynamik over en lang nok periode til at kunne opdele en eventuel

²⁰ Tidsskridtet betegner den mængde tid, som simulationen rykker sig mellem to beregninger.

²¹ Gillespie: "Stochastic Simulations".

langsom ændring over tid eller sjældne tilfældige variationer. Derudover ville en længere simulation blive meget tidskrævende at køre på en almindelig computer. Da den grundlæggende tidsenhed i simulationerne er dage, vælger jeg derfor et rundt antal dage og så vidt muligt også et rundt antal år som varighed for simulationerne.

Når selve simulationen er udført, deler jeg tidsserien over antal smittede ind i 1.000 dage lange stykker for så vidt muligt at få en hel epidemicyklus med i hvert stykke. Dernæst beregnes standardafvigelsen for hvert 1.000-dages periode. Standardafvigelsen er et mål for, hvor meget det typiske datapunkt i et datasæt afviger fra gennemsnittet af dataene. Den siger altså noget om, hvor stor dataenes spredning er, og er derfor velegnet til at måle størrelsen på epidemiens fluktuationer. Diagrammer over antal smittede og standardafvigelsen ses i figur 3.



Figur 3. Grafer over antallet af smitsomme over tid i en simulation af endemiske kopper (venstre søjle) og standardafvigelser målt for hver 1.000-dages periode af tidsserien (højre søjle). Variolation begynder ved den stiplede lodrette linje, og andelen af nyfødte, der variolerer, varierer fra 0 til 20 %.

Jeg varierer andelen af variolerede personer fra 0 til 20 % af en fødselsårgang for at se, hvilken forskel det gør for epidemierne og standardafvigelsen. Ved inspektion af graferne for antallet af smittede ses det, at epidemierne fluktuerer næsten regelmæssigt med store udsving det meste af tiden, når ingen varioleres. Dette billede ændrer sig, når variolation af mindst 10 % af befolkningen indføres. Den stiplede linje i diagrammerne indikerer starten på variolation efter 50.000 dage eller 137 år.

Jeg observerer, at når variolation begynder, bliver udbruddene mindre, og kopperne i højere grad endemiske. På den anden side øges antallet af smittede mellem udbruddene, da kopperne aldrig når at forsvinde fuldstændig, så længe der stadig tilføres nye smitsomme individer ved variolation. Før variolationen indføres, ser vi dog også kortere perioder med mindre epidemibølger og tilsyneladende 'forbigående endemisering'. Af denne grund lader jeg simulationen løbe i næsten lige lang tid før og efter variolationen, så jeg derved kan bekræfte, at forandringen efter indførelsen af variolation er vedvarende og ikke et tilfældigt udsving.

Standardafvigelsen, som ses i højre søjle i figur 3, viser også et pludseligt fald, når variolationen starter. Det bekræfter, hvad vi ser med det blotte øje i graferne over antal smittede. Jeg udførte desuden simulationer med kun 5 % variolerede i hver fødselsårgang. Der var også her en effekt på standardafvigelsen, men den var meget begrænset. Dette indikerer, at der må være en nedre grænse for, hvor mange der skal varioleres for at påvirke epidemiernes forløb væsentligt.

Epidemikurverne vist i figur 3 er beregnet under antagelse af, at variolation er ti gange mindre smitsom end naturlig sygdom. Det egentlige tal er dog ukendt. Jeg har derfor udført tilsvarende simulationer, hvor jeg fastholder andelen af variolerede på 10 % og i stedet ændrer smitsomheden af variolationen. Derved konstaterer jeg, at effekten af at ændre variolationens smitsomhed er stort set den samme som effekten af at justere andelen af variolerede. Graferne for simulationerne ligner til forveksling dem, der vises i fig. 3, og er derfor udeladt.

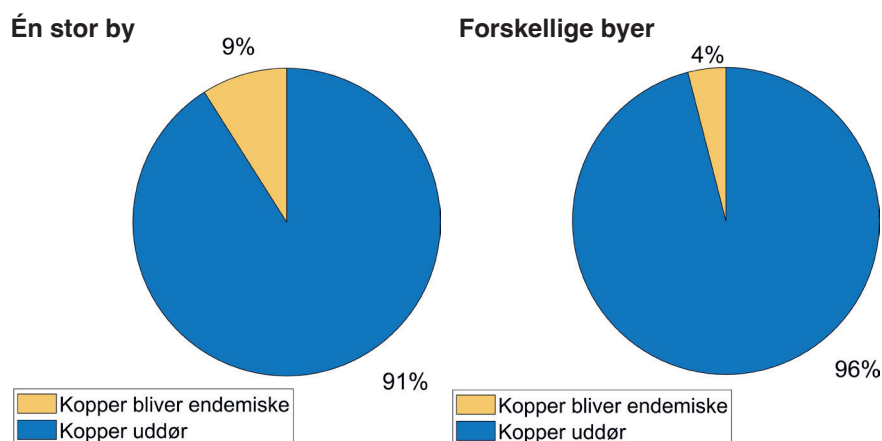
GEOGRAFISK OPDELING OG ENDEMISKE KOPPER

Effekten af at opdele befolkningen i forskellige byer afprøves ved at simulere tre scenarier. Først simuleres koppespredning i en befolkning på 150.000 mennesker, der alle bor i den samme by. Dernæst undersøges koppernes vedholdenhed i en befolkning af samme størrelse, som er fordelt i syv byer, hvoraf en enkelt er en storby med 80.000 indbyggere, mens de øvrige har enten 20.000, 10.000 eller 5.000 indbyggere. Endelig sammenlignes resultatet herfra med en situation, hvor befolkningen igen er opdelt i syv byer, men hvor byerne alle har netop $150.000/7 = 21.429$ indbyggere. Scenarierne simuleres 500 gange, og det måles, hvor mange af simulationerne der fører til, at kopper bliver endemiske i en periode på mindst 10.000 dage (27 år). Dette tal vælges, da antallet af smitsomme her vil have gennemgået flere epidemiske 'bølgetoppe' såvel som 'bølgedale'. Hvis de kan overleve så længe i befolkningen, er det derfor rimeligt at kalde dem endemiske. Resultaterne vises i figur. 4.

Først er det værd at bemærke, at jeg her var nødt til at vælge nogle relativt høje befolkningstal i forhold til datidens danske byer for overhovedet at se nogen tilfælde,

hvor kopperne blev endemiske. Allerede denne observation modsiger i nogen grad den opstillede hypotese.

I figur 4 ses det, at kopperne er mest vedholdende i scenariet med én meget stor by. Her overlever de i 9 % af simulationerne. I scenariet med byer af varierende størrelse bliver kopperne endemiske i noget færre tilfælde (4 %). Endelig bliver kopperne aldrig endemiske, hvis hele befolkningen bor i byer af samme, mere beskedne størrelse.



Figur 4. Lagkagediagrammer over antallet af simulationer, der fører til, at kopper etablerer sig permanent i samfundet (bliver endemiske) givet forskellige fordelinger af befolkningen. I et scenarie bor hele befolkningen i én stor by med 150.000 indbyggere (venstre panel), i et andet fordeles de i syv byer med mellem 5.000 og 80.000 indbyggere (men stadig 150.000 i alt; højre panel). I et sidste scenarie fordeles befolkningen i syv ens byer med 21.429 indbyggere hver. Her bliver kopperne aldrig endemiske, og denne figur er derfor udeladt.

Dette resultat viser, at det tilsyneladende er nødvendigt for kopperne at have et reservoir i form af en storby for at kunne etablere sig vedvarende. Det ses ved, at de aldrig bliver endemiske i scenariet uden nogen egentlig storby, mens de klarer sig bedre, jo større den største by i samfundet er. Hvis befolkningen fordobles i storbyen i de to første scenarier, opstår endemicitet i mindst dobbelt så mange tilfælde (hhv. 18 og 15 %, ikke vist i figuren). Den redningseffekt, som jeg beskrev i indledningen, hvor asynkrone koppepidemier i forskellige byer skulle kunne føre til en højere grad af endemisering, ser ikke ud til at forekomme i denne model. I stedet peger modellen på, at jævnlige koppepidemier i mindre og mellemstore byer må have krævet hyppige introduktioner fra større byer. Det antyder, at større byer har fungeret som motoren i endemiseringen af kopper i slutningen af 1700-tallet.²² Denne situation er analog med situationen for mæslinger inden vaccinnens udbredelse.²³

²² Shaw-Taylor: "An Introduction to the History", E11-E12.

²³ Bolker og Grenfell: "Space, Persistence, and Dynamics", 309-311.

Trods denne konklusion er ingen af de målte procentsatser for endemisering dog særligt høje, når man tænker på, at vi trods alt ved, at kopperne blev endemiske i virkelighedens Europa. Dette skyldes sandsynligvis mestendels den begrænsede totale befolkning i modellen og samtidig det lave antal forskellige byer. Tallene kan således ikke direkte overføres til virkeligheden, men skal primært tolkes i sammenligning med hinanden. Hovedkonklusionen på baggrund af simulationerne bliver dermed, at endemisering lettest opstår, hvis en befolkning er koncentreret omkring en enkelt meget stor by, mens den er mindre sandsynlig uden denne by. Dette gælder, selv om samfundets samlede befolkning er den samme.

For at vende tilbage til de to hypoteser opstillet i indledningen, så viser dette modelstudie altså, at den første hypotese meget vel kan være sand. Det er i hvert fald teoretisk muligt, at smitsom variolation kan have ført til en øget endemisering af kopper. Med hensyn til den anden hypotese peger den præsenterede model derimod i den modsatte retning: Kopper har bedre muligheder for at blive endemiske, når en større del af befolkningen bor samlet i én stor by. Den geografiske spredning af befolkningen har således snarere modvirket endemiseringen end bidraget til den.

MODELLERNE OG DEN HISTORISKE VIRKELIGHED

I det ovenstående har jeg undersøgt den mulige effekt af variolation på koppepidemiers opførsel. Jeg har dog ikke forholdt mig til, om variolation i Danmark overhovedet fandt sted i et omfang, der har kunnet påvirke epidemierne, og om omstændighederne omkring variolationen tillod den at sprede smitte til resten af samfundet.²⁴

Flere kilder peger på, at variolation ikke var særlig udbredt i Danmark.²⁵ Derudover fandt de fleste dokumenterede tilfælde af variolation sted i den øvre middel- og overklasse, hvor der desuden blev taget forholdsregler for at forhindre smitte til den bredere befolkning. Et eksempel på dette er åbningen af en inokulationsanstalt i København med det formål at udføre variolation under sikre forhold. Fra denne anstalt har vi dokumentation for omkring 500 variolationer over en tiårig periode.²⁶

Imod dette kan det indvendes, at variolation var en simpel procedure, som kan have fundet sted uformelt og uden dokumentation. Variolation blev for eksempel eksplicit gjort ulovlig i 1810, samtidig med at vaccination blev gjort næsten obligatorisk.²⁷ Der havde næppe været behov for at indskærpe dette i loven, hvis variolation vitterlig ikke forekom blandt befolkningen. Derudover vides det, at former for variolation var udbredt visse steder i Sverige og Tyskland, herunder de koppekøb, som omtales i indledningen.²⁸ Noget lignende kan have fundet sted på landet i Danmark.²⁹

På grund af ligheden mellem den simulerede graf i figur 3 og Callisens kop-

24 Sköld: *The Two Faces of Smallpox*, 327-329.

25 Sköld: *The Two Faces of Smallpox*, 245.

26 Bonderup: *En kovending*, kap. 1; De Kommitterede ved Inoculationsanstalten (1769-1783), arkivnr. 253, Rigsarkivet.

27 Danske Kancelli, Forordning for Danmark og Norge, Ang. Vaccinationen, 3. april 1810.

28 Hildebrand: "Die Pockenschutzimpfung", 543-558; Huerkamp: "The History of Smallpox Vaccination in Germany", 619.

29 Thiedecke: *Fattigdom og forbrydelse*, afsnit 23A.

pedata ser jeg det som meget muligt, at den pludselige ændring i koppernes dynamik omkring 1770 kan have skyldtes smitte fra variolation. Når denne hypotese ikke kan bekræftes, skyldes det primært, at der mangler dokumentation for udbredt variolation i København og Danmark generelt på dette tidspunkt. Modellens resultater sandsynliggør således hypotesen og antyder, at det ville være værdt at endeligt be- eller afkræfte den ved målet at undersøge, om variolation i Danmark var mere udbredt i sidste halvdel af 1700-tallet, end vi hidtil har troet.

Med hensyn til spredningen af smitte fra by til by passer vores resultater tilsyneladende godt med virkeligheden i 1700-tallet, om end de modsiger den opstillede hypotese. Vi ved for eksempel, at kopper var endemiske i London, men ikke i resten af Sydengland. Epidemier må derfor have skyldtes gentagne indførsler af smitte fra London. Generelt blev kopperne i stigende grad endemiske, jo højere befolkningstætheden var.³⁰ Denne observation lader sig selvfølgelig ikke fuldstændig overføre til Danmark og København, da London med ca. en million indbyggere i 1801 var langt større end nogen by i Danmark eller landets nærområde.³¹ Jeg vil dog antage, at den grundlæggende observation, at tættere befolkede områder i højere grad rammes af endemiske kopper, kan generaliseres.

Efter vaccinen indførsel blev kopper sjældne nok til, at man fik styr på, hvor de enkelte tilfælde kom fra, og disse observationer bekræfter deres oprindelse i større byer. Epidemien i København i 1824 var for eksempel indført fra Hamborg, og der er flere beskrivelser af epidemier, der begynder blandt nyankomne soldater.³²

De anvendte bystørrelser i den præsenterede model udgør et vist brud med realiteterne i datidens Danmark, da de er noget større end de egentlige befolkningstal. Samtidig sættes det samlede befolkningstal til 150.000, noget lavere end den danske befolkning på godt 800.000 i 1769.³³ Disse valg er truffet, fordi mindre byer i modellen viste sig at give anledning til meget få tilfælde af endemiske kopper, og det af den grund ikke ville have været særlig interessant at medtage disse resultater. Derudover var der på det tidspunkt allerede større byer i vores nabolande, som danske købmænd i 1700-tallet rutinemæssigt drev handel med.³⁴ At det ikke er muligt at opretholde kopper smitten i modeller med små befolkninger, understreger dermed konklusionen om, at større byer og kontakt til større befolkninger lader til at have været nødvendige for koppernes overlevelse. Når jeg derudover ikke sætter den samlede befolkning til et højere antal, skyldes det for det første et hensyn til, at simulationen skal kunne køres på en overskuelig tid, og et højere befolkningstal sinker den væsentligt. Ydermere vil en stor del af Danmarks befolkning have boet mere spredt på landet, hvilket ville være svært at inkorporere i en model med adskilte byer. Det er endelig også svært at sætte et præcist tal på, hvor meget mere kontakt byerne inden for Danmarks grænser havde med hinanden end med udenlandske byer i vores nærområde, og det ville derfor næp-

30 Davenport m.fl.: "The Geography of Smallpox", 82-83.

31 "A Population History of London".

32 Bonderup: *En kovending*.

33 Lassen: "Befolkningsudviklingen i Danmark", 182.

34 Bryld: *Danmark i oldtid og nutid* (kapitel: Den florissante handel).

pe gøre modellen meget mere virkelighedsnær at lade N være det daværende danske befolkningstal.

En bedre forståelse for de europæiske storbyers rolle i koppernes udbredelse kan måske opnås gennem det arbejde, der i disse år gøres for at kortlægge handelsnetværkene mellem Europas havnebyer.³⁵ Desuden kunne et yderligere modelleringsstudie, der udforsker den nedre befolkningsmæssige grænse for endemicitet, være interessant fra et historisk perspektiv. Det ville nemlig kunne fortælle, hvor stor en forbundet befolkning der ville være nødvendig for at give anledning til tilbagevendende koppepidemier. Således ville man kunne sige noget om, hvor tæt forbundne Europas befolkninger var i slutningen af 1700-tallet. Et sådant studie ville dog være omfangsrigt nok til at kræve en artikel for sig.

MODELLER I EPIDEMIHISTORIE

I det ovenstående har jeg præsenteret en model, og ved at benytte den på to forskellige måder har jeg udforsket to forskellige tænkte scenarier. Da scenarierne netop er tænkte, kan man spørge, hvad de kan bruges til inden for historie. I det første tilfælde viser modellen, at udbredt, smitsom variolation kan føre til en reduktion i størrelsen på koppeudbruddene samt en endemisering af sygdommen. Dette er interessant, fordi det stemmer overens med, hvad vi observerer, at der sker i den tidsperiode, hvor variolationen kommer til Danmark. Selv om vi mangler data om variolation, kan vi således konstatere, at de mønstre, vi faktisk ser i virkelighedens data, kan skyldes, at variolation har været mere udbredt, end vi traditionelt har troet. Modellen kan således bruges som et værktøj til systematisk at udforske konsekvenserne af forskellige hypoteser, selv når viden på området er for begrænset til at afgøre deres sandhedsværdi. I forlængelse af dette kan de resultater, der præsenteres her, benyttes til at udpege nye retninger, som det kunne være interessant for historikere at undersøge yderligere. Ud fra dette studie ville det for eksempel give god mening at gennemføre en grundigere undersøgelse af omfanget af variolation i 1700-tallets Danmark.

Det andet scenarie er interessant af en lidt anden grund. Her er der tale om en situation, hvor vi ved, hvad der skete i virkeligheden (kopper var jævnlige tilbagevendende), men har flere forskellige bud på, hvorfor virkeligheden så sådan ud. Her kan modellen hjælpe os med at vurdere, hvilket bud der er mest sandsynligt. Modellens rolle bliver så i mindre grad at udforske konsekvenserne af en hypotese og i højere grad at støtte de observationer, vi har, og påpege, hvilke faktorer der var mest afgørende.

KONKLUSION

Matematiske modeller har en veletableret rolle i epidemiforskning, men i netop epidemihistorie har de hidtil haft mindre betydning. I denne artikel³⁶ har jeg præsenteret en

35 Janssens: *Constructing SHIP*.

36 Forfatteren vil gerne takke Lone Simonsen og Søren K. Poder for at medvirke til at inspirere dette studie samt for vejledning og mange nyttige diskussioner. Derudover takkes Sebastian Bonhoeffer for at støtte færdiggørelsen af artiklen. Studiet støttes af forskningsmidler fra Danmarks Grundforskningsfond (grant nr. DNR170).

model for kopper, variolation og geografi. Modellen kan ikke bruges til at konkludere noget endegyldigt om fortidens koppepidemier, men den kan støtte os i at udlede de logiske konsekvenser af forskellige scenarier og i forståelsen af koppernes dynamik. Modellen viser, at vi, hvis variolation blev udbredt i slutningen af 1700-tallet, skulle forvente at se mindre, hyppigere udbrud af kopper. Dette stemmer med observationer fra samtiden. Indfører vi i stedet geografisk opdeling i modellen, viser den, at kopper lettere bliver endemiske i en stor, uopdelt befolkning end i en befolkning opdelt i mindre byer. Dette peger i retning af, at storbyer og deres handelsnetværk var en vigtig del af forklaringen på, hvorfor vi så jævnlige tilbagevendende koppeudbrud selv i mindre byer i 1700-tallet. Denne artikel demonstrerer således, hvordan en simpel model kan bruges til systematisk at undersøge tænkte scenarier i epidemihistorien, selv hvis data er begrænsede eller ikke eksisterer.

DATA

Computerprogrammet til at udføre de simulationer, der præsenteres her, kan findes på Figshare (DOI 10.6084/m9.figshare.25152278).

UPUBLICERET MATERIALE

Rigsarkivet (RA), nr. 253. De Kommitterede ved Inoculationsanstalten (1769 - 1783), pakke nr. F14-2-1, F14-2-2, F14-2-3.

PUBLICERET MATERIALE

Andersen, Otto: Dødelighedsforholdene i Danmark 1735-1839, *Nationaløkonomisk Tidsskrift*, 2, 1973.

Anderson, Roy M. og Robert M. May: *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*, Oxford: Oxford University Press, 1991.

Bernoulli, Daniel, og Sally Blower: "An Attempt at a New Analysis of the Mortality Caused by Smallpox and of the Advantages of Inoculation to Prevent It – reviewed by Sally Blower". *Reviews in Medical Virology*, 14 (5), 2004, 275. doi:10.1002/rmv.443

Bolker, Ben og Bryan T. Grenfell: "Space, Persistence and Dynamics of Measles Epidemics", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 348 (1325), 1995, 309-320, doi:10.1098/RSTB.1995.0070

Bonderup, Gerda: *En kovending: Koppevaccinationen og dens udfordring til det danske samfund omkring 1800*, Aarhus: Aarhus Universitetsforlag, 2001.

Breman, Joel G. og D.A. Henderson: "Diagnosis and Management of Smallpox", *New England Journal of Medicine*, 346 (17), 2002, 1300-1308, doi: 10.1056/NEJM-ra020025.

Bricka, Carl F.: *Dansk biografisk lexikon: tillige omfattende Norge for tidsrummet 1537-1814*, Bind III, København: Gyldendal, 1900.

Bryld, Carl-Johan: *Danmark fra oldtid til nutid*, København: Gyldendal Uddannelse, 2002.

- Callisen, Henrich: *Physisk-Medizinske Betragtninger over Kiöbenhavn*, Bind 2, Frederik Brummers Forlag, 1809.
- Danmarkshistorien.dk, Danske Kancelli, Forordning for Danmark Og Norge, Ang. Vaccinationen, 3. april 1810. <https://danmarkshistorien.dk/vis/materiale/forordning-om-koppevaccination-1810> (14.04.2024)
- Davenport, Romola J., Max Satchell og Leigh M.W. Shaw-Taylor: "The Geography of Smallpox in England Before Vaccination: A Conundrum Resolved", *Social Science & Medicine*, 206, 2018, 75-85, doi:10.1016/J.SOCSCIMED.2018.04.019
- Dean, Katharine R., Fabienne Krauer, Lars Walløe, Ole C. Lingjærde, Barbara Bramanti, Nils C. Stenseth og Boris V. Schmid: "Human Ectoparasites and the Spread of Plague in Europe During the Second Pandemic", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115 (6), 2018, 1304-1309, doi: 10.1073/pnas.1715640115.
- Ellner, Paul D.: "Smallpox: Gone but not Forgotten", *Infection*, 26 (5), 1998, 263-269, doi: 10.1007/BF02962244/METRICS.
- Gillespie, Dan T.: "Stochastic Simulation of Chemical Kinetics", *Annual Review of Physical Chemistry*, 58, 2007, 35-55, doi: 10.1146/ANNUREV.PHYS-CHEM.58.032806.104637.
- Gotelli, Nicholas J.: "Metapopulation Models: the Rescue Effect, the Propagule Rain, and the Core-Satellite Hypothesis", *The American Naturalist*, 138 (3), 1991, 768-776, doi: 10.1086/285249.
- Hildebrand, Heinrich: "Die Pockenschutzimpfung". I Eduard Müller (red.): *Rezepttaschenbuch (nebst Anhang)*. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1923, 543-558, doi: 10.1007/978-3-642-90953-5_16.
- Huerkamp, Claudia: "The History of Smallpox Vaccination in Germany: A First Step in the Medicalization of the General Public", *Journal of Contemporary History*, 20, 1985, 617-635, doi: 10.1177/002200948502000407
- Huth, Edward: "Quantitative Evidence for Judgments on the Efficacy of Inoculation for the Prevention of Smallpox: England and New England in the 1700s", *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99 (5), 2006, 262-266, doi: 10.1177/014107680609900521.
- Jaffé, H.H. og J.T. D'Agostino: "The Relation Between the Average Lifetime of a Decaying Species and the Rate Constant for the Decay Process", *Journal of Chemical Education*, 47, 1970, doi: 10.1021/ed047p14
- Janssens, Angélique: "Constructing SHiP and an International Historical Coding System for Causes of Death", *Historical Life Course Studies*, 10, 2021, 64-70, doi: 10.51964/HLCS9569.
- Johanna, Nadya, Henrico Citrawijaya og Grace Wangge: "Mass Screening vs Lockdown vs Combination of Both to Control COVID-19: A Systematic Review", *Journal of Public Health Research*, 9, 2020, doi: 10.4081/jphr.2020.2011.
- Kermack William O. og Anderson G. McKendrick: "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics", *Proceedings of the Royal Society A*, 115 (772), 1927, 700-721, doi:10.1098/RSPA.1927.0118

- Lassen, A.: "Befolkningsudviklingen i Danmark – nogle iagttagelser og foreløbige resultater 1660-1769", *Historie/Jyske Samlinger*, 1961.
- Mayorga, Lía, Clara García Samartino, Gabriel Flores, Sofía Masuelli, María V. Sánchez, Luis S. Mayorga og Christian G. Sánchez: "A Modelling Study Highlights the Power of Detecting and Isolating Asymptomatic or Very Mildly Affected Individuals for COVID-19 Epidemic Management", *BMC Public Health*, 20 (1), 2020, 1-11, doi:10.1186/S12889-020-09843-7/FIGURES/10
- Plett, Peter C., i review-artiklen "Peter Plett and Other Discoverers of Cowpox Vaccination Before Edward Jenner", *Sudhoffs Archiv*, 90 (2), 2006, 219-232, PMID: 17338405.
- The Proceedings of the Old Bailey*, "A Population History of London", <https://www.old-baileyonline.org/about/population-history-of-london> (05.02.2024).
- Rigsarkivet (RA), Den Kgl. Vaccinationskommission. Forhandlings- og korrespondanceprotokol (1801-1805). <https://www.sa.dk/ao-soegesider/da/billedviser?epid=21691111#409118,75808984> (14.04.2024)
- Rigsarkivet (RA), Folketælling 1769, tabeller (1769-1770). https://www.sa.dk/daisy/arkivserie_detaljer?a=&b=&c=folket%C3%A6lling+1769+tabeller&d=1&e=2024&f=&g=&h=&ngid=&ngnid=&heid=976223&henid=22997708&epid=&faid=&meid=&m2rid=&side=&sort=&dir=&gsc=&int=&ep=&es=&ed= (15.04.2024)
- Rigsarkivet (RA), Tabeller over folkemængden i Danmark 1787 (1787-1798), fra <https://www.dst.dk/Site/Dst/Udgivelser/GetPubFile.aspx?id=19934&sid=folke1787> (15.04.2024)
- Shaw-Taylor, Leigh M.W.: "An Introduction to the History of Infectious Diseases, Epidemics and the Early Phases of the Long-Run Decline in Mortality", *Economic History Review*, 73 (3), 2020, E1, doi:10.1111/EHR.13019.
- Skydsgaard, Morten A.: *Fra pest til corona*, Aarhus Universitetsforlag, 2021.
- Sköld, Peter: *The Two Faces of Smallpox – A Disease and its Prevention in Eighteenth- and Nineteenth-Century Sweden*, Umeå Universitet, 1996.
- Sneppen, Kim, Bjarke F. Nielsen, Robert J. Taylor og Lone Simonsen: "Overdispersion in COVID-19 Increases the Effectiveness of Limiting Nonrepetitive Contacts for Transmission Control", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118 (14), 2021, e2016623118, doi:10.1073/PNAS.2016623118/SUPPL_FILE/PNAS.2016623118.SAPP.PDF
- Thiedecke, Johnny: *Fattigdom og forbrydelse. Samfundets bund i renæssancens Danmark*, Lindhart og Ringhof, 1981.

ANDREAS EILERSEN
POSTDOC, PH.D.

PANDEMIX CENTER, ROSKILDE UNIVERSITET
SAMT TEORETISK BIOLOGI, ETH ZÜRICH
EILERSEN@RUC.DK

ABSTRACT (EN)

Mathematical modelling as an historical tool – a study of smallpox epidemics in Copenhagen

Mathematical modelling of disease spread using numerical simulations and differential equations is a common tool in modern epidemiology. So far, however, it has played a smaller role in historical epidemiology. In this article, I will attempt to use modelling to describe a set of historical epidemics, specifically the recurrent smallpox epidemics in eighteenth-century Copenhagen.

Towards the end of the eighteenth century these epidemics grew more frequent and unpredictable, but less severe. This coincided with the introduction of new measures against smallpox, including variolation or inoculation. Variolation meant that people were deliberately infected with a small dose of smallpox material in the hope that they would develop a mild form of the disease and thereby gain immunity against 'natural' smallpox.

In the article, I will show that according to a simple model, a small number of infectious variolations would be enough to explain the observed changes in smallpox dynamics. Furthermore, I will investigate whether a similar model of smallpox infections, spread through travel between towns, can explain how smallpox could become endemic in Copenhagen despite the limited size of its population. Thereby I wish to demonstrate how modelling could have a significant role in the interdisciplinary study of historical epidemics by letting us test hypothetical scenarios.