

Epidemier

Truslen fra det ukendte

AF FREDDY BUGGE CHRISTIANSEN

Menneskene har altid kendt til pludselige sygdomsangreb, der går som en løbeild gennem samfundet. Det er sygdomme, som cirkulerer og forplanter sig i et lands befolkning, en betydning, det græske ord *epidemia* har dækket siden Hippokrates (Martin & Martin-Granel 2006). Den gamle nordiske betegnelse for fænomenet er farsot, og historisk kaldes farlige sygdomme pest. Epidemi er i dag både det tekniske og det folkelige udtryk for dette fænomen, og ordet sameksisterer med omgangssyge for mindre truende sygdomme. En epidemi er skræmmende, hvilket afspejles i, at ordet gennem tiden er brugt som fyndord til at beskrive plager, der spreder sig ukontrollabelt - i dag lige fra reelle epidemier som den mexicanske svineinfluenza, over fedme-epidemi til stand-up-epidemi.

Angsten for smitsomme sygdomme er til stede i vores samfund, men for de fleste mennesker er det et teoretisk fænomen, der udspringer af historiske skildringer eller beretninger fra eksotiske egne. I Danmark har nogle dog oplevet epidemier, hvor mennesker omkring dem døde. Den seneste er AIDS-epidemien, som i 1980'erne gav anledning til frygt, men selv den var for flertallet fremmed og teoretisk, fordi den hovedsageligt ramte et mindretal. Den var også atypisk, idet sygdommen hos den inficerede udviklede sig ekstremt langsomt i modsætning til fx skoldkopper, influenza eller roskildesyge, som typisk manifesterer sig med en kort sygdomsperiode. De seneste alvorlige tilfælde af sådanne typiske epidemier var polioepidemierne i begyndelsen af 1950'erne, hvor et betydeligt antal - især børn - omkom eller fik lammelser for livet. Jeg oplevede som barn i Odense den fortættede bekymring, som denne epidemi gav anledning til, og isolationens tomme, regnvåde gader med dansende blade set gennem et vindue. Skolen var lukket, og ud over den delvise isolation var de eneste mulige forholdsregler hygiejne, som blev os strengt indprentet - min storesøster blev ved med at vaske hænder på det foreskrevne niveau langt op i sit voksenliv. Børn, jeg kendte, døde eller blev mærket for livet.

Middelalderens pestepidemier står stadig som symbol på virkningen af epidemier. I Danmark ramte den sidste pestepidemi København i 1711, og fortegnelsen

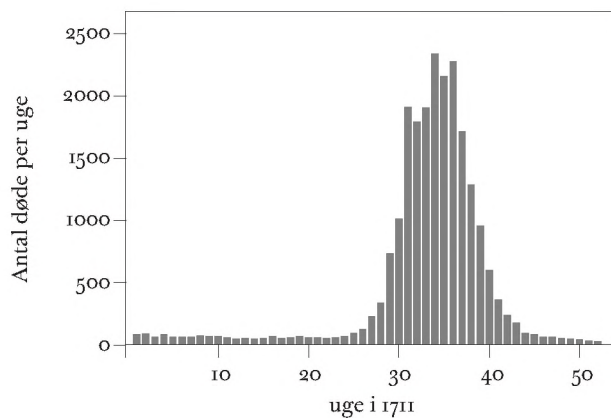
<h3 style="text-align: center;">Fortegnelse</h3> <h4 style="text-align: center;">Haa dennem / som udi dend Kongelige</h4> <h4 style="text-align: center;">Residens - Stad Kjøbenhavn / fra den</h4> <h4 style="text-align: center;">I Januarij 1711 til Mars-Dagen 1712</h4> <p style="text-align: center;">Hver Uge Ere</p>							
Anno 1711.	Copulerede.	Føde.	Døde.	Anno 1711.	Copul.	Føde.	Døde
til Januar. - 10	-	13	- 43	- 84	til Juli - 4	- 18	- 33
- 17	-	6	- 35	- 86	- 11	- 20	- 34
- 24	-	10	- 24	- 61	- 18	- 16	- 36
- 31	-	14	- 34	- 80	- 25	- 17	- 29
Febr. - 7	-	20	- 39	- 61	Aug: - 1	- 9	- 32
- 14	-	20	- 48	- 63	- 8	- 4	- 41
- 21	-	15	- 44	- 63	- 15	-	- 38
- 28	-	14	- 29	- 72	- 22	- 4	- 35
Martii - 7	-	11	- 33	- 68	- 29	- 2	- 37
- 14	-	9	- 31	- 68	Sept: - 5	- 4	- 27
- 21	-	12	- 17	- 55	- 12	- 1	- 24
- 28	-	16	- 29	- 46	- 19	- 1	- 20
April - 4	-	5	- 32	- 49	- 26	- 1	- 21
- 11	-	17	- 35	- 45	Octobr: - 3	- 5	- 10
- 18	-	17	- 39	- 52	- 10	- 2	- 13
- 25	-	30	- 36	- 65	- 17	- 5	- 15
Maji - 2	-	27	- 30	- 50	- 24	- 10	- 12
- 9	-	36	- 34	- 57	- 31	- 8	- 11
- 16	-	24	- 35	- 67	Novembr: 7	- 11	- 14
- 23	-	23	- 41	- 55	- 14	- 17	- 15
- 30	-	29	- 34	- 54	- 21	- 20	- 11
i - 6	-	25	- 27	- 50	- 28	- 30	- 20
- 13	-	17	- 40	- 54	Decembr: 5	- 25	- 22
- 20	-	16	- 27	- 65	- 12	- 34	- 19
- 27	-	25	- 36	- 95	- 19	- 39	- 12
					- 26	- 23	- 20
					- 31	- 25	- 11
Summa					800.	1464.	2235.

Kjøbenhavn /
Trykt hos Jørgen Matthiøen Godiche.

FIGUR 1. Demografisk beskrivelse af Københavns befolkning gennem året 1711. Midt på året begynder en pestepidemi, som ender med at slå omkring 40% af befolkningen ihjel, før den klinger af i november. Oprindeligt publiceret i en københavnsk avis i 1712. Efter Fenchel 1987 fig. 1.

over årets demografi bærer tydelige spor af pesten i form af en øget dødelighed, der topper omkring 1. september (figur 1). Epidemiens forløb ses måske tydeligere i figur 2, hvor antallet af døde pr. uge er vist ved højden af en søjle. Figuren giver et typisk billede af en epidemi, hvad enten den beskrives ud fra antallet af syge eller antallet af dødsfald. Sygdommen begynder med sporadiske tilfælde, hvorefter den breder sig mere og mere, og antallet af nye sygdomstilfælde

FIGUR 2. Grafisk fremstilling af dødelighedstallene i figur 1.



vokser hurtigt. På et tidspunkt topper epidemien, hvorefter antallet af nye sygdomstilfælde falder stejlt og sygdommen klinger af. Den officielle definition af en epidemi er knyttet til dette billede, specielt til hændelserne umiddelbart efter sygdommens fremkomst, idet et udbrud klassificeres som en epidemi, når antallet af nye tilfælde fordobles med jævne mellemrum. Ved pestudbruddet i 1711 fordobledes antallet af dødsfald ved epidemiens begyndelse ca. hver anden uge, når der ses bort fra den normale mortalitet på omkring halvtreds dødsfald per uge.

Århundreders erfaringer med pesten videreudviklede den klassiske opfattelse, at epidemiske sygdomme smitter fra menneske til menneske, og at smitten bæres ind i et samfund af mennesker inficeret med sygdommen. Smitsomme sygdomme erkendtes som en potentiel trussel ved kontakt med fremmede, og byer og lande beskyttede sig ved at holde kontrol med fremmede, bl.a. ved foranstaltninger som karantæne. Truslen forsvandt dog ikke med pesten. Også andre alvorlige sygdomme gav anledning til epidemier, fx kopper. Det nittende århundredes pest var kolera, som under en række epidemier forårsagede millioner af dødsfald i Europa. Epidemien nåede til Danmark omkring 1850, og dens ankomst beskrives levende af Vilhelm Bergsøe i *Fra Piazza del Popolo*. Efter at jegets far, der var læge, uventet havde talt med ham om døden og sine ønsker omkring begravelse, fortsatte konversationen:

»Hvorfor,« spurgte jeg, »har Du truffet alle disse Forberedelser? Døden er Dig jo ikke nærmere idag end igaar.«

»Jo,« svarede han, »idetmindste een Dag nærmere og efter en Sandsynlighedsberegning meget nærmere end ifjor Sommer. ... Har Du hørt, at den asiatiske Cholera er udbrudt i Kjøbenhavn? Jeg modtog igaar Aftes den officielle Meddelelse derom fra Sundhedscollegiet.« ...

Nu var Alting mig klart. Jeg havde aldrig seet eller hørt min Fader yttre nogensomhelst Frygt i sin Praxis. Selv til de meest smitsomme Sygdomme var han gaaet med samme Ro, som om han gik i Selskab. Kun om Choleraen, som han i 1832 havde lært at kjende i Paris under den daværende frygtelige Epidemi, havde han undertiden udtalt sig paa en Maade, der ikke stemmede med hans urokkelige Stoicisme ligeoverfor lignende Sygdomme. Jeg troer, at denne nye Pest var den eneste, han havde nogen Frygt for, hvis han overhovedet kjendte til dette Begreb (Bergsøe 1877/1988, s. 31f).

Derefter kom en sammenligning med englændernes bombardement i 1807 ind i samtalen, og den erfarne læge konkluderede med en meget præcis beskrivelse af følgerne af en alvorlig epidemi:

»... Ganske som det gik dengang, Poul, saaledes vil det gaae nu. Kun vil den Fjende, der nu nærmer sig os, berøve os langt flere Menneskeliv end Englænderne formaaede, trods deres Bomber og Congreveske Raketter, og vi ville til September have begravet næsten ti Gange saamange, som de tre Septembernætter kostede os.« (Bergsøe 1877/1988, s. 32).

Det tyvende århundredes store pest var den spanske syge, og dens hærgen i 1918 dræbte på verdensplan omkring 50 millioner mennesker efter at have ramt ca. 500 millioner – en tredjedel af verdens befolkning (Taubenberger & Morens 2006). Til sammenligning angives tabstallene under første verdenskrig til omkring 15 millioner mennesker.

På denne historiske baggrund opfattes epidemier i dag som en fremmedartet trussel. Udbrud af blødningsfeberen Ebola bliver fx ofte behandlet næsten science fiction-agtigt i medierne – en tilgang, der egentlig virker som et udslag af eskapisme. Det nært beslægtede Marburgvirus blev identificeret efter et udbrud i Tyskland i 1967, ni år før Ebola og ebolavirus blev beskrevet. Begge vira cirkulerer primært i visse arter af afrikanske pattedyr. Sygdomsudbruddene skyldtes såkaldte zoonoser, hvor virus i andre dyr forårsager sygdomsudbrud blandt mennesker. SARS-udbruddet i 2003 skyldtes også en zoonose. Det blev standset efter 812 dødsfald blandt de 8.439 mennesker, som blev angrebet af sygdommen. Verdens epidemiologer åndede lettet op, og generaldirektøren for WHO, Gro Harlem Brundtland, understregede, at en

verdensomspændende epidemi blev afværget på et hængende hår (WHO 2003a). Vi oplevede altså en reel trussel om en ny pest, men den nåede ikke Danmark.

Epidemiens dynamik

Brundtland fremsatte sin advarsel ud fra den ovenfor nævnte multiplikation af antallet af smittede i begyndelsen af et epidemisk udbrud. Regulariteten bunder i, at en smittefarlig person næsten kun kommer i kontakt med raske og modtagelige personer, så længe kun få i befolkningen har sygdommen. Spredningstakten afhænger derfor af, hvor mange andre en smittefarlig person kommer i kontakt med, og hvor mange personer der er smittefarlige. I den mest simple situation, hvor en smittefarlig person smitter to andre, vil disse to smitte fire, som igen vil smitte otte osv. Resultatet er, at epidemien vokser hurtigere og hurtigere. Mynighederne må derfor sætte ind omgående og isolere smittefarlige personer, for inden længe vil isolation af alle smittefarlige personer være umulig. Brundtlands advarsel tog netop udgangspunkt i sundhedsmyndigheders begrænsede kapacitet til at iværksætte sådanne foranstaltninger.

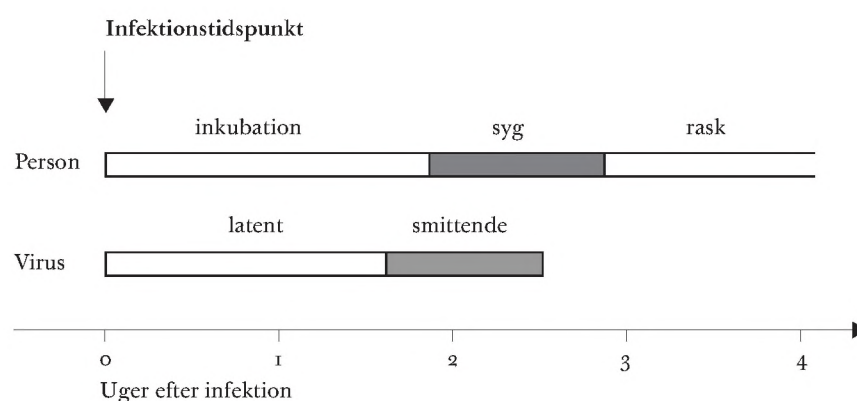
Vi fokuserer almindeligvis på antallet af sygdomstilfælde i en epidemi – naturligvis, fordi det beskriver menneskers lidelser i den uheldige situation. Epidemien dynamik bestemmes dog af egenskaber ved den mikrobe, der forårsager sygdommen. Middelalderens pest og kolera skyldtes begge bakterier,¹ men de fleste epidemier skyldes virus, og da virus er meget simple end bakterier, kan en virussygdom som mæslinger tjene som illustrativt eksempel.

Et barn smittet med mæslinger bliver først syg efter et par uger, sygdommens såkaldte inkubationstid. Sygdommen varer derefter knap en uge, hvorefter barnet almindeligvis bliver raskt og har fået livslang immunitet mod sygdommen. Klassiske mæslingeepidemier i byer kan typisk vise en indledende vækst svarende til omkring ti smittede børn per smittefarligt barn. Det kan lyde som et urimeligt antal kontakter for et sygt barn, men et smittet barn bliver ikke umiddelbart sygt. Evnen til at smitte – og dermed epidemien forløb – bestemmes af, hvordan virus formerer sig i kroppen. Efter lidt over en uge er formeringen kom-

met så godt i gang, at barnet kan smitte andre. På det tidspunkt er barnets immunsystem allerede ved at opbygge et forsvar mod virus, og efter yderligere en uges tid er deres antal reduceret så meget, at smittefaren ophører, hvilket sker nogle dage, før barnet bliver raskt. Dette forløb er skitseret i figur 3 for at fremhæve, at det smittede barn er smittefarligt flere dage, før sygdommen bryder ud, men at smitteevnen ophører flere dage, før sygdommens symptomer klinger af.

Isolation af syge mennesker er derfor utilstrækkeligt til at indkredse et epidemisk udbrud. Raske personer, som har været i kontakt med ramte personer, der endnu ikke er blevet syge, kan være smittefarlige, og de må derfor isoleres. Denne erkendelse er baggrunden for de karantæneforanstaltninger, der dæmpede pestens rasen. Den sætter også Brundtlands bemærkning efter SARS-udbruddet i relief. Indkredsning af et sygdomsudbrud i en befolkning kræver isolation af samtlige, som har været i kontakt med den syge, hvilket kan være et betydeligt antal, og foranstaltningen kan kun iværksættes over for en alvorlig sygdom med klare symptomer.

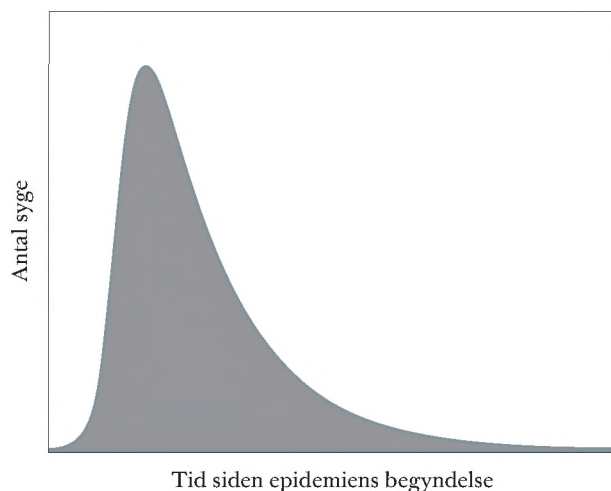
En mæslingeepidemi forløb ligner forløbet af en pestepidemi som den, der er vist i figur 2. Epidemien fordoblingsperiode bliver efterhånden længere og længere. Det skyldes, at antallet af personer, som er modtagelige for sygdommen, gradvis falder – ved mæslinger altovervejende, fordi mange allerede har haft sygdommen og er blevet immune. Et smittet, men tilsyneladende raskt barn har samme sandsynlighed for at smitte et modtageligt barn, det kommer i kontakt med, uanset om kontakten sker tidligt eller sent i epidemien. Ændringen gennem epidemien be-



FIGUR 3. Forløb af en typisk børnesygdom som mæslinger. Inkubationstiden er den tid, der går fra individet smittes til sygdommens indtræden. Det er dog ikke barnet, der smitter. Infektionen smitter, men først når den har fået rigtig fat efter en latenstid. Smittefarligheden ophører, når barnets immunforsvar har fået bugt med infektionen, hvilket sker, før barnet bliver raskt.

1. Pest tilskrives ofte *Yersinia pestis*, som smitter direkte mellem mennesker, hvis lungerne bliver angrebne; ellers overføres smitten med lopper fra rotter eller andre gnavere. Kolera skyldes *Vibrio cholerae*, som smitter enten direkte eller gennem kontakt med forurenede kloakvand i inficerede områder.

FIGUR 4. Grafisk fremstilling af en epidemis forløb ud fra en simpel teoretisk model.



står i, at stadig færre af de kontaktede børn er modtagelige. På et tidspunkt i epidemiens forløb falder det gennemsnitlige antal smittede per smittefarligt barn til under én, og omkring dette tidspunkt vil mange syge børn blive raske uden at have videregivet virus til andre. Resultatet er, at antallet af syge børn falder i de følgende uger, og sygdommen ender med at forsvinde fra befolkningen. Epidemien ophører, fordi andelen af børn, der er modtagelige for smitte, er for lille – ikke fordi alle er blevet immune. En teoretisk kurve for en epidemi, der strengt følger denne simple beskrivelse, er vist i figur 4. Pestepidemien i figur 2 klinger hurtigere af end denne idealiserede epidemi på præcis den måde, man ville forvente, når mennesker under en sådan epidemi søger at undgå kontakt med andre.

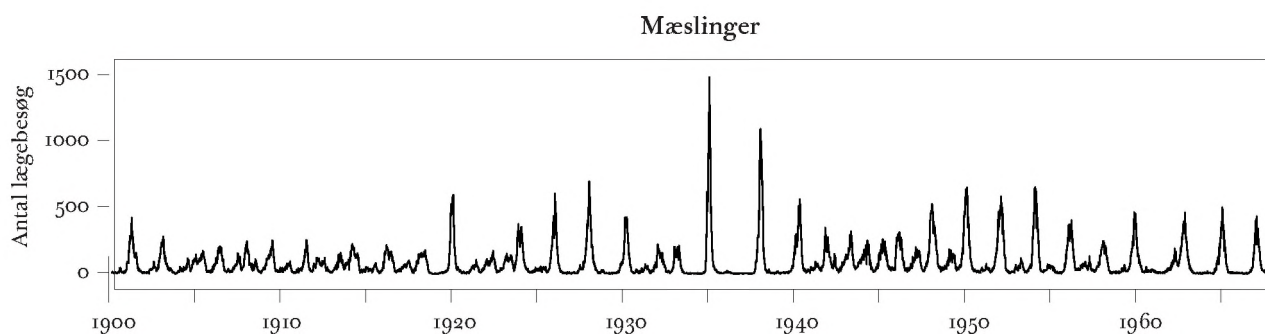
Børnesygdomme

Tidligere forekom mæslingeepidemier blandt børn gerne hvert, hvert andet eller hvert tredje år (figur 5), men efter at generel vaccination blev indført i 1987, er denne børnesygdom blevet sjælden. Selvom disse epi-

demier var alvorlige med både dødsfald og mange bivirkninger, kan deres skadevirkninger ikke sammenlignes med epidemier, hvor pest og kolera hærger en hel befolkning. Mæslinger kan ikke desto mindre forårsage alvorlige epidemier som den på Færøerne i 1846. Sygdommen ramte bredt i befolkningen, og epidemien var, hvad man almindeligvis kaldte en pest.

Peter Ludvig Panum (1820-85) studerede som ung denne epidemi indgående. Han gjorde brug af nyskabende metoder, og hans resultater var banebrydende for forståelsen af denne og andre smitsomme sygdomme. Han viste, at sygdommen udelukkende bredte sig ved smitte mellem mennesker, at dens inkubationsperiode var 13 til 14 dage, og at de, der kom sig, var immune over for sygdommen. Desuden observerede han, at sygdommen var mest smitsom omkring det tidspunkt, hvor det karakteristiske udslæt viser sig, og at den kunne smitte før dette tidspunkt, men ikke, når huden med udslættet efterfølgende skallede af (Panum 1847). Disse opdagelser forklarede, hvorfor epidemien var langt alvorligere og ramte bredere end tilsvarende epidemier i København. Færøerne havde i 1846 ikke kendt til mæslinger siden en epidemi i 1781, så ingen under 65 år havde været udsat for sygdommen. I København derimod havde bogstaveligt talt alle voksne haft sygdommen, da de var børn, og var derfor immune, så en epidemi ville udelukkende ramme børn. I København var mæslinger en børnesygdom, mens den på Færøerne var en pest.

En simpel forklaring på dette forhold er, at mæslingeepidemier i Europa forholdsvis uhindret kunne brede sig til Danmark, hvorimod Færøerne var isolerede fra smitte. Det er dog ikke hele forklaringen. Epidemier forekom tidligere langt hyppigere i storbyer som København end blandt landbefolkningen langt fra byerne. Smitte overføres ved kontakt, og en københavner var gennemsnitligt i kontakt med mange



FIGUR 5. Antallet af mæslingetilfælde per uge i København gennem det tyvende århundrede indtil 1968, hvor vaccination mod mæslinger begyndte. Store epidemier forekommer hovedsageligt efterår og vinter med varierende mellemrum. Efter Metcalf m.fl. 2009.

flere personer per dag end en midtsjællandsk bonde. Smittespredning i en stor og tæt befolkning er langt mere effektiv. En mæslingeepidemi i København bredte sig hovedsageligt ved kontakter mellem børn, fordi voksne var immune. I Torshavn ville antallet af børn være for lille til, at en epidemi kunne bide sig fast, selv hvis smitten blev bragt til øerne.

Disse to aspekter af forskellene mellem Danmark og Færøerne i det nittende århundrede, nemlig tilstedeværelsen af smitte og dens lokale spredning, eller rettere deres variation gennem tiden, er sikkert også en del af baggrunden for det noget rodede billede af epidemier i det tyvende århundredes København (figur 5). Specielt tydelig er forskellen mellem 1930'ernes spredte epidemier og 1940'ernes regulære årlige udbrud. Der er dog én klar tendens. Epidemierne forløber fortrinsvis om vinteren fordi sygdommen hovedsageligt spredes af skolebørn, som på den årstid tilbringer megen tid inden døre. En anden er, at store epidemier efterfølges af en stille periode, hvorimod de regulære årlige udbrud i 1940'erne er mere moderate. Det skyldes dels tilfældigheder, dels en iboende ustabilitet i sådanne epidemier (Metcalf m.fl. 2009). Især 1950'ernes vekslen mellem moderat store og ret små epidemier afspejler denne ustabilitet. En stor epidemi efterlader meget få, der er modtagelige for sygdommen, og selv om der året efter er tilført nok modtagelige til, at en epidemi kan begynde, bliver den ikke ret stor, og den efterlader derfor forholdsvis mange modtagelige, som efter den årlige supplering kan danne grundlag for en større epidemi året efter.

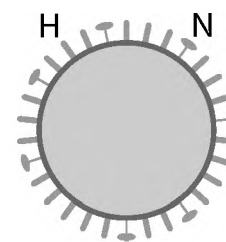
Afviselserne mellem Danmark og Færøerne viser, at forskellene mellem en børnesygdom og en pest drejer sig om muligheden for, at en epidemi kan forløbe i en befolkning, og om chancen for, at befolkningen bliver smittet. Færøernes befolkning var for lille og for spredt til at bære en mæslingeepidemi, medmindre en stor del af befolkningen var modtagelige for sygdommen. En fastboende på Færøerne ville derfor højst opleve én epidemi i sit liv, og denne epidemi ville ramme bredt i befolkningen. Middelalderens pest kunne løbe epidemisk i en by med jævne mellemrum – en observation, som inspirerede den britiske præst og økonom Thomas Malthus til at studere principperne bag befolkningsvækst. Han forklarede epidemiernes regularitet ud fra den tid, det tager for en by at genvinde den tabte befolkning. Hans afhandling fra 1798 beskriver grundlaget for demografi og økologi – og den inspirerede Darwin til ideen om naturlig selektion.

Influenza

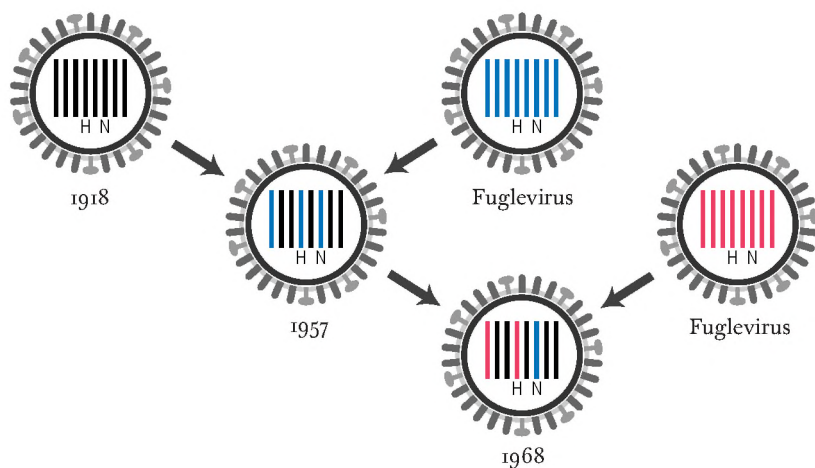
Allerede Herodot beskrev en epidemi, som tilskrives influenza, og mellem 1742 og 1918 blev det danske rige ramt af mere end ti udefrakommende influenzaepidemier (Hansson 1919). Influenza er vore dages pest. I 1990'erne dominerede frygten for fugleinfluenza, og i skrivende stund er den mexicanske svineinfluenza på fremmarch over hele verden. Ordet pest er gået af mode som samlende betegnelse for alvorlige epidemier, og den nye influenzaepidemi betegnes som en pandemi. Den definerende egenskab er imidlertid den samme som for pest, nemlig at ingen er beskyttet mod dens hærgen. Foruden at den kan ramme alle, er den for det enkelte menneske vurderet til at udgøre en risiko, der svarer til de normale tilbagevendende influenzaer, vel at mærke de alvorlige med betegnelsen type A. Der findes andre typer, men her omtales kun denne ene, og den mexicanske svineinfluenza er af type A.

Influenza er en virussygdom, som helt grundlæggende ligner mæslinger. Den spredes ved smitte fra menneske til menneske, sygdommen forløber stort set som vist i figur 3, og efter at have overkommet sygdommen er personen immun. Ligesom mæslinger kommer den tilbage med et eller nogle få års mellemrum, men modsat mæslinger rammer den bredt hver gang. Under de tilbagevendende influenzaepidemier er småbørn dog specielt udsatte, idet de alle er modtagelige. Andre har en mindre risiko for at få sygdommen, som oven i købet får et mildere forløb. De tilbagevendende influenzaer er derfor hverken pest eller børnesygdom – nærmest en mellemform, fordi et tilbagevendt influenzavirus ligner og er tæt beslægtet med det virus, som sidst kom forbi, men det er lidt anderledes, så vores immunitet er ikke helt tilstrækkelig.

Influenzavira fungerer ikke særligt godt i mennesker. De er oprindeligt zoonoser fra svømmefugle, og virus er specielt dårligt til at kopiere sit genetiske materiale. Det udviser en høj mutationsrate og producerer derved nye varianter af viruspartiklens overfladeproteiner, som provokerer vores immunforsvar til angreb. Den har to slags overfladeproteiner, som forkortet betegnes H og N, og der findes flere typer med hvert sit nummer (figur 6). Den mexicanske svineinfluenza har H1 og N1 og betegnes derfor AH1N1. Varianterne af overfladeproteinerne er udsat for naturlig selektion. De, som menneskenes immunsystem har sværest ved at angribe, bliver de fremherskende, og da vores immunsystem husker tidligere sygdomme, giver dette anledning til en fortløbende evolutionær pro-



FIGUR 6. Overfladeproteinerne på influenzavirus.



FIGUR 7. Dannelsen af det asiatiske virus (1957) og Hong Kong virus (1968) ud fra den spanske syges virus (1918). Influenzavirus' genom består af otte segmenter, som i den spanske syges virus er vist som sorte streger. Det asiatiske virus er dannet ud fra efterkommeren af den spanske syges virus i 1957 og et AH₂N₂-fuglevirus, hvis genomsegmenter er vist med blå. Tilsvarende er Hong Kong virus dannet ud fra efterkommeren af det asiatiske virus og et AH₃-fuglevirus med røde genomsegmenter, hvis N-gen ikke er kendt.

ces. Ligesom mæslinger spreder influenza sig hovedsageligt blandt skolebørn, så epidemier forekommer normalt i efteråret, om vinteren og i det tidlige forår. En influenza hos os spreder sig samtidig med, at den forandrer sig, og efter at have tilbragt en vinter på den sydlige halvkugle, vender den tilbage med fornyet infektionspotentiale. Dette er en forsimplet beskrivelse, og ofte vil vi efter en sygdom være immune over for de nye virusvarianter de næste par år, men variationen er meget stor i denne henseende. Nogle får influenza hvert år, andre næsten aldrig.

En influenzapandemi bryder denne trummerum. Mest kendt er den spanske syge i 1918, en AH₁N₁-influenza, der var ophav til tilbagevendende influenzaer indtil 1957, hvor den blev fortrængt af den asiatiske influenzapandemi af typen AH₂N₂. Denne cirkulerede som tilbagevendende influenza indtil 1968, hvor den blev fortrængt af Hong Kong-influenzaens AH₃N₂-pandemi, som er ophav til en nuværende tilbagevendende influenza. Vi plages også af en tilbagevendende AH₁N₁-influenza, der begyndte i 1977 med den såkaldte russiske epidemi, som var stor, men kun ramte yngre mennesker. Årsagen var, at det russiske virus var nært beslægtet med et virus indsamlet under en epidemi 1950'erne – så betænkelig nært, at det så ud til at have været opbevaret i en fryser. Det var altså en tilbagekomst af den spanske syge.

De gamle vira forsvandt efter henholdsvis 1957- og

1968-pandemierne, hvilket synes mærkeligt, fordi de gamle og de nyes immunologiske egenskaber i begge tilfælde var meget forskellige. Hvorfor levede det spanske AH₁N₁-virus og det asiatiske AH₂N₂-virus ikke begge videre og sameksisterede ligesom de nuværende AH₃N₂- og russiske AH₁N₁-vira? De to vira, AH₁N₁ lige før og AH₂N₂ under den asiatiske pandemi, var faktisk meget ens, idet kun de gener, der koder for overfladeproteinerne, og et enkelt andet var forskellige. Resten var helt ens. Kort fortalt havde et spansk AH₁N₁-virus befundet sig i en celle sammen med et AH₂N₂-virus fra fugle, og da den inficerede celle dannede nye viruspartikler, var én af dem den asiatiske influenzas AH₂N₂-virus, som kunne inficere alle mennesker på grund af de nye overfladeproteiner. Resten af dets proteiner var de samme som AH₁N₁-virusets, og da en del af vores immunsystem reagerer mod inficerede celler, som det genkender ud fra disse fremmede proteiner, vaccinerede den asiatiske pandemi alle mennesker mod disse proteiner. Den del af immunsystemet, som er involveret i denne proces, er ikke helt så effektiv mod virus som den del, der direkte angriber viruspartiklerne, men dets effekt var tilstrækkelig til, at det gammelkendte AH₁N₁-virus bukkede under på trods af, at det gennemgik den årlige forandringsproces. Noget lignende skete ved skiftet til AH₃N₂, Hong Kong-influenzaens pandemi i 1968 (figur 7). Det russiske AH₁N₁-virus var derimod forskelligt fra AH₃N₂-virus i alle dele af genomet, da de epidemiske AH₂N₂- og AH₃N₂-vira gennemgik evolutionære ændringer mellem 1957 og 1977. Efterkommere af det russiske AH₁N₁-virus og AH₃N₂-virus har forårsaget epidemier i de sidste fyre år.

Den mexicanske svineinfluenza kan smitte en langt større del af en befolkning end en tilbagevendende influenza, og den kan derfor brede sig uden for den normale influenzasæson – fx oplevede New York en epidemi i maj og juni 2009, ligesom København oplevede en sommerepidemi af den spanske syge i 1918 (Andreasen m.fl. 2008). Den mexicanske svineinfluenzas virus er igen en hilsen fra den spanske syge, men en, som blev afsendt, da den spanske influenzas virus smittede og etablerede sig i svin engang før 1930. Dette svineinfluenzavirus fandtes tidligt som to separate linjer, én, der er udbredt i Nordamerika, og én, der dominerer i Europa og Asien. Det mexicanske svineinfluenzavirus har en kompliceret historie og et hændelsesforløb, som ligner det, der var involveret i dannelsen af det asiatiske og Hong Kong-influenzaens vira; fx kommer H-genet fra den amerikanske linje og N-genet fra den europæisk-asiatiske linje. Disse blandin-

ger, som efter alt at dømme foregik i svin, producerede tilfældigvis et virus, der kunne inficere mennesker og derefter sprede sig blandt dem. Svineavlere bliver jævnligt smittet af svin, ligesom mennesker kan smitte svin. Det usædvanlige er, at det nye virus er fuldt funktionsdygtigt i mennesker, men det er hændt før, dog kun med lokale epidemier til følge (Kilbourne 2006).

Udbruddet i Mexico City gjorde verdens epidemiologer bekymrede, fordi et virus i en ny vært straks drives ind i en evolutionær proces, hvor det tilpasser sig det nye miljø. Tilpasning til mennesket er det eneste forudsigelige i denne proces - alt andet er uforudsigeligt, specielt, om sygdommen bliver mildere eller sværere. Den slags ændringer kan stadig gå både den ene og den anden vej, men vi kan ikke gøre andet end at være bekymrede og observere. Det sidste er allerede på plads. Influenza er den mest overvågede sygdom i verden. Hver influenzaepidemi forårsager et ikke ubetydeligt antal dødsfald, hvorfor specielt udsatte mennesker hvert år bliver vaccineret. Overvågningens primære formål er at identificere de varianter af de tilbagevendende virustyper, som skal danne grundlaget for næste års vaccine. Vaccinestillingen er altså baseret på forudsigelser af en evolutionær proces, så det er ikke underligt, at der sommetider vælges forkert. Egentlig er det mere overraskende, at der ofte vælges rigtigt.

De tilbagevendende influenzaer opretholdes af evolutionen under epidemier, som konstant cirkulerer på Jorden. De kræver i lighed med mæslingeepidemier et tilstrækkeligt antal nye modtagelige for, at sygdommen ikke skal uddø fra år til år. Tidligere ville disse ture formentlig tage længere tid, og epidemierne ville være større, når de endelig kom, fordi virus havde ændret sig gennem længere tid. Hansson beskrev epidemier med intervaller, som i gennemsnit var mindre end tyve år (Hansson 1919), og de udbredte epidemier i 1782, 1831 og 1833 samt 1889 svarer til beskrevne pandemier. Endnu længere tilbage i tiden ville tilbagevendende influenzaepidemier være vanskelige at skelne fra pandemier, og mange må stamme fra zoonoser, hvor der kommer nyt virusmateriale fra fugle - eventuelt via andre pattedyr. Sådanne epidemiers udbredelse må gennem tiden være øget med den voksende befolkningstæthed og en mere og mere sammenhængende verden. Vi ved meget lidt om virus i gamle epidemier, men immunitetsundersøgelser af ældre mennesker - såkaldt seroarkæologi - har dog afsløret, at både H1-, H2- og H3-vira cirkulerede før 1918, og at pandemien i 1889 skyldtes et H3-virus

(Dowdle 1999, Palese 2004). Resultatet var beskyttelse mod H1-virus, hvilket gav sig udslag i en forholdsvis lav dødelighed blandt ældre mennesker i 1918-pandemien.

Forhindring af epidemier

Beskyttelsen mod den alvorlige epidemiske sygdom kopper bestod gennem mange århundreder i at udsætte truede individer for en svag smitte. Tørrede afstødte koppeblærer kunne fx gnides på huden, som derefter tilføjedes små rifter. Fremgangsmåden var højst risikabel og kunne medføre sygdom og død, men dødeligheden ved metoden var dog væsentlig mindre end sygdommens omkring 30%. Metoden var blevet udviklet i østen og kom til Europa i begyndelsen af det attende århundrede. Den engelske læge Edward Jenner udviklede den mindre risikable metode vaccination, hvor han smittede med køers kopper. Mennesker smittet med kokopper blev nemlig immune over for menneskets kopper efter et meget mildt sygdomsforløb. Jenner publicerede sine resultater i 1798. Hans metode vandt hurtigt stor udbredelse, og det er essentielt den vaccine, som udryddede kopper i 1980.

Den franske mikrobiolog Louis Pasteur videreudviklede vaccinen ved at bruge svækkede mikrober, en metode, der stadig er i brug, fx i ovennævnte ikke altid effektive influenzavaccine. Brug af vaccine til forebyggelse af virale børnesygdomme er væsentlig mere effektiv. Deres vira er mere stabile, hvilket giver livslang immunitet efter både sygdom og vaccination. Det enkelte barn bliver derfor effektivt beskyttet af en vaccination, men set fra et befolkningssynspunkt vil kun en omfattende vaccinationsdækning beskytte mod sygdommen. Nøjes man med at vaccinere en begrænset del af børnene mod visse sygdomme, vil det kunne føre til alvorlige epidemier. Begrænset vaccination nedsætter nemlig det antal, der bliver smittet per smittefarligt individ, hvilket for mæslinger skubber situationen i en by som København hen mod den, der herskede på Færøerne på Panums tid: En epidemi kan ikke umiddelbart løbe blandt modtagelige børn, men kræver, at der suppleres med tilstrækkelig mange ikke-vaccinerede voksne. Mæslinger er ofte en mere alvorlig sygdom for voksne end for børn, men helt galt går det med sygdommen røde hunde, der normalt har et meget mildt forløb, faktisk ofte uden symptomer. Gravide, som får røde hunde i første trimester, har dog en meget høj risiko at føde et barn med svære misdannelser. Derfor er børn siden 1987 blevet vacci-

neret mod sygdommen, men vaccination udrydder den kun, hvis næsten 90% af småbørnene vaccineres (Anderson & May 1991, tabel 5.1). Hvis mange, men færre end 90% vaccineres, vil sporadiske epidemier som den, Panum beskrev, kunne opstå. Det enkelte vaccinerede barn er beskyttet, men manglende konsensus om vaccination fører til epidemier med mange fosterskader, hvilket er uacceptabelt set fra et folkesundhedssynspunkt.

Dette illustrerer epidemiologiens dilemma. I bekæmpelsen af smitsomme sygdomme står individets interesser ofte over for befolkningens. Jeg konfronteres med de fremmede, ikke kun de udefrakommende, som kan sættes i karantæne, men alle fremmede, man møder på gaden. De nu glemte diskussioner omkring SARS bar vidnesbyrd om denne problemstilling i forhold til vor tids ukrænkelighed af individet – specielt WHO's advarsler mod at rejse til Toronto vakte furore (WHO 2003b).

Epidemien i sindet

Eksempler på sygdomme med epidemisk potentiale er legio, og listen bliver stadig længere, fordi vores muligheder for at afsløre mikrober i vore organismer stadig forbedres – ikke mindst som følge af den molekylære genetiks landvindinger. Hvem ville i midten af sidste århundrede have troet, at livmoderhalskræft skulle vise sig at være forårsaget af en smitsom virus-sygdom? Den øgede viden er generelt mere en kilde til håb end til frygt. Vaccination kan nu beskytte imod livmoderhalskræft, og antibiotika har fået bugt med mange bakteriesygdomme, bl.a. tuberkulose og børnesygdommen skarlagensfeber, som dæmpedes med isolation af de ramte børn. Blandt mine tidligste erindringer er billedet af mine forældre, der vinker til mig gennem vinduerne på Marselisborg Hospital. Jeg var for lille, under fire år, til at blive skræmt, da ingen andre var bekymrede. Sygdommen var ikke længere farlig, penicillin slog den ned, så isolationen var sikkert blot en relikv af en indgroet rutine.

Alligevel kan vi ikke se bort fra epidemien som trussel. Zoonoser er erkendt som ophav til mange sygdomsudbrud, og en væsentlig kilde til bekymring er, at vi nu om dage omgående får nys om sådanne hændelser. Men truslen er reel, fordi nyhedsstrømmen siver gennem det samme globaliserede samfund, som bragte HIV-virus til San Francisco og SARS-virus til Toronto. Andre trusler er mere teoretiske. Fugleinfluenza, specielt den herostratisk berømte H5N1-influenza, kan være blevet opfattet som en trussel, simpelt-

hen fordi vi kan observere den, og fordi de to pandemier i midten af sidste århundrede involverede virus fra fugle (figur 7). Et mindre omtalt udbrud af H7N7-influenza blandt høns i Holland i 1997 var faktisk mere foruroligende. Man fandt bagefter ud af, at dette H7N7-virus havde været årsag til en mindre epidemi blandt mennesker, så muligheden for, at det kunne tilpasse sig mennesker, havde altså været til stede (Koopmans m.fl. 2004).

Som ved andre evolutionære begivenheder må svaret på, om noget kan lade sig gøre, findes i fortiden, og denne erkendelse har inden for influenzaforskningen ført til en levende interesse for at benytte DNA-arkæologi i udredningen af først den spanske syges oprindelse, senere det nittende århundredes influenzaepidemiologi. Faktisk er det RNA-arkæologi, fordi influenzavirus' genom består af RNA-molekyler (Lund 1990). Konserverede vævsprøver fra ofre kan danne basis for sådanne studier, men hele den genetiske kode, der er indeholdt i den spanske syges virus, blev oprindeligt bestemt ud fra virus, som blev isoleret fra ofre begravet i Alaskas permafrost (Taubenberger m.fl. 2000).

Vor viden om epidemiske sygdomme og vore muligheder for at begrænse dem er blevet udvidet væsentligt siden Peter Ludvig Panum, Louis Pasteur og andre beredte grunden for naturvidenskabelige studier af smitsomme sygdomme. Alvorlige epidemier udgør dog stadig en reel trussel, men styres af begivenheder, hvor tilfældet råder – som ved evolutionære begivenheder og zoonoser. Sådanne katastrofer er uden for vor kontrol, og den eneste umiddelbare reaktion, der virker, er indkredsning og isolation af sygdommen, som vi har lært det gennem historien. Vil-kårligheden og uforudsigeligheden i sygdomsudbrud placerer denne trussel i det fremmede.

Litteratur

- Anderson & May 1991: Roy M. Anderson og Robert M. May: *Infectious Diseases of Humans*. Oxford, UK.
- Andreasen m.fl. 2008: Viggo Andreasen, Cécile Viboud og Lone Simonsen: »Epidemiologic Characterization of the 1918 Influenza Pandemic Summer Wave in Copenhagen: Implications for Pandemic Control Strategies«, i: *The Journal of Infectious Diseases* bind 197, s. 270-278.
- Bergsøe 1877/1988: Vilhelm Bergsøe: *Fra Piazza del Popolo. Nouvelle-Cyclus*. (4. udg. 1877). Tekststudgivelse, efterskrift og noter af Flemming Conrad og Lars P. Rømhild. København.
- Dowdle 1999: W. R. Dowdle: »Influenza A virus recycling revisited«, i: *Bulletin of The World Health Organization* bind 77, s. 820-828.

- Fenchel 1987: Tom Fenchel: *Ecology – Potentials and Limitations*. Würzburg.
- Hansson 1919: Rasmus Hansson: »Litt om influenza ('den spanske syke', la grippe, 'catarrhus epidemicus') før og nu«, i: *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 39. aarg. (9), s. 345-348.
- Jenner 2009: »Edward Jenner«, i: *Encyclopædia Britannica*.
- Kjeldgaard 1990: Niels Ole Kjeldgaard: »Hvad ved vi om livets oprindelse, og hvilke af livsmekanismerne forstår vi?«, i: *Videnskabens Enhed-?* s. 135-160. København.
- Lund 1990: Ebba Lund: Diskussion af Kjeldgaard 1990, i: *Videnskabens Enhed-?*, s. 163f. København.
- Koopmans m.fl. 2004: Marion Koopmans, Berry Wilbrink, Marina Conyn, Gerard Natrop, Hans van der Nat, Harry Vennema, Adam Meijer, Jim van Steenberg, Ron Fouchier, Albert Osterhaus og Arnold Bosman: »Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands«, i: *The Lancet* bind 363, s. 587-593.
- Martin & Martin-Granel 2006: Paul M.V. Martin og Estelle Martin-Granel: »2,500-year Evolution of the Term Epidemic«, i: *Emerging Infectious Diseases* 12, s. 976-980.
- Metcalf m.fl. 2009: C. Jessica E. Metcalf, Ottar N. Bjørnstad, Bryan T. Grenfell og Viggo Andreasen: »Seasonality and comparative dynamics of six childhood infections in pre-vaccination Copenhagen«, i: *Proceedings of the Royal Society B* bind 276, s. 4111-4118.
- Palese 2004: Peter Palese: »Influenza: old and new threats«, i: *Nature Medicine* bind 10(12), s. 82-87.
- Panum 1847: Peter Ludvig Panum: »Iagttagelser anstillede under mæslingeepidemien på Færøerne i året 1846«, i: *Bibliotek for Læger* bind 3(1), s. 270-344.
- Taubenberger m.fl. 2000: Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid, and Thomas G. Fanning: »The 1918 Influenza Virus: A Killer Comes into View«, i: *Virology* 274, s. 241-245.
- Taubenberger & Morens 2006: Jeffery K. Taubenberger and David M. Morens: »1918 Influenza: the Mother of All Pandemics«, i: *Emerging Infectious Diseases* bind 12, s. 15-22.
- WHO 2003a: World Health Organization: »SARS outbreak contained worldwide«, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr56/en/>.
- WHO 2003b: World Health Organization: »Situation in Toronto, interpretation of 'areas with recent local transmission'«, http://www.who.int/csr/don/2003_05_26/en/index.html.