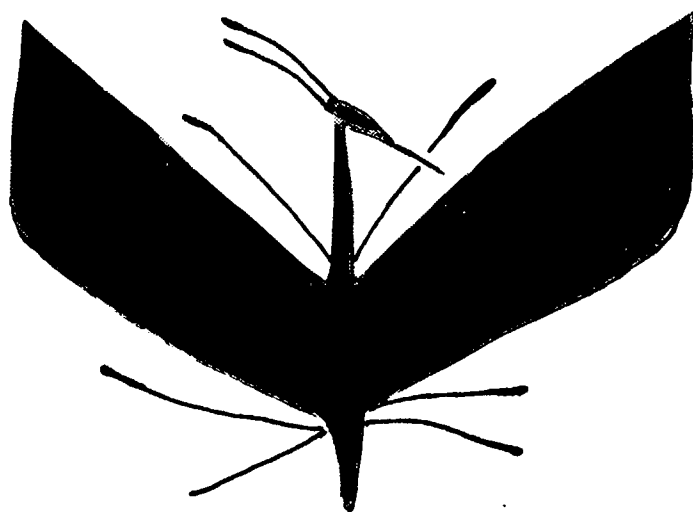


## ÉN MYG GØR INGEN EPIDEMI

— FLODBLINDHED SOM EKSEMPEL PÅ  
MATEMATISK MODELLERING AF ET  
EPIDEMIOLOGISK PROBLEM



VEJLEDER  
JESPER LARSEN

PER HEDEGÅRD ANDERSEN  
LARS BOYE  
CARSTEN HOLST-JENSEN  
ELSE MARIE PEDERSEN  
ERLING MØLLER PEDERSEN

## TEKSTER fra

# IMFUFA

**ROSKILDE UNIVERSITETSCENTER**  
INSTITUT FOR STUDIET AF MATEMATIK OG FYSIK SAMT DERES  
FUNKTIONER I UNDERVISNING, FORSKNING OG ANVENDELSER

IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Postbox 260, 4000 Roskilde

## ÉN MYG GØR INGEN EPIDEMI

- flodblindhed som eksempel på matematisk modellering af et epidemiologisk problem

af Per Hedegård Andersen, Lars Boye, Carsten Holst-Jensen, Else Marie Pedersen og Erling Møller Pedersen

Vejleder: Jesper Larsen

IMFUFA tekst nr. 107/85, RUC.

165 sider

ISSN 0106-6242

---

### Abstrakt

Projektet handler om en matematisk model for den tropiske parasitsygdom "Flodblindhed" og målet er at undersøge:

- 1) hvor godt en matematisk model kan beskrive sygdommen
- 2) om modellen kan give et væsentligt bidrag til bekæmpelsen af sygdommen dvs:
  - a) giver den ny erkendelse om sygdommen som ikke - eller kun vanskeligt - kunne være opnået uden modellen ?
  - b) giver den et fingerpeg om, hvordan man bedst kan sætte ind i bekæmpelsen af sygdommen ?

Efter indledningen følger en kort historisk redegørelse for udviklingen af matematiske modeller i epidemiologien, læren om smitsomme sygdomme, og et afsnit om sygdommen og dens overførsel fra menneske til menneske via myg.

Dernæst præsenteres modellen, der er lavet af Dietz (1982) og som bygger på to intergroddifferentialligninger, der beskriver ændringer i hhv menneske og mygs parasitbelastning. Ligningerne diskuteres og der foretages en stabilitetsundersøgelse. Da ligningerne ikke kan løses analytisk oversætter Dietz dem til approksimerende differensligninger, der kan løses numerisk.

Dietz laver nu nogle simuleringer baseret på talmateriale fra vestafrika. Hans talmateriale og parameterestimation diskuteres og hans simuleringer eftergøres. Da en i projektgruppen har indsamlet data om samme sygdom i østafrika foretages der simuleringer på disse data, og der sammenlignes mellem øst og vestafrika.

Projektet afsluttes med nogle pædagogiske overvejelser, om dets anvendelighed i gymnasieundervisningen.

## INDHOLDSFORTEGNELSE:

1. INDLEDNING.	1
2. MATEMATISKE MODELLER I EPIDEMIOLOGIEN.	7
3. BESKRIVELSE AF SYGDOMMEN ONCHOCERCIASIS	17
4. MATEMATISK MODEL AF ONCHOCERCIASIS.	28
4.1. Systembeskrivelse.	28
4.2. Differentialligningerne.	32
4.3. Reproduktionsraten.	37
4.4. Stabilitetsundersøgelse.	45
4.5. Den numeriske model.	52
5. DATAMATERIALET.	61
5.1. Præsentation af datamaterialet fra Vest- og Østafrika.	61
5.2. Vurdering af datamaterialet.	75
6. PARAMETERESTIMERING.	78
6.1. Parameterestimering, Vestafrika.	78
6.2. Parameterestimering, Østafrika.	81
6.3. Forskelle mellem Vest- og Østafrika.	95
6.4. Vurdering af parameterestimering.	97
7. SIMULERING.	100
7.1. Simulering af model på Vestafrika.	100
7.2. Simulering af model på Østafrika.	114
7.3. Vurdering af simulationerne.	123
8. KONKLUSION	128
9. PÆDAGOGISKE OVERVEJELSER	132
9.1. Samspelet matematik/datalogi	132
9.2. Inddragelse af andre fag	134
9.3. Onchocerciasisprojektet set i lyset af 9.1 og 9.2	135

## BILAG:

1. Beskrivelse af program
2. Program
3. Brev fra Dietz, 1/3 1985
4. Brev fra Betty Kirkwood, 7/3 1985
5. Diskretisering af den partielle differentiaalligningsmodel

## LITTERATURLISTE.

## KAPITEL 1

### INDLEDNING

Dette projekt handler om en matematisk model for den tropiske parasitsygdom "Flodblindhed" (Onchocerciasis).

Når vi netop har valgt denne sygdom, skyldes det, at et af gruppens medlemmer har arbejdet med at indsamle og analysere data om sygdommen i Tanzania i nogle år.

Det er ofte et problem, når matematikere arbejder med modeller, at de ikke har et indgående kendskab til det fagområde, der modelleres over. Dette vanskeliggør en kompetent vurdering af den pågældende matematiske model.

Vi syntes derfor, at det var en oplagt chance for os, at undersøge en matematisk model, der beskrev en sygdom, som vi faktisk havde et godt fagligt kendskab til.

Det måtte være et godt udgangspunkt for at vurdere, de antagelser og idealiseringer, der ligger til grund for modellen og betydningen af dem. Og vores kendskab til sygdommen og dens udbredelse skulle give os gode muligheder for at give en samlet vurdering af, hvad en matematisk model kan bibringe af ny erkendelse om sygdommen.

### Formål

Flodblindhed er en af de store tropiske parasitsygdomme i familie med malaria og bilharziøse. 20 mill. mennesker er berørt af sygdommen, som i værste fald medfører blindhed og nedsætter levealderen. Man har endnu ikke udviklet effektive metoder til at bekæmpe sygdommen.

På denne baggrund er det vores mål at undersøge:

- 1) hvor godt en matematisk model kan beskrive sygdommen
- 2) om modellen kan give et væsentligt bidrag til bekæmpelsen af sygdommen dvs:
  - a) giver den ny erkendelse om sygdommen som ikke - eller kun vanskeligt - kunne være opnået uden modellen? og
  - b) giver den et fingerpeg om, hvordan man bedst og mest effektivt kan sætte ind i bekæmpelsen af sygdommen?

## Om matematiske modeller

Vi vil ikke her gå i dybden med en redegørelse for de utallige aspekter ved matematiske modeller, men blot nævne nogle få begreber, som vi finder centrale i forhold til vores model.

### Ad hoc - vs. teoretiske modeller

I artiklen: "Matematiske modeller - vejledning eller vildledning?" (Naturkampen nr. 18), argumenterer Jens Højgård Jensen (JHJ) for, at det er vigtigt at skelne mellem ad hoc modeller og teoretiske modeller, når man skal vurdere matematiske modeller.

Det 'farlige' ved matematiske modeller er, at de ser ens ud, mens deres væsen kan være af helt forskellig karakter. At konstruere en matematisk model indebærer bl.a. følgende:

- 1) en placering af det fænomen, der skal modelleres, i et modelunivers (eks: "klassisk mekanik", "populationsdynamik") og
- 2) Idealisering (afgrænsning og simplificering) af det fænomen, der skal modelleres.

Idealiseringsprocessen er af samme karakter for alle typer af modeller, hævder JHJ (i fysikken ser man typisk bort fra luftmodstande, gnidningsmodstande o.l.).

Pointen i forskellen mellem de to modeltyper ligger i pkt.1. JHJ karakteriserer forskellen mellem de to typer af modeluniverser således:

Eks: "Klassisk mekanik":

"Modeluniverset "klassisk mekanik" holdes først og fremmest sammen af forestillinger om nogle få, ufravigelige og fælles væsenstræk ved de fænomener, det omhandler." ("Naturkampen p.20).

Som eksempel, på disse ufravigelige væsenstræk, nævner han bl.a. Newtons gravitationslov (der beskriver den gensidige tiltrækning mellem to masser i verden), og Newtons 2.lov (som beskriver sammenhængen mellem påvirkning og bevægelse af alle massegenstande i verden).

Eks: "Populationsdynamik"

"Modeluniverset "populationsdynamik" er ikke holdt sammen af nogle få væsenstræk på tilsvarende måde. Populationsdynamikken giver ikke i samme grad en fælles forståelse af tilsyneladende uafhængige fænomener. Den beskæftiger sig nærmere med at udvikle en fælles beskrivelse af fænomener, der i forvejen umiddelbart opfattes som beslægtede." (ibid.p.21).

Til underbyggelse af denne karakteristik nævner han en matematisk model for en ørreddam. Han hævder, at de ufravigelige udgangspunkter for de to bestemmende ligninger i eksemplet "ørreddam", alene er det, som "alle ved i forvejen": fisk dør, optager stof og udskiller stof (ibid. p.21).

Denne type beskrivende, ateoretiske modeller kalder JHJ for ad hoc modeller.

Modsat modeluniverset "klassisk mekanik", som han kalder for en teori, fordi det er bekræftet af videnskabelige erfaringer, der er gjort med disse "ufravigelige og fælles væsenstræk" til at forklare en mangfoldighed af tilsyneladende forskelligartede fænomener (f.eks.: planeternes bevægelse, projektilbaner, tidevandet, (ibid p. 21)).

Denne type modeller kalder JHJ for teoretiske modeller, fordi de er afledt af en teori. De populationsdynamiske modeller kalder han ad hoc modeller, fordi de "ikke er afledt af en teori" (ibid p.21).

### Verifikation

Disse forskelle mellem de to modeltyper har en afgørende betydning for vurderingen af modellen.

De idealiseringer, der foretages i ad hoc modeller kan, hævder JHJ, alene vurderes ved efterprøvning på et erfaringsmateriale, der svarer til det, der skal modelleres.

Idealiseringer i teoretiske modeller, kan desuden vurderes ud fra den teori, modellen er afledt af - "Eller den kan vurderes alene ud fra denne teori" (ibid p.21).

Den teoretiske model bygger på globale erfaringer, mens ad hoc modellerne hviler på lokale erfaringer (ibid p.22)

Det betyder, at hvis grundlaget for den teoretiske model viser sig at være forkert (praksis svarer ikke til teorien),

så står et helt paradigme for fald (eksempelvis den klassiske mekanik). Hvis en ad hoc model ikke stemmer overens med virkeligheden, kan man blot konstruere en ny model, som giver en bedre beskrivelse af virkeligheden.

### Deterministisk/stokastisk model

Et andet centralt begrebspar indenfor modelarbejde er: deterministiske vs. stokastiske modeller. For overskuelighedens skyld karakteriserer vi de to modeltyper overfor hinanden (karakteristikken er uddraget af tidligere IMFUFA-projekter om matematiske modeller):

#### Deterministisk

givne påvirkninger udløser entydigt bestemte konsekvenser (hændelserne er determinerede)

forudsiger ved at udpege et bestemt punkt i tilstandsrummet (en tilstand), som systemet vil befinde sig i til det tidspunkt, man ønsker at forudsige noget om.

Fordel: er forholdsvis let at regne på og giver en rimelig god beskrivelse af store populationer.

Ulempe: dårlig til at beskrive små populationer.

#### Stokastisk

givne påvirkninger udløser sandsynligheder for bestemte konsekvenser (hændelserne er stokastiske)

forudsiger ssh.-fordelinger, der for ethvert punkt i tilstandsrummet angiver ssh. for, at systemet befinder sig i den givne tilstand til det pågældende tidspunkt. Dette muliggør en vurdering af, hvor sandsynlig en observeret tilstand er, hvis modellen gælder.

Fordel: giver generelt den bedste beskrivelse af økologiske systemer og en mere kompleks og fyldig beskrivelse af virkeligheden (end en deterministisk model)

Ulempe: er vanskelig og uhandterlig at regne på.

Andre vigtige begrebspar i modelverdenener:

Analytisk/numerisk, differentiaalligninger/differensligninger, kontinuert/diskret tid .

Indenfor dynamiske systemer giver man en analytisk beskrivelse af et system v.hj.af differentiaalligninger med kontinuert tid. Denne type modeller giver i princippet den mest præcise beskrivelse af virkeligheden.

Disse differentiaalligningssystemer er imidlertid ofte komplicerede at løse - og at regne på i det hele taget - men de kan give nogle værdifulde informationer, bl.a. om systemets stabilitetsforhold.

Fordi de er komplicerede at regne på, 'oversætter' man dem ofte til differensligninger, som kan løses numerisk v.hj. af regnemaskiner. Ved at bruge vilkårligt små'skridt', kan man lave vilkårligt gode tilnærmelser til den analytiske løsning.

I disse computer-tider lægger man stadig større vægt på de numeriske modeller.

### Apriori-modeller.

Det sidste centrale begreb i forhold til vores model, som vi vil nævne er apriori-modeller .

"Apriori" betyder (i flg. Fremmedordbogen): "på forhånd givet, uafhængig af erfaringer, rent logisk begrundet."

Modsætningen til apriori-modeller må så være modeller, der er afhængig af erfaringer og baseret på empiri.

Apriori-modeller 'ligner' således teoretiske modeller, men er ikke nødvendigvis det samme. Man kan godt opstille rent logisk begrundede modeller uden at disse begrundelser behøver at være funderet i en større samlet teoribygning.

En apriorimodel behøver ikke at være global.

En apriorimodel kan opstille teser om nogle sammenhænge, som så kan afprøves på virkeligheden. Modsat empirisk funderet modeller, hvor man forsøger at udlede sammenhænge af empirien. Praktisk modelarbejde vil formodentlig ofte indeholde elementer af begge typer.



### Fremgangsmåde

Projektet er bygget op på følgende måde:

- 1) Kort karakteristik af det modelunivers, som vores model indgår i: "epidemiologiske modeller af parasitsygdomme".
- 2) Biologisk redegørelse for sygdommen "Flodblindhed", med henblik på at vurdere karakteren - og betydningen af de idealiseringer, der foretages i modelopstillingen.
- 3) Redegørelse for den analytiske model
- 4) Redegørelse for den numeriske model.
- 5) Præsentation og vurdering af det datamateriale, som modellen er konstrueret ud fra (Vest Afrika).
- 6) Præsentation og vurdering af det datamateriale, som vi har fra Øst Afrika, som vi vil afprøve modellen på.
- 7) Gennemgang og vurdering af parameterestimeringen ud fra de to sæt data.
- 8) Simulering af modellen på de vestafrikanske data (rekonstruktion af eksisterende materiale)
- 9) Simulering af modellen på vores egne østafrikanske data, for at vurdere om modellen også kan beskrive den østafrikanske virkelighed.
- 10) Til sidst vil vi forsøge at placere modellen i forhold til den indledende modeldiskussion og forsøge at vurdere dens værdi som erkendelsesmiddel og dermed dens betydning for bekæmpelsen af sygdommen flodblindhed.

Endelig vil vi til slut gøre os nogle overvejelser over, hvorledes dette projekt ville kunne anvendes i en gymnasie/HF sammenhæng.

KAPITEL 2.MATEMATISKE MODELLER I EPIDEMIOLOGIEN.

Dette kapitel omhandler en kort historisk redegørelse for udviklingen af matematiske modeller i epidemiologien - epidemiologi er læren om smitsomme sygdomme, der hurtigt breder sig. Vi vil især se på tidligere modeller af parasit-sygdomme og dermed på forhistorien til onchocerciasis modellen. Endvidere vil vi se på, hvilke formål det kan have, at beskæftige sig med matematiske modeller indenfor epidemiologien.

Kapitlet bygger især på Bailey, 1975 og Bradley, 1982.

## Forhistorien.

Så vidt vides så den første epidemiologiske matematiske model dagens lys i 1760 i Paris, hvor D. Bernoulli præsenterede en model over spredningen af den smitsomme sygdom kopper. Bernoulli brugte sin model til at vurdere virkningerne af indpodning på sygdomsspredningen og dødeligheden. Det var før vaccinen var "opfundet".

Herefter skete der ikke de store sager før slutningen af det 19. århundrede. Dog forsøgte man i løbet af det 19. årh. at tilpasse diverse matematiske kurver til smitsomme sygdommes udvikling, for herved at forsøge at forudsige forløbet, men disse fremskrivninger blev senere forladt på grund af for stor unøjagtighed. (Farr om kopper (1840), Evans om kvægst (1875), Brownlee om forskellige sygdomme (1906)).

Man begyndte også at inddrage dødelighedsstatistikker i det epidemiologiske arbejde og fandt herigennem ud af, at kolera spredtes gennem vandforsyning (J.Snow, 1855) og at det samme var tilfældet med tyfus (W.Budd, 1873). I slutningen af det 19. århundrede blev bakteriologien etableret (Koch, Pasteur), og den dannede grundlaget for det videre teoretiske modelleringsarbejde. Samtidig blev dødelighedsstatistikker bedre og mere tilgængelige, hvilket gav et bedre empirisk grundlag for modelleringen. Igennem dette århundrede har de matematiske modeller udviklet sig, og en række forskellige sygdomme er blevet behandlet. Her skal kun sammenfattes enkelte "højdepunk-

ter" i udviklingen.

Hamer (1906) formulerede, på baggrund af den bakteriologiske forskning, at en epidemisk udbredelse afhang af antallet af modtagelige individer ( $x$ ) og kontaktraten ( $\beta$ ) mellem modtagelige og inficerede individer ( $y$ ). Dette gav anledning til en simpel deterministisk model af typen  $\frac{dx}{dt} = -\beta xy$ , som bliver grundlaget for alle senere deterministiske modeller.

Ross opbygger i 1911 en model over malaria, der bygger på parasitcyklen mellem menneske og myg, hvor udgangspunktet var en række teoretiske biologiske antagelser om parasitcyklens karakter, som Ross iøvrigt var den første, der opdagede. Ross kaldte sin teori og metode for "a priori pathometry", og hermed blev a-priori modellen indført i epidemiologien. Modellen bygger på teoretiske antagelser over de sammenhænge, der modelleres til forskel fra rene ad-hoc modeller, der i selve opbygningen tilpasses den virkelighed, de modelleres over.

Ross konstruerede også i sin model en størrelse, han kaldte basisreproduktionsraten ( $R$ ), der udsagde, hvor mange sygdomstilfælde ét sygdomstilfælde genererede. Denne størrelse - eller en lignende - genfindes i næsten alle større parasitsygdomsmodeller.

Tærskel-teoremet blev indført i de epidemiologiske modeller omkring 1930 af Kermack og McKendrick. Tærsklen var det antal af modtagelige man skal ned på, før en smitsom sygdom ikke længere giver anledning til en epidemisk udvikling.

Tærskelværdier og reproduktionsrater bliver vigtige størrelser - hvis disse værdier kan findes med tilstrækkelig stor sikkerhed - idet de kan være vejledende i det praktiske sundhedsarbejde.

I perioden fra århundredeskiftet til 1930'erne var alle epidemiologiske modeller overvejende deterministiske, mens der i 30'erne og 40'erne skete en udvikling af stokastiske modeller, især i USA.

Siden 1950 er der sket en voldsom vækst i modelarbejdet, både af teoretisk, matematisk karakter samt af praktisk epidemiologisk karakter. Udviklingen af edb har givet værktøj til numerisk behandling af større deterministiske modeller, til parameterestimation og især til udvikling af stokastiske modeller. Ifølge Bailey (Bailey, 1975) er antallet af de referencer, der overvejende matematisk behandler smitsomme sygdommes populationsteori, i 1957 ca. 100, i 1967 ca. 200 og i 1975 ca. 500. Baileys bog er et forsøg på at opsummere denne udvikling, og en opsummering her ville være halsløs gerning. Vi må henvise til Baileys næsten 400 sider tykke bog.

De sygdomme, der er blevet modelleret over i tidens løb er også talrige.

Der findes en gruppe sygdomme, der stort set er kontrol med, og som ikke skaber store problemer, da man enten råder over midler til deres bekæmpelse eller da ingen midler er nødvendige. Disse sygdomme er bl.a. influenza, forkølelse, skoldkopper, fåresyge.

Dernæst er der en række sygdomme, som man stort set har kontrol med, men som tidligere og stadigvæk i enkelte udviklingslande kan volde problemer som f.eks. tyfus, kolera, stivkrampe, spedalskhed, pest, tuberculose, gulsot.

Endelig er der parasitsygdommene, som berører 100 millioner mennesker, og som man kun har begrænsede midler imod som f.eks. malaria, bilharziose, onchocerciasis, filariosis, hageorm.

Deterministiske eller stokastiske modeller.

Hvilken type model, der er den bedste, afhænger af sygdommen eller den del af sygdomsforløbet, der modelleres, og af formålet med hele modellen.

Generelt siger Bailey, at hvis antallet af modtagelige og inficerede er stort og blandingen er homogen er en deterministisk model som regel nogenlunde tilfredsstillende. En

deterministisk model giver ofte i brede træk et generelt billede af udviklingstendenserne.

Stokastiske modeller vil ofte have finere strukturer og være mere detaljerede og kræver ofte temmelig detaljeret statistisk materiale. Hvor dette ikke findes, hvilket ofte er tilfældet indenfor epidemiologien, kan modellen let miste forbindelsen til virkeligheden.

Den mest almindelige tilgang til modelleringen er ifølge Bailey, at man bruger en deterministisk model som 1. approksimation, og derefter overgår man til mere præcise stokastiske formuleringer, vejledt af de interessante forhold, der kan ses af den deterministiske model.

Formålet med matematiske modeller i epidemiologien.

Bailey mener, at det er overflødigt at retfærdiggøre de matematiske modeller i epidemiologien. Men han gør det nu alligevel for en sikkerheds skyld.

Modellerne kan blive et redskab for sundhedsmyndighederne, når de skal træffe forholdsregler i en epidemisk situation. De kan udsige noget om kritiske værdier og hjælpe myndighederne til at vælge den optimale strategi.

Derudover kan modellerne kaste lys over biologiske mekanismer og udpege områder, hvor den biologiske viden er mangelfuld.

Endelig kan forståelsen for epidemiske processer øge magten hos dem, der arbejder med bakteriologisk krigsførelse, og kan være nyttig viden ved utilsigtede udslip fra laboratorier, der arbejder indenfor dette område.

Omkring hvilke modeller, der er de mest relevante at arbejde med, siger Bailey bredt, at alle modeller, der giver indsigt i basismekanismerne for sygdomsspredningen er velkomne. Dog mener han ikke, at helt abstrakte modeller er værd at arbejde med; modellerne skal være anvendelige i praktisk epidemiologi.

D.J. Bradley (Bradley 1982), der selv arbejder med modeller indenfor parasitsygdomme, har et lidt andet bud på, hvilke modeller, der er relevante. Han mener ikke, man

har nogen praktisk nytte af modeller over infektionssygdomme med direkte smitte (mæslinger, kønssygdomme mv.). Smitteoverførselsmekanismen er så simpel, at den fuldt ud kan forstås direkte, og strategier overfor epidemier bliver alligevel afgjort politisk på baggrund af mulige alternativer (f.eks. vaccination, kemoterapi, miljømæssig kontrol, ingenting) og ikke på baggrund af en eller anden model. Der hvor modellerne kan bruges, er hvor overførselscyklen er for kompliceret til at blive forstået intuitivt eller kvantitativt, som f.eks. ved mange parasitsygdomme, hvor parasitterne udvikles både i mennesket og i et insekt, en snegl eller et andet dyr. Han mener også man bør prioritere efter, om sygdommen er til stor gene for mange mennesker eller volder mindre problemer. Igen er det parasitsygdommene, der ligger ham på sinde og ikke fåresyge eller skoldkopper, idet millioner af mennesker er alvorlig berørt af parasitsygdomme.

De matematiske modeller skal være middel til:

- 1) at forstå en kompleks virkelighed.
- 2) at formulere nye og vigtige spørgsmål eller henlede opmærksomheden på de dele af parasitcyklen, som er vigtige eller forsømte.
- 3) at forudsige brede konsekvenser af forskellige former for interventioner til brug for lokale sundhedsmyndigheder.

Det sidste er det vigtigste og endelige mål.

Bradley mener, at de mere generelle deterministiske modeller, der beskriver hele parasitcyklen, og som forankrer den i den epidemiologiske virkelighed er af størst værdi. Han tror mere på de mere kvalitative apriori modeller end på mere forfinede kvantitative modeller, der søger at give præcise numeriske bud på udviklingen.

Parasitmodellerne.

Ross malariamodel fra 1911 var den første indenfor parasitsygdommene og mange senere modeller bygger på principperne

i denne.

Malaria er en parasitsygdom, hvor parasitten udvikles gennem ophold i både menneske og myg. Mennesket bliver sygt af at blive stukket af en myg, der er inficeret af parasitten, og hvor parasitten har nået det stadium, hvor den forlader myggen og trænger ind i mennesket. Der er to populationer i spil, menneskene og myggene, og for hver af disse indgår følgende størrelser i modellen: populationsstørrelsen ( $n$ ), antal inficerede individer ( $y$ ), den del af de inficerede, der er infektiøse ( $f$ ), fødselsrate ( $\mu$ ), dødsrate ( $\nu$ ) og helbredelsesrate ( $\gamma$ ). Endelig indgår myggenes bidrate ( $b'$ ) som forbindelse mellem populationerne. Hvis størrelser vedrørende myggepopulationen forsynes med et mærke ( $'$ ) og størrelser uden vedrører menneskepopulationen, ser udgangspunktet for modellen således ud:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{b'f'y'(n-y)}{n} - (\gamma+\nu)y$$

$$\frac{dy'}{dt} = \frac{b'fy(n'-y')}{n} - (\gamma'+\nu')y'$$

Sagt med almindelige ord: På tiden  $\Delta t$  laver  $y'$  (inficerede myg)  $b'f'y'\Delta t$  infektiøse bid.  $\frac{n-y}{n}$  bid lander på modtagelige mennesker. Efter  $\Delta t$  tid er antallet af inficerede mennesker øget med  $\frac{b'f'y'(n-y)\Delta t}{n}$ , hvorfra trækkes de mennesker, der er blevet raske eller er døde. Tilsvarende kan den anden ligning vedrørende myggepopulationen beskrives. Dette kan omskrives til ovenstående differentiaalligninger når  $\Delta t$  går mod 0. Ross omskriver systemet bl.a. ved forskellige antagelser om fødsels og dødsrater og finder ligevægtspunkter for systemet. Han finder frem til, at er  $\alpha$ -bestemt størrelse ( $R = \frac{\alpha b'^2 ff'}{\gamma \nu'}$ , hvor  $\alpha = \frac{n'}{n}$ ) under 1 vil sygdomstilfældene dø ud (systemet er stabilt omkring  $(0,0)$ , mens tilfældene vil vokse til et endemisk niveau (kendetegnet ved det andet ligevægtspunkt, hvis størrelse er over 1).

Denne størrelse er principielt den, som hos MacDonald eksplicit defineres som basisreproduktionsraten i hans model fra 1952.

En heuristisk forklaring på størrelsen er: Vi har et enkelt inficeret menneske. Da helbredelsesraten er  $\gamma$  vil den gennemsnitlige tid i inficeret tilstand være  $\frac{1}{\gamma}$ . I dette tidsrum vil det gennemsnitlige antal myggebid pr. person fra  $\alpha$  myg, der hver har en biderate på  $b'$  være  $\frac{\alpha b'}{\gamma}$ . Heraf vil  $f$  mennesker være infektive, dvs. ud af et inficeret menneske vil  $\frac{\alpha b' f}{\gamma}$  myg blive inficeret. Hvert af disse myg vil overleve gennemsnitlig  $\frac{1}{\nu'}$ , hvor de vil uddele  $\frac{b' f'}{\nu'}$  infektive bid. Dvs. det totale sekundære antal malariatilfælde, der opstår som følge af et enkelt primært tilfælde er  $R = \frac{\alpha b'^2 f f'}{\gamma \nu'}$  (en af forudsætningerne er, at  $\nu' = \nu$ ). Her er forudsat, at de mennesker myggene bider er modtagelige, og der ses derfor bort fra syge og immune. MacDonalds model var den første siden Ross, der bragte nye ting med sig. Ud over, at den fremhævede reproduktionsraten som en vigtig størrelse, pegede den også på nødvendigheden af at inddrage immunitet. Hans model var - som Ross - en deterministisk makromodel, der omfattede hele parasitcyklen, og den havde, ifølge Bradley, sin største styrke på det kvalitative område. Dens numeriske og mere detaljerede beskrivelse var ikke særlig anvendelig i praksis.

Malariamodeller, der kan forklare detaljer i mindre skala blev udviklet af Dietz, Molineaux og Thomas (1974) i begyndelsen af 70'erne. Her inddrages faktorer som immunitet, superinfektion (et menneske kan være inficeret af flere kuld parasitter som følge af forskellige bid) og den sæsonprægede variation i myggepopulationens størrelse. Denne model kan mere detaljeret forklare årlige udsving i sygdomsudviklingen og kan simulere mere detaljerede konsekvenser af indgreb af forskellig art.

Malariamodellerne - især Ross' - er ifølge Bradley eksemplariske i forhold til de krav, man kan stille til matematiske modeller. Modellerne har bragt nye erkendelser om parasitcyklen og modellerne kan bruges i praksis til at udsige konsekvenser af forskellige indgreb overfor sygdommen (MacDonald undtaget). Modellerne er også kendetegnet ved et meget nært samarbejde mellem praktiske epide-



miologer og modellører.

Malaria berører ca. 350 mill. mennesker, mens 200 mill. er berørt af en anden stor parasitsygdom: Schistosomiasis (bilharziose). Parasitten, der er årsag til denne sygdom, gennemløber et kredsløb i mennesket og i en snegl, der lever i vand. For denne sygdom har modelarbejdet været omfattende, men her har modellerne endnu ikke kunnet bruges i praksis. Årsagen hertil er først og fremmest fravær af kvantitative og kvalitative epidemiologiske data. MacDonald (1965) har også lavet en model for denne sygdom, og har - i forlængelse af traditionerne for tærskelteoremet og basisreproduktionsraten - også her forsøgt at udmønte én størrelse, der kunne udtrykke grænsen mellem epidemiens uddøen og vækst. Han arbejder med et "break-point", der udtrykker det niveau af infektion i den menneskelige befolkning under hvilken parasitpopulationen vil uddø. Hvis dette "break-point" kan findes, ville modellen være et praktisk redskab, men usikkerhederne i modellen af både kvalitativ og kvantitativ art gør, at "break-point" niveauet ikke kan fastsættes. Idag er der stor tvivl om, hvorvidt et praktisk opnåeligt "break-point" overhovedet kan findes.

De store helhedsmodeller har her vist sig at være utilstrækkelige, og Bradley mener, at strategien må være mindre modeller, der udforsker dele af parasitcyklen og inddrager alle empiriske data, og som udsiger noget om, hvilke data, der mangler, og hvilke relationer, der er mangelfuldt biologisk udforsket.

Der findes andre parasitsygdomme, og en af de store og alvorlige er onchocerciasis (flodblindhed), som dette projekt omhandler. Ifølge WHO har 20 millioner mennesker sygdommen, som i værste tilfælde medfører blindhed og nedsat levealder.

Parasitcyklen vil blive beskrevet i detaljer senere, her skal blot nævnes, at som ved malaria skal parasitten gen-

nem et kredsløb menneske-myg-menneske for at blive kønsmoden, men hvor malaria har ukønnet formering i mennesket, således at ét infektivt bid medførte en malariainfektion i "fuld ornat" skyldes onchocerciasis særkønnede orme. Sygdommens alvor afspejler derfor antallet af ophobede parasitter, der igen afspejler antallet af infektive myggebid.

Dietz (1982) har lavet en model over sygdommens udvikling og simuleret tre forskellige interventioner overfor myggen i en 30-årig periode. Modellen gennemgås senere i detaljer. Modellen har - traditionen tro - også indbygget en basisreproduktionsrate. Men mens reproduktionsraten ved malaria blev sat i forhold til antal sygdomstilfælde (hvor mange sekundære sygdomstilfælde ét primært sygdomstilfælde genererede) må reproduktionsraten ved onchocerciasis ses i forhold til parasitbelastningen i mennesket. Derfor må der parametre med, der udsiger noget om antallet af overførte parasitter fra menneske til myg og omvendt. Ved onchocerciasis er det ikke et spørgsmål om smitte eller ikke smitte, men om det akkumulerede antal parasitter, der er resultatet af overførslerne. Den størrelse Dietz benævner reproduktionsraten - kaldet  $R$  - angiver det antal voksne parasitter pr. menneske som én voksen parasit pr. menneske giver ophav til i sin levetid.

Vurdering af Dietz' model.

Vores behandling og vurdering af Dietz' model over onchocerciasis vil ligge i forlængelse af Bradley's vurderinger af de tidligere parasitmodeller:

- 1) Er modellen, for at blive matematisk håndgribelig, blevet for abstrakt i forhold til den epidemiologiske virkelighed, eller kan modellen beskrive virkeligheden?
- 2) Har modellen givet en større forståelse for både de kvalitative og kvantitative sider af transmissionscyklen og påpeget områder, hvor biologiske sammenhænge bør udforskes nærmere?

3) Kan modellen forudsige konsekvenser af forskellige interventioner, og dermed være til nytte for de berørte sundhedsmyndigheder.

Et sidste punkt, der er af stor betydning for Bradley, er forholdet mellem epidemiologen og den matematiske modellør. Disse bør kunne samarbejde og forstå hinanden fuldstændig, hvis modellerne ikke skal blive for abstrakte eller epidemiologien ikke skal afskrive sig det værktøj en model kan være. Dette stiller store krav til modellen, det at den skal være forståelig for epidemiologen:

"It follows that the useful model is also as explicit in its processes as possible. If the epidemiologist can interpret into reality each step in the model's computation or each component of the model so that he gains insight and retains confidence in the model, then epidemiological modelling can contribute greatly to improving health in the real world. For real progress, the mathematical modeller as well as the epidemiologist must have mud on his boots." (Bradley, 1982, p.333).

Det sidste vi således i forbindelse med onchocerciasis-modellen må undersøge er Dietz' støvler.

## KAPITEL 3.

BESKRIVELSE AF SYGDOMMEN ONCHOCERCIASIS.

Flodblindhed eller onchocerciasis er en parasitsygdom, der skyldes en trådformet rundorm (en filarie), Onchocerca volvulus. Infektionen overføres fra menneske til menneske af en lille blodsugende myg af slægten Simulium. Sådanne sygdomsoverførere kaldes i epidemiologisk sammenhæng vektorer.

Verdenssundhedsorganisationen WHO anslår, at over 20 mill. mennesker er inficerede, overvejende i tropisk Afrika og dele af tropisk Amerika, og der pågår for tiden en stor kampagne i Vestafrika, hvor man søger at få sygdommen under kontrol, hovedsagelig ved at bekæmpe myggen, da der ikke findes et effektivt lægemiddel, der er ugiftigt nok, til at blive brugt i stor skala. Projektet hedder "Onchocerciasis Control Programme", involverer syv lande og vil i det følgende blive kaldt OCP.

Livscyklus og symptomer.

Vi vil ganske kort beskrive parasittens livscyklus (fig 3.1) og sygdommens symptomer.

Når myggen stikker overføres den infektiøse larve ( $L_3$ ) til mennesket. I løbet af et år til halvandet vokser larven til kønsmodenhed, og de voksne hanner og hunner findes nu klumpet sammen, oftest flere i samme klump, i værtens bindevæv. De omgives af en bindevævskapsel og kan nogle gange ses ude fra, som knuder af ærte til valnødestørrelse. Man mener, de kan leve i op til 16 år, og det er skønnet, at de i snit afgiver et larvestadium hvert femte minut pr.par. Disse larver, mikrofilarier (mf), vandrer i hudens bindevæv og "venter på" at blive taget op af en stikkende myg.

Hvis dette ikke sker, vil de dø i løbet af et halvt til et helt år. Når mikrofilariier optages med myggens blodmåltid (bm), vil de fleste dø og blive fordøjet, men det vil lykkes nogle få at bore sig gennem mavesækken ud i kropshulen og vandre frem til brystet. Her borer de sig ind i de store vingemusklere, vokser og gennemgår nogle hudskifter, og efter 7 - 10 dages forløb findes de som infektiøse larver (L<sub>3</sub>) fremme ved myggens munddele, klar til at blive overført.

Fig 3.1 (Dietz(1982)p.211)

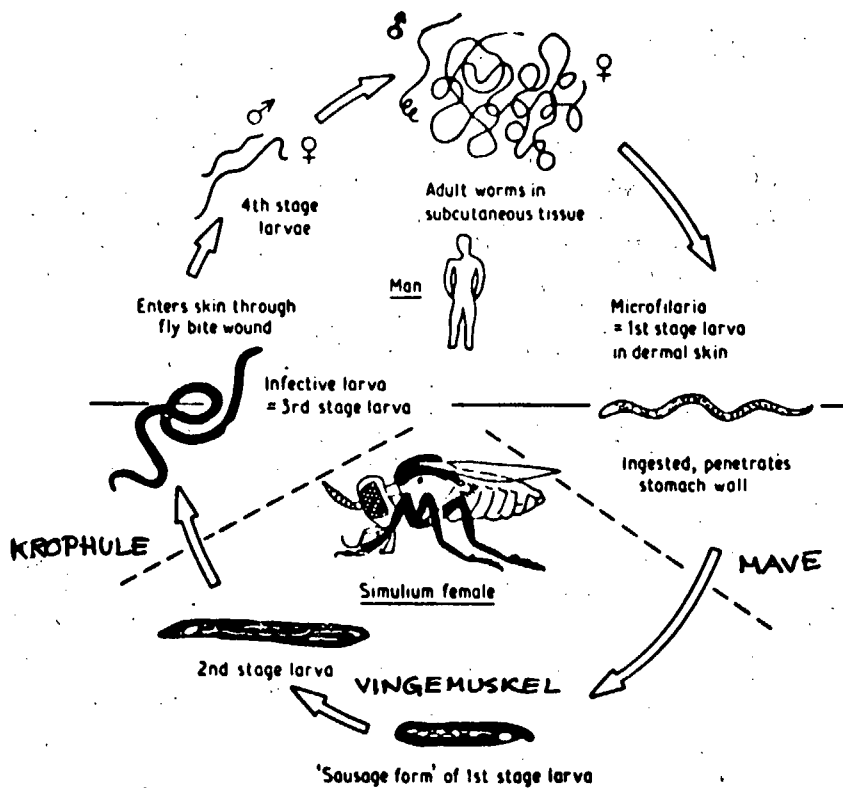


Figure 7.1 Life cycle of *O. volvulus*.

Selve sygdommen skyldes kun i ringe grad de voksne parasitter. Det der skader er den store mængde fremmedstof kroppen præsenteres for, især når mikrofilariierne dør. Der dannes mængder af små betændelsesreaktioner, som klør og giver et spektrum af hudlidelser: elefanthud, leopardhud, appelsinskalshud, hudatrofi med flere.

Mikrofilarierne vandrer også gennem øjet, og betændelsesreaktioner omkring døde mikrofilarier kan give nedsat syn og blindhed, hovedsagelig som følge af tiltagende uklarhed af hornhinden, men også synsnerven kan beskadiges.

Grunden til, at sygdommen hedder flodblindhed, er, at myggen yngler i rindende vand. Æggene fasthæftes på nedhængende blade eller sten under vandet og udvikler sig via larve og puppe til voksen på fra en uge til over fjorten dage afhængig af temperaturen og hvilken myggeart, der er tale om.

Hvilke størrelser i sygdommens transmissionscyklus kan man så kvantificere ?

#### Overførsel fra vektor til menneske.

På myggesiden får man et indtryk af populationens størrelse ved at fange myg, der kommer for at stikke. Under standardiserede betingelser fanges myg fra morgen til aften et passende antal dage i løbet af et år, så man kan beregne, det antal stik, et menneske ville få, hvis det var udsat alle døgnets lyse timer i et år. Denne stikhypighed kaldes "Annual biting rate" (ABR), og er kun et relativt mål for en del af den samlede hun-myggepopulation, nemlig den del der på fangstdagene havde lyst til et blodmåltid på et menneske. Den virkelige myggepopulationsstørrelse er altså indbagt i ABR.

Dietz opdeler ABR således:  $ABR = m \cdot \phi \cdot h$ , hvor  $m$  er frekvensen myg/menneske,  $\phi$  er en mygs blodmåltidshyppighed målt i antal bm/myg/år, og  $h$  er andelen af blodmåltider denne myggeart tager på mennesker. Denne størrelse ( $h$ ) kan ikke estimeres direkte, men man kan få et fingerpeg fra andelen af parasitter i myggen, der ikke stammer fra menneske men dyr. Det er vigtigt her at gøre sig klart, at skønnet over  $h$  altid er behæftet

med en usikkerhed, der skyldes, at det kun er muligt at skelne mellem parasitterne på slægtsniveau, i det stadie de findes i myggene. Det er altså muligt, at der blandt de  $l_3$  larver, der er blevet talt som menneskets Onchocerca volvulus, har været  $l_3$  larver fra f.eks. en kvægparasit af slægten Onchocerca.

$\phi$  er en ret fast størrelse på ca 100 bm/myg/år, idet når en hun myg har fået et blodmåltid sættes udviklingen af hendes æg igang, og det tager ca 3 dage, inden de er lagt, og hun er klar igen. Hvis hun ikke får et blodmåltid i løbet af et døgnstid herefter, dør hun.

De myg der fanges dissekeres under mikroskop, og antal parasitlarver i forskellige stadier optælles. Det kan desuden afgøres om myggene har lagt æg før eller kommer for at få deres første blodmåltid, en oplysning, der sammen med fordelingen af parasitlarver i forskellige stadier kan give et fingerpeg om myggepopulationens alderssammensætning og gennemsnitlige levealder.

Det gennemsnitlige antal infektiøse larver pr myg beregnes ( $\bar{l} = l_3/\text{myg}$ ) og  $\bar{l} \cdot \text{ABR} = \text{ATP}$ , hvor ATP er "Annual transmission potential" og angiver det maximale antal infektiøse larver en mand ville få i sig, hvis han var udsat for myggestik alle døgnets lyse timer i et år.

En undersøgelse fra regnskovene i Kamerun, der sammenligner myg, der blev fanget inden de havde suget blod med myg, der fik lov at suge blod, viste, at i løbet af et blodmåltid forsvandt 80% af myggenes infektiøse larver, og 40% af de infektiøse myg blev ikke-infektiøse.

Hvor stor en del af de infektiøse larver, der forlader myggen under et blodmåltid, som får held til at trænge ind i mennesket, kendes ikke, men det er jo tænkeligt, at nogle ikke når at trænge ind i såret, inden den dråbe lymfe, der er sivet ud derfra, er tørret væk/ud.

### Parasitten i mennesket.

Det er langt vanskeligere at få kvantitative oplysninger om den del af parasittens livscyklus, der foregår i mennesket, end om den del, der foregår i myggen. Det skyldes for det første det indlysende faktum, at man ikke bare kan fange et givet antal mennesker, dissekere dem, tælle parasitter etc.

Der eksisterer iøvrigt kun ganske få undersøgelser, som er baseret på dissektion af døde patienter, dels fordi sygdommen er typisk for landdistrikter, og små hospitaler langt ude på landet i troperne har vigtigere ting at lave, men også fordi dissektion ofte støder mod religiøse forestillinger.

For det andet har man ingen laboratoriemodel af parasitcyklus. Man har ikke kunnet få parasitten til at etablere sig i andre pattedyr (en enkelt chimpanse med lodder og trisser), i modsætning til malaria og bilharziose, hvor parasitten eller en nærtstående slægtning går på mus, og således åbner mulighed for større indsigt i parasitternes biologi. Denne mangel er også medvirkende til, at man ikke har et effektivt lægemiddel mod sygdommen.

Hvordan de parasitter, der trænger ind, finder hinanden i menneskekroppen vides ikke, men undersøgelser af hjortens *Onchocerca* peger på, at de bruger kemiske sporstoffer (kemotaxi) og viser desuden, at de er polygame.

De skøn, man har af den tid, det tager for parasitten at vokse op, parre sig og producere mikrofilarier, stammer fra alderen på de yngste inficerede børn, og er på ca. 1.5 år.

Da man kun ved lidt om, hvad der sker, fra de infektiøse larver er i myggens munddele, og til de er trængt ind i mennesket, og stort set ingenting ved derfra og frem til, at parasitterne findes som fuldvoksne i bundter i menneskets bindevæv, er det ikke muligt direkte at estimere sandsynligheden for, at en infektiøs larve i myggens mund-



dele bliver voksen og parrer sig. Denne sandsynlighed kalder Dietz  $b_1$ .

De voksne orm producerer nu mikrofilariier, og et mål for mikrofilariernes levetid fås ved at måle deres henfald i mennesker, der har fået medicin, der dræber de voksne orm. Dette præparat er meget giftigt og kan kun bruges, hvis patienten er under konstant lægelig observation, og det er derfor uegnet til en bekæmpelseskampagne. De voksne orms levealder er blevet estimeret til 13-17 år ud fra den hastighed, hvormed mikrofilariierne forsvandt fra en population i Kenya, hvor transmissionscyklus var blevet afbrudt ved vektorudryddelse (Roberts et al., 1967).

Det samlede antal mikrofilariier, en frugtbar hun leverer til huden, er ukendt.

Den gennemsnitlige parasitbelastning i en befolkning udtrykkes ved det gennemsnitlige antal mikrofilariier pr. mg hud, taget på et veldefineret sted på hoften. Dietz kalder denne størrelse for  $\bar{w}$  og tager den som mål for den voksne ormepopulation.

Det har vist sig, at infektionshyppighed og mikrofilarietæthed ofte er lavere hos kvinder end hos mænd, og det har både været forklaret ved, at kvinder ikke var ligeså udsat som mænd, og ved fysiologiske forskelle mellem kvinder og mænd.

Hvor megen sygdom, en given parasitbelastning medfører, er forskelligt. Man observerede, at i den vestafrikanske regnskov kunne befolkningen have meget høje koncentrationer af mikrofilariier i huden, uden at det medførte øjensygdom, lige modsat situationen på savannen. Hvad denne forskel skyldes, er ikke ganske klart, men det er samspil mellem parasit og værtens reaktion på parasitten, og at der er forskel på parasittens evne til at fremkalde sygdom (parasittens patogenicitet) er vist. I et elegant forsøg blev nogle "savanne mikrofilariier" indpodet i det ene øje på en kanin og nogle "regnskovsmikrofilariier" i det andet, og efter et stykke tid kunne det registreres,

at hornhinden på "savanneøjet" var blevet mere uklar end hornhinden på "regnskøvsøjet".

Som afslutning på dette afsnit om parasitten i mennesket, vil vi præcisere nogle epidemiologiske begreber, der bruges, når en infektion i en befolkning skal beskrives.

Prævalens er infektionens hyppighed eller frekvens udtrykt i procent inficerede af den samlede befolkning, og den bruges bl.a. til opdeling i endemiske niveauer. Således kaldes et område f.eks. lav-endemisk, hvis prævalensen ligger fra 10-40%. Incidens er antal nytilkomne tilfælde per 1000 per år, og man betragtes som inficeret, når man har mikrofilariier i huden. Et sammenhængende, afgrænset område af sygdommens udbredelse kaldes et fokus.

#### Overførsel fra mennesker til vektor.

Når myggene optager mikrofilariier, er koncentrationen af mikrofilariier større i blodmåltidet end i vævsvæsken. Man ved ikke hvad dette skyldes, men man kunne forestille sig, at mikrofilariierne kunne registrere, at en myg stak og selv aktivt søgte hen til såret.

Man kan danne sig et skøn over sandsynligheden for, at en vektor bliver inficeret under et infektiøst blodmåltid (dvs. på et inficeret menneske), ved at sammenholde infektionshyppigheden i mennesket med infektionshyppigheden i myggene. Det er nemlig muligt at skille de myg fra, der kommer for at få deres første blodmåltid. Blandt de resterende myg ( $x$ ), vil de myg, der blev inficeret ved sidste blodmåltid ( $y$ ), afsløre sig ved at have ikke-modne parasitter i vingemusklernerne (1. og 2. stadielarver).

$y/x$  vil da udtrykke andelen, der blev inficeret ved sidste blodmåltid, og korrigeres der for menneskets infektionshyppighed  $z$ , fås sandsynligheden for, at en myg bliver inficeret, når den tager et blodmåltid på et inficeret menneske  $y/x/z$ .

### Parasitten i vektoren.

Andelen af mikrofilarier, der trænger igennem mavesækken ud i kropshulen, har været målt direkte. I regnskovssituationen er denne andel ca. 45% og i den vestafrikanske savanne kun 1-2%. Dette viser ligesom graden af sygdom, at der er forskel på transmissionen af flodblindhed i regnskovene og på savannen. Regnskovsmyggene må betragtes som mere effektive vektorer end savannemyggene, mens savanneparasitterne provokerer mere sygdom end regnskovsparasitterne.

Dietz har en størrelse  $b_2$ , der beskriver det antal  $l_3$ /myg, en voksen parasit giver ophav til pr blodmåltid.

Man kan måske tillade sig at opsummere transmissionscyklus i et kausaldiagram (fig. 3.2), idet dog tykkelsen af pilene, som antydning af en størrelsesangivelse, skal tages med uendeligt stort forbehold.

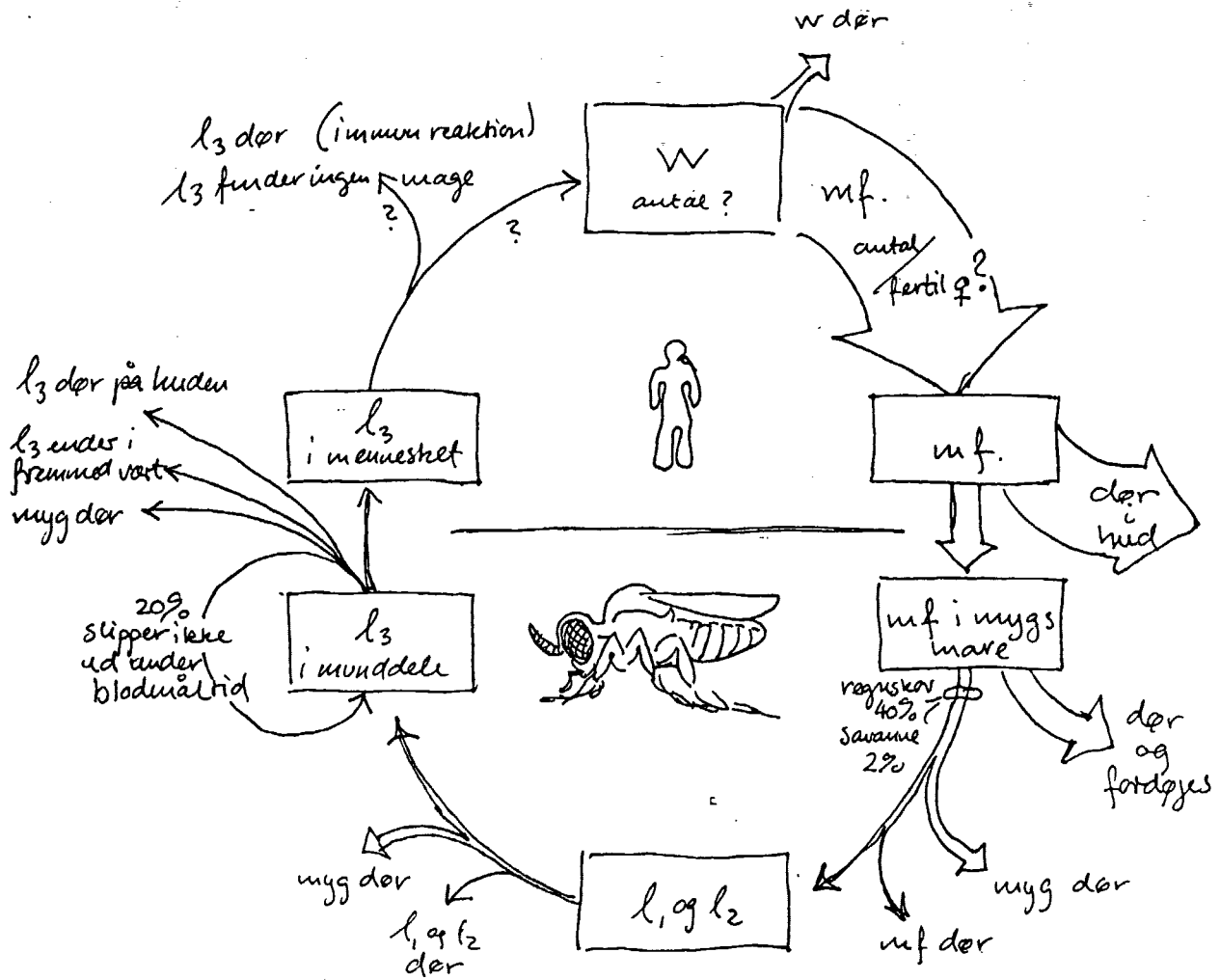
### Tæthedsafhængig regulering.

Et kausaldiagram som nedenstående (fig. 3.2) beskriver transmissionen statisk, og ved overgangen til en models dynamiske beskrivelse er det vigtigt at gøre sig klart, hvor i cyklus, der kan forekomme tæthedsafhængig regulering.

Ved tæthedsafhængig populationsregulering forstås en regulering, der virker kraftigere jo større populationstæthed er (vækstraten aftager med voksende individtal). En sådan regulering vil medføre, at populationen etablerer sig omkring en bestemt tæthed - når et plateau, bærekapaciteten - hvor området er mættet.

I det klassiske eksempel fra biologien hindres mus i at udvandre fra et område, og fratages således den almindeligste mekanisme til tæthedsafhængig regulering. Der kommer nu andre mekanismer i spil, idet musene bliver mere aggressive, stressede, aborttallet stiger, kuld størrelsen bliver mindre, ungedødeligheden større og der forekommer kanniba-

Fig 3.2



lisme.

Tæthedsafhængig regulering af parasitpopulationen i mennesket er sandsynlig, idet epidemiologiske resultater viser, at mf-tætheden når et plateau, når transmissionen (af  $l_3$ ) er meget stor. Desuden har det vist sig, at mf-beholdningen i mennesket varierer meget mindre mellem landsbyer end den tilgængelige mængde infektive bid eller  $l_3$ 'er.

Denne øvre grænse for mf-belastningen kunne være et udtryk for en tæthedsafhængig reduktion af andelen af infektive larver, der bliver voksne ( $b_1$ ), de voksne parasitters levetid eller frugtbarhed, mikrofilariernes levetid eller endog menneskets levetid. Man kunne forestille sig, at den tiltagende hudtykkelse ville nedsætte antallet af infektive larver, der kom ind i mennesket, og menneskets immunapparat kunne være ansvarlig for reduktionen af parasitternes levetid og frugtbarhed. Det er for parasitter i hvirveldyr normalt ikke noget problem med føde og plads. Antallet af mf, som en vektor optager, øges med tætheden af mf-er i huden op til en vis grænse, hvor optaget kan falde - sandsynligvis pga. hudforandringer, der skyldes den store mf-tæthed. Det ser altså ud til, at der er en tæthedsafhængig regulering både af antallet af mf-er i mennesket og deres tilgængelighed for vektoren.

Kun en del af de optagne mf-er får held til at trænge ind i myggens kropshule og starte deres udvikling. Denne andel er i Kamerun uafhængig af, hvor mange mf-er, der er optaget, mens andelen i Vestafrika falder, når antallet af optagne mf-er stiger. Der er tilsyneladende ingen tæthedsafhængig dødelighed af parasitter i myggene i Kamerun, til gengæld er der en tæthedsafhængig dødelighed af vektoren ved store mf-optag, men forøgelsen af dødsraten er forholdsvis lille.

Når vi således har fået overblik over sygdommens transmissionscyklus, kunne vi stille det spørgsmål, om det i en given situation ville være teknisk og økonomisk muligt

at udrydde onchocersiasis eller reducere transmissionen til et niveau, hvor de kliniske konsekvenser ophører med at være et folkesundhedsproblem.

Svaret ville blive mere præcist, hvis de kvantitative forhold mellem vektor og infektionen i mennesket og mellem infektionen og sygdommen blev bedre defineret. Dette ville kræve, at de indgående faktorer blev afdækket og, hvor det var muligt, estimeret, som det i et vist omfang er gjort i dette afsnit, og dernæst kombineret i en model. Man kunne så prøve at vurdere den relative betydning af de forskellige faktorer, og ved fitning estimere de faktorer, der ikke kan estimeres mere direkte.

Hvor intet andet er anført, stammer kapitlets oplysninger fra Dietz (1982), Moulineaux (1975) og Pedersen og Kolstrup (1982) eller er lærebogsviden, der bl.a. kan hentes fra Muller (1975).

## KAPITEL 4

MATEMATISK MODEL AF ONCHOCERCIASIS.4.1. Systembeskrivelse.

Dietz's egen præsentation af modellen.

Dietz's overordnede mål med denne model er at skabe et overblik over sygdommens dynamik, for derved at blive bedre i stand til at vurdere, hvor man kan sætte mest effektivt ind i bekæmpelsen af den.

De data, som Dietz opstiller modellen ud fra, stammer fra 7 landsbyer, hvor man har foretaget målinger gennem nogle år. Det har således været muligt at estimere ABR og ATP direkte for hver af landsbyerne.

Et overblik over den totale menneskepopulation giver den aldersspecifikke parasitbelastning og den udbredelse af øjenlæsioner og blindhed, som parasitterne giver anledning til ("The population dynamics of onchocerciasis", K. Dietz, p. 209).

Dietz gør den antagelse, at de målte stikhyppigheder har været på samme niveau længe, og betragter derfor observationerne som udtryk for en ligevægtstilstand.

Om modellens indhold siger Dietz, at den beskriver:

- a) microfilarie-tæthed (i mennesker)
- b) udbredelse af blindhed
- c) udbredelse af øjenlæsioner og
- d) det gennemsnitlige antal infektiøse larver i myggepopulationen, - alle som funktioner af en enkelt variabel, der beskriver vektor-menneske kontakten.

Dietz fremhæver som en særlig egenskab ved denne model, at den kan beskrive aldersafhængige variable på en dynamisk måde. I modsætning til sædvanlige modeller for infektionssygdomme hvor man enten ser på:

værdier for tidsafhængige situationer taget over aldersgennemsnit, eller:

aldersafhængige variable for situationer med konstant parasittilførsel pr. tidsenhed.

Hvad modellen kan!

For det første gør modellen det muligt, hævder Dietz, at specificere (numerisk) et kritisk niveau for ABR, hvorunder infektionen vil dø ud. Hvor, dette niveau ligger, vil afhænge af egenskaber ved myggepopulationen, som f.eks.: myggenes levetid og hvor stor en del af blodmåltiderne, der tages på mennesker (h) (ibid. p.209).

Dietz vil for hver af de syv landsbyer specificere den faktor, som en insektbekæmpelseskampagne skulle reducere ABR med for at nå dette kritiske niveau.

For det andet gør modellen os i stand til at forudsige effekterne ved reduktion af ABR til et niveau over det kritiske niveau. Disse fremskrivninger gør os igen i stand til:

- 1) at estimere den tid det tager, før en ny ligevægtsituation etablerer sig og
- 2) at finde de ligevægtsituationer, hvor parasitterne er til stede, men hvor der stort set ikke eksisterer blindhed.

Modellens begrænsning.

Dietz tager selv det forbehold overfor modellen, at da den er udviklet på baggrund af ligevægtssituationer, kan man ikke forvente, at den kan give en helt realistisk bestemmelse af den tid, det tager, før en ny ligevægtstilstand etablerer sig. Efterhånden som mere information om effekterne af vektor kontrol bliver tilgængeligt - fra det igangværende "Onchocerciasis Control Projekt" i Vest Afrika - kan modellens forudsigelser sammenlignes med virkeligheden. Det bliver derved muligt at modificere modellens parametre og måske endda dens struktur (ibid.p.210).



Dietz's model falder i to dele: en analytisk og en numerisk.

I den analytiske model forsøger han at beskrive nogle strukturelle træk i sygdommens dynamik, idet modellen beskriver nogle strukturelle sammenhænge mellem parasitbelastning (i hhv. mennesker og myg), parasitoverførsel og parasitdødelighed.

Herudfra undersøger Dietz så ligevægtstilstande, og hvorledes sygdomsbilledet ændrer sig ved ændringer i de forskellige parametre. Specielt bestemmer han teoretisk de komponenter, der indgår i fænomenet 'netto-reproduktionsrate', som er en central størrelse i arbejdet med parasitsygdomme.

Den numeriske model er en videreudvikling af den analytiske model, idet den udover at beskrive parasitbelastningen i mennesket også beskriver udbredelse af øjenlæsioner og blindhed.

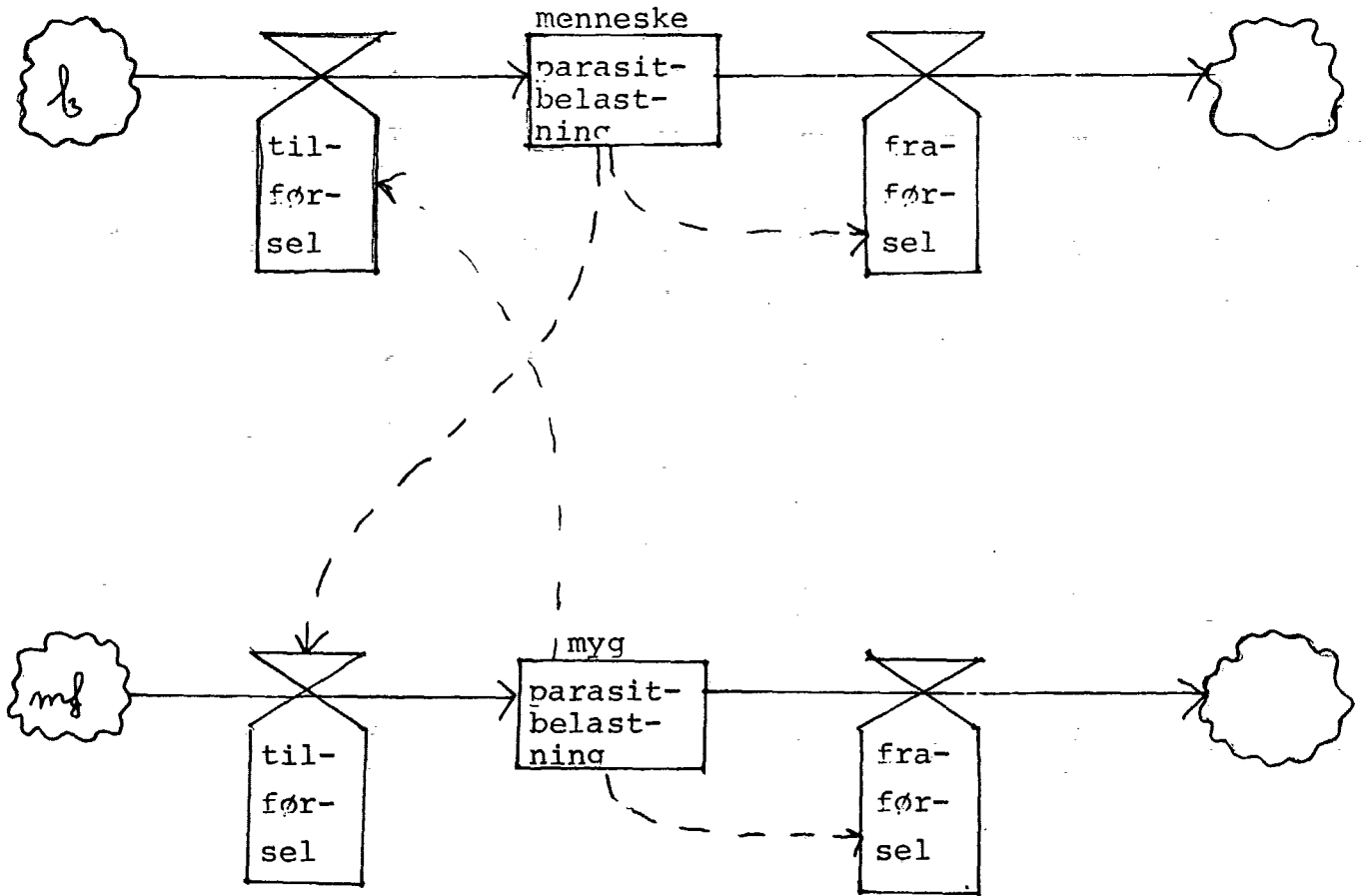
Ud fra den numeriske model laver Dietz så nogle projekti-  
oner af sygdommens udvikling efter givne indgreb, for på denne baggrund at kunne diskutere bekæmpelsesmetoder.


#### Den analytiske model


Til beskrivelse af sygdommens strukturelle dynamik splitter Dietz parasitcyklen (se fig. 3.2) op i to forløb, der beskriver ændringer i parasitbelastningen, i hhv. menneske og myg, som udtryk for forskellen mellem 1) antal parasitter der tilføres og 2) antal parasitter der dør.


Disse forløb kan illustreres i et meget simpelt SD-diagram (System Dynamics: symbolsprog til beskrivelse af differentiaalligninger):


SD-diacram (fig.4.1)

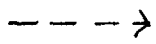


 Tilstandsvariabel, der beskriver et systems tilstand til ethvert tidspunkt.

 Strømvariabel, der angiver (del af) ændring pr. tidsenhed.

 Kilde, (ydre forhold, der ikke har interesse for modellen)

 Strømpil, illustrerer transport af størrelser

 Informationspil, angiver en funktionel afhængighed - transport af information.

Parasittilførslen til mennesket afhænger af parasitbelastningen i myggene og tilsvarende for myggen.

Parasitraførslen afhænger kun af par.dødeligheden .

$l_3$  : infektive parasitter i myggens munddele

mf : mikrofilarier i menneskets hud.

#### 4.2. Differentialligninger

Vi vil nu gå over til en mere detaljeret redegørelse for differentialligningsmodellen.

Idet  $w$  = antal (voksne) parasitter i mennesket og

$l$  = antal parasitter ( $l_3$ -er i munddelene) i myggen, opstiller Dietz nu følgende to partielle integro-differentialligninger for den alders- og tidsafhængige parasitbelastning i henholdsvis menneske og myg ( $a$  = værtsalder,  $t$  = tiden):

$$(7.1)1) \quad \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial a} = \left\{ \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})} \right\} - \sigma_1 w (1 + g_1(w))$$

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \frac{\partial l}{\partial a} = \left\{ \frac{\lambda_2 \bar{w}}{1 + f_2(\lambda_2 \bar{w})} \right\} - \sigma_2 l (1 + g_2(l)) \quad (\text{p.213})$$

Det, som gør ligningerne til "integro...", er de to størrelser  $\bar{w}$  og  $\bar{l}$ , som er gennemsnitsværdier for parasitbelastningen i mennesker og myg, mht. deres aldersfordeling.

Både menneske- og myggepopulation antages at have en eksponentiel aldersfordeling med frekvensfunktionerne:

$$f_m(a) = \mu e^{-\mu a} \quad f_v(a) = \gamma e^{-\gamma a}$$

hvor  $\mu = \frac{1}{\text{gnsnt.alder}}$  (i menneskepopulationen) = dødsrate

og  $\gamma = \frac{1}{\text{gnsnt.alder}}$  (i myggepopulationen) = mygs dødsrate

Dette giver følgende udtryk for de aldersgennemsnitlige parasitbelastninger i menneske og myg:

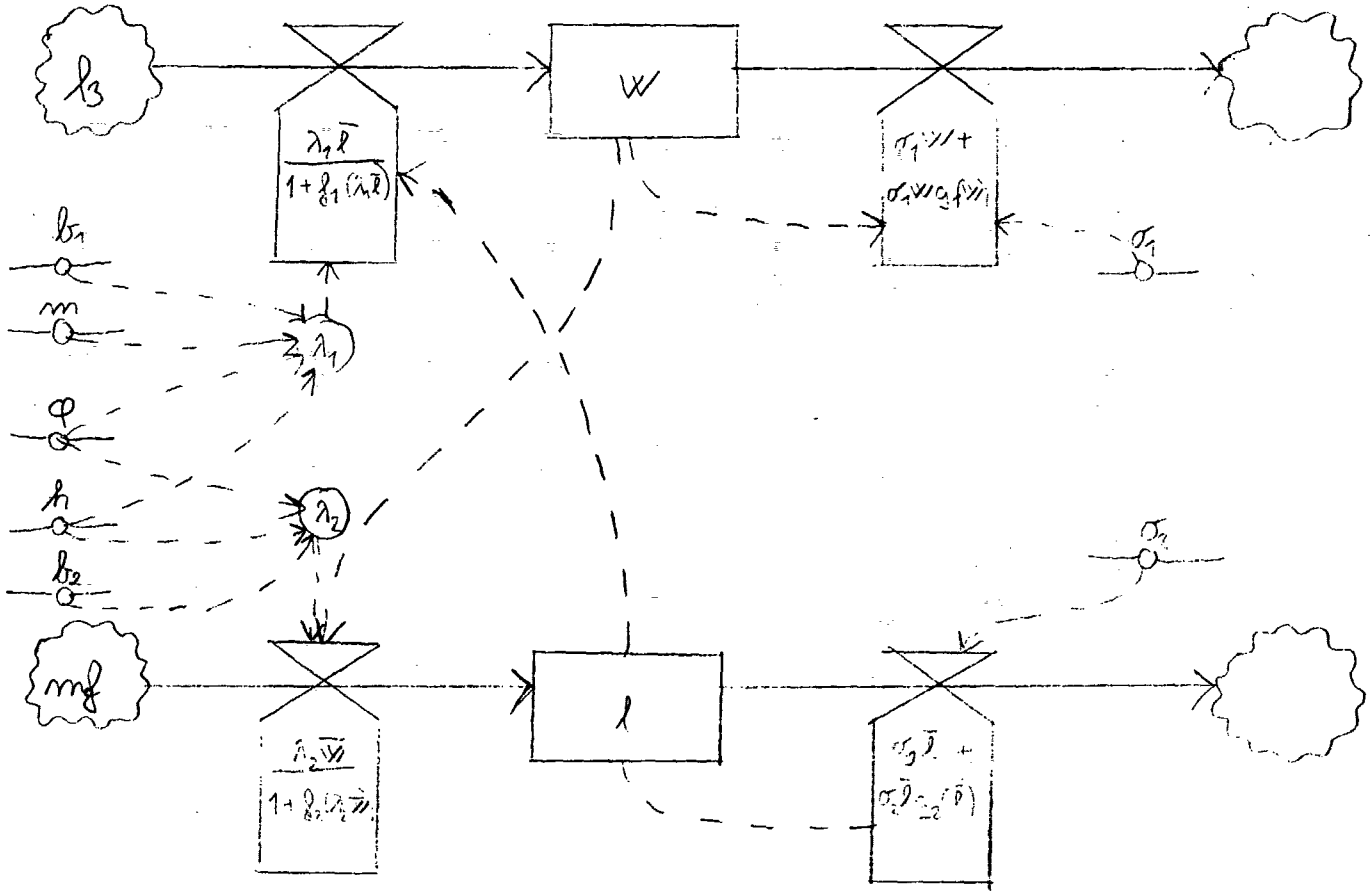
$$(7.2) \quad \bar{w} = \int_0^{\infty} w(a) \mu e^{-\mu a} da = \mu \int_0^{\infty} w(a) e^{-\mu a} da$$

$$\bar{l} = \int_0^{\infty} l(a) \gamma e^{-\gamma a} da = \gamma \int_0^{\infty} l(a) e^{-\gamma a} da$$



De to ligninger i 7.1 ser på SD-diagramform således ud:

1) alle numre på ligninger refererer til Dietz's nummerering.

SD-DIAGRAM (fig.4.2)



Samme symbolbrug som ved fig. 4.1) samt:

-  Hjelpevariabel
-  Konstant

Parasittilførsel:

Menneske:  $\frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})}$  er et udtryk for, hvor mange voksne parasitter der tilføres et menneske.

Denne tilførsel afhænger igen af produktet af:

$\bar{l}$  = det gnsnt. antal infektiøse larver ( $l_3$ -er) i myggens munddele og

$\lambda_1$  = den effektive kontaktrate fra myg (vektor) til menneske.

Den effektive kontaktrate er igen et produkt af :

$b_1$  = andelen af de  $l_3$ -er, der findes i myggens munddele, som når den voksne alder, og

ABR (annual biting-rate) = antal myggebid som et menneske udsættes for pr. år.

ABR =  $mh\varphi$  hvor

$m$  = antal myg pr. menneske

$h$  = andel af myggens måltider, der indtages på mennesker (f.eks. i forhold til kvæg) og

$\varphi$  = rate for hvor ofte myg spiser (blodmåltider pr. år <sup>pr. myg</sup>).

Altså: tilførslen af voksne parasitter til mennesket =  $\lambda_1 \bar{l} = (ABR)(b_1)(\bar{l}) = mh\varphi b_1 \bar{l}$ , som ud fra simple dimensionsovervejelser viser sig at have dimensionen: voksne parasitter/person/år.

Tilvæksten af parasitter er imidlertid dæmpet, hævder Dietz. Han tilføjer derfor en tæthedafhængig funktion  $f_1(\lambda_1 \bar{l})$ , som hæmmer tilvæksten af parasitter således, at jo større tilførsel ( $\lambda_1 \bar{l}$ ) - jo større hæmning.

Myg:

Tilsvarende er  $\frac{\lambda_2 \bar{w}}{1 + f_2(\lambda_2 \bar{w})}$  et udtryk for, hvor mange parasitter, der tilføres en myg, hvor

$\bar{w}$  = det gnsnt. antal voksne parasitter/menneske (teoretisk), (måles som: det gnsnt. antal microfilarier (mf-er) pr. mg hud på hoften ("hoftesnip"))

$\lambda_2$  = den effektive kontaktrate fra menneske til vektor, hvor

$\lambda_2 = \varphi h b_2$  og

$b_2$  = antal  $l_3$ -er, som en voksen parasit giver ophav til pr. blodmåltid.

Dietz antager altså, at myggenes parasitoptagelse er uafhængig af, hvor mange myg (pr. menneske), der er i området, idet

m ikke indgår i udtrykket for den effektive kontaktrate, fra menneske til myg.

Tilførslen af parasitter ( $mf$ -er) fra menneske til myg, kan altså udtrykkes som:  $\lambda_2 \bar{w} = \phi h b_2 \bar{w}$ .

Også her indfører Dietz en tæthedsafhængig regulering af parasitinputtet:  $\frac{1}{1 + f_2(\lambda_2 \bar{w})}$ , hvor  $f_2$  vokser for voksende  $\lambda_2 \bar{w}$ .

### Parasitfraførsel:

Menneske:

$\sigma_1 w (1 + g_1(w))$  = mål for hvor mange parasitter, der dør i mennesket.

$\sigma_1$  = den basale dødsrate for parasitter og

$g_1$  = en tæthedsafhængig funktion, der regulerer parasitdødeligheden på den måde at menneskets dødsrate (og dermed parasitternes) stiger for øget parasitbelastning ( $w$ ).

Myg:

$\sigma_2 l (1 + g_2(l))$  = mål for parasitdødeligheden i myggen, hvor

$\sigma_2$  = den basale dødsrate og

$g_2$  = tæthedsafhængig funktion, således at myggedødeligheden (og dermed parasitdødeligheden) øges for store parasitbelastninger ( $l$ ).

### Gennemsnitlig parasittilvækst- og dødelighed mht, alder.

For at forenkle modellen ønsker Dietz nu også at finde et udtryk for den gennemsnitlige aldersafhængige parasittilvækst (altså et mål for, hvor meget parasitbelastningen i gnsnt. stiger med alderen).

Dette finder han efter samme princip, som da han fandt  $\bar{w}$ , således at:

$$\frac{\partial w(w)}{\partial a} = \int_0^{\infty} \frac{\partial w}{\partial a} \cdot \mu \cdot e^{-\mu a} da = \mu \int_0^{\infty} \frac{\partial w}{\partial a} \cdot e^{-\mu a} da =$$

$$\mu \left\{ \left[ w(a) e^{-\mu a} \right]_0^{\infty} - \int_0^{\infty} w(a) (-\mu e^{-\mu a}) da \right\} = \mu \bar{w} \quad (\text{i flg. 7.2})$$

Tilsvarende bliver udtrykket for den gennemsnitlige aldersafhængige parasittilvækst i myggen:

$$\frac{\partial \bar{l}}{\partial a} = \gamma \bar{l}$$

Endelig ønsker han at finde et udtryk for den gennemsnitlige ændring af dødsraten, mht. den aktuelle aldersfordeling.

$$(7.5a) \quad \overline{w g_1(w)} = \int_0^{\infty} w(a) g_1(w(a)) \mu e^{-\mu a} da = \mu \int_0^{\infty} w(a) g_1(w(a)) e^{-\mu a} da.$$

Tilsvarende finder han udtrykket for den gennemsnitlige forøgelse af mygs dødsrate, som funktion af den aldersbetingede stigning i parasitbelastningen:

$$(7.5b) \quad \overline{l g_2(l)} = \gamma \int_0^{\infty} l(a) g_2(l(a)) e^{-\gamma a} da$$

Efter at have fundet udtryk for den aldersgennemsnitlige

1) parasitbelastning ( $\bar{w}$  og  $\bar{l}$ )

2) vækst i parasitbelastning ( $\frac{d\bar{w}}{dt}$  og  $\frac{d\bar{l}}{dt}$ )

3) forøgelse af parasitdødeligheden ( $\overline{w g_1(w)}$  og  $\overline{l g_2(l)}$ )

for hhv. menneske og myg, ser modellen (7.1) nu således ud:

$$(7.1-a) \quad \frac{d\bar{w}}{dt} + \mu \bar{w} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})} - \sigma_1(\bar{w} + \overline{w g_1(w)})$$

$$\frac{d\bar{l}}{dt} + \gamma \bar{l} = \frac{\lambda_2 \bar{w}}{1 + f_2(\lambda_2 \bar{w})} - \sigma_2(\bar{l} + \overline{l g_2(w)})$$

### 4.3 Reproduktionsraten

Dietz søger nu et udtryk for, hvor stor parasittilførslen skal være for at opretholde en konstant parasitbelastning i mennesker hhv. myg, dvs. han undersøger systemets ligevægtsbetingelser. Ved at sætte  $\frac{dW}{dt} = 0$ , og indsætte denne forudsætning i det forenklede ligningssystem (7.1 a) får han:

$$\begin{aligned} \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})} &= \mu \bar{W} + \sigma_1 \bar{W} \left( 1 + \frac{W q_1(W)}{W} \right) = \bar{W} \left[ \mu + \sigma_1 \left( 1 + \frac{W q_1(W)}{W} \right) \right] \\ &= \bar{W} \left[ (\mu + \sigma_1) + \sigma_1 \cdot \frac{W q_1(W)}{W} \right] = \bar{W} \left[ (\mu + \sigma_1) \left( 1 + \frac{\sigma_1 W q_1(W)}{(\mu + \sigma_1) W} \right) \right] \\ &= \bar{W} (\mu + \sigma_1) \left\{ 1 + \frac{\sigma_1}{\mu + \sigma_1} \cdot \frac{W q_1(W)}{W} \right\} \end{aligned}$$

På tilsvarende måde finder han et udtryk for, hvor mange parasitter myggen skal tilføres for at opretholde en konstant parasitbelastning.

Således får han to ligninger, der udtrykker systemets ligevægtstilstand, hvor parasitbelastning i både mennesker og myg er konstant:

$$(7.4) \quad \begin{aligned} \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})} &= (\mu + \sigma_1) \bar{W} \left\{ 1 + \frac{\sigma_1}{\mu + \sigma_1} \cdot \frac{W q_1(W)}{W} \right\} \\ \frac{\lambda_2 \bar{W}}{1 + f_2(\lambda_2 \bar{W})} &= (\gamma + \sigma_2) \bar{l} \left\{ 1 + \frac{\sigma_2}{\gamma + \sigma_2} \cdot \frac{l q_2(l)}{l} \right\} \end{aligned}$$

Dernæst søger Dietz et udtryk for de betingelser, hvorunder parasitbelastningen i både menneske og myg er konstant, dvs. mængden af ligevægtstilstande  $(\bar{W}, \bar{l})$ , der tilfredsstiller (7.4)

Ved at gange de to ligninger i (7.4) sammen får han følgende udtryk:

$$(7.6) \quad R = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\mu + \sigma_1)(\gamma + \sigma_2)} = \left\{ 1 + \frac{\sigma_1}{\mu + \sigma_1} \cdot \frac{W q_1(W)}{W} \right\} \left\{ 1 + \frac{\sigma_2}{\gamma + \sigma_2} \cdot \frac{l q_2(l)}{l} \right\} \left\{ (1 + f_1(\lambda_1 \bar{l})) (1 + f_2(\lambda_2 \bar{W})) \right\}$$

hvor  $1/(\mu + \sigma_1)$  = voksen parasits middellevetid i mennesket og  $1/(\gamma + \sigma_2)$  =  $l_3$ -ers middellevetid i myggen.



Dette udtryk kalder Dietz for  $R$  = nettoreproduktionsraten, og definerer den som : det antal voksne parasitter pr.vært<sup>1)</sup> som en voksen parasit pr. vært kan producere i løbet af sit liv.

Vi har nu med  $R$  et udtryk for hvor stor reproduktionen af parasitter skal være under givne betingelser, for at opretholde infektionen på et konstant, givet niveau.

Dietz tolker nu videre på reproduktionsraten:

$$(7.7) R = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\mu + \sigma_1)(\nu + \sigma_2)} = \left(\frac{1}{\mu + \sigma_1}\right) (m \phi h) b_1 \cdot \left(\frac{1}{\nu + \sigma_2}\right) (\phi h) b_2 = B_1 b_1 \cdot B_2 b_2 = (B_1 b_2)(B_2 b_1)$$

$B_1$  = antal blodmåltider (bm) pr. menneske i løbet af en voksen parasits gnsnt. levetid.

$B_1 b_2$  = det antal  $l_3$ -er, som en voksen parasit tilfører myggepopulationen i løbet af sin livstid.

$B_2$  = det antal bm som én vektor tager på mennesker i løbet af en  $l_3$ -ers levetid.

$B_2 b_1$  = det antal voksne parasitter, som en  $l_3$ -er giver op-hav til i løbet af sit liv.

Det samlede produkt  $R$  er dimensionsløst, hævder Dietz.

Hen ønsker ikke at bryde faktorerne  $b_1$  og  $b_2$  ned i mindre komponenter, som f.eks: sandsynligheder for at en  $l_3$ -er trænger i huden, ssh. for at en indført  $l_3$ -er når kønsmodenhed osv.

#### Parasitbelastning som funktion af $R$ og $h$ .

Dietz vælger nu at undersøge en forenklet udgave af den generelle model ved at sætte  $g_1 = g_2 = 0$  (ikke alle de tæthedafhængige funktioner  $g_1, g_2, f_1$  og  $f_2$  må sættes lig 0, da systemet da bliver ustabil). Dvs. han antager, at der ikke er nogen tæthedafhængig forøgelse af parasiternes dødsrate (dvs. af mygs og menneskers dødsrate).

1) Enheden parasit/vært er sandsynligvis indført for at undgå den meget vanskelige geografiske afgrænsning af menneskepopulationen og dermed parasitpopulationen. Man kan på denne måde nøjes med at udtale sig om en pro persona belastning, udregnet på basis af en passende stor stikprøve af befolkningen.

Når Dietz netop vælger denne model ( $g_1=g_2=0$ ) gør han det formodentlig udfra en generel antagelse om, at den tæthedsafhængige regulering først og fremmest foregår ved parasitoptaget for både mennesker og myg. (Stor parasitbelastning i mennesket medfører ofte hudforandringer, som gør det vanskeligere for myggen at stikke, og dermed hæmmes indtrængningen af  $l_3$ -er i mennesket og optaget af mf-er i myggen.) For at gøre modellen endnu simplere rækkeudvikler Dietz nu  $f_1$  og  $f_2$ , og idet han kun medtager første led, får han flg. udtryk:  $f_1(\lambda_1 \bar{l}) = \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}$  og  $f_2(\lambda_2 \bar{w}) = \alpha_2 \lambda_2 \bar{w}$ , hvor  $\alpha_1$  og  $\alpha_2$  er parametre, der bestemmer den tæthedsafhængige regulering af parasitinput i menneske og myg. Med disse antagelser får han af 7.1 a følgende ligningssystem:

$$\frac{dw}{dt} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}} - \sigma_1 \bar{w} - \mu \bar{w}$$

$$\frac{dl}{dt} = \frac{\lambda_2 \bar{w}}{1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w}} - \sigma_2 \bar{l} - \gamma \bar{l}$$

Til bestemmelse af ligevægtpunkter findes:

$$F_1(\bar{w}, \bar{l}) : \frac{dw}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}} - \bar{w}(\sigma_1 + \mu) = 0 \Rightarrow \bar{w} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{(\sigma_1 + \mu)(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l})} \quad (7.15)$$

$$F_2(\bar{w}, \bar{l}) : \frac{dl}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{\lambda_2 \bar{w}}{1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w}} - \bar{l}(\sigma_2 + \gamma) = 0 \Rightarrow \bar{l} = \frac{\lambda_2 \bar{w}}{(\sigma_2 + \gamma)(1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w})}$$

Hvor disse kurver skærer hinanden ligger modellens ligevægtpunkter.

Ved elimination af  $\bar{l}$  i udtrykket for  $\bar{w}$  og vice versa og indsættelse af

$$(7.6) \quad R = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(\sigma_1 + \mu)(\sigma_2 + \gamma)}$$

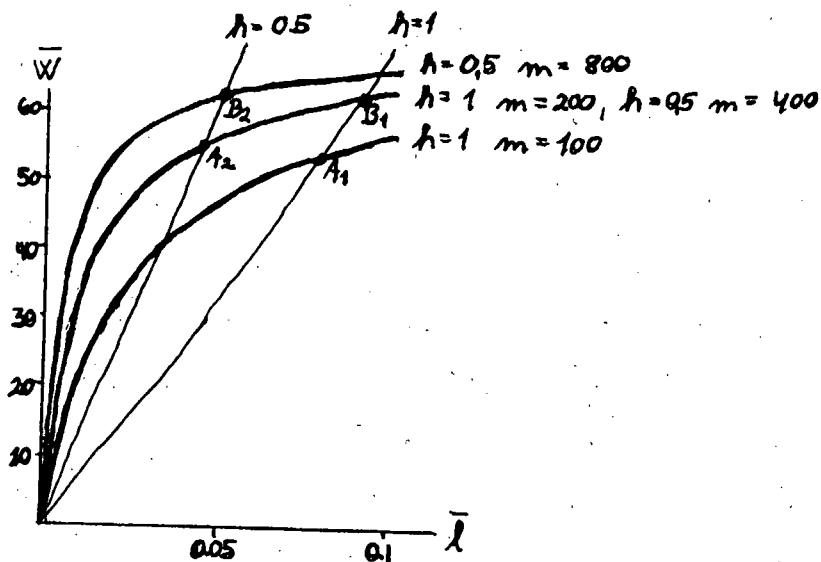
kan den gennemsnitlige parasitbelastning i mennesket ( $\bar{w}$ ) og den gennemsnitlige parasitbelastning i myggene ( $\bar{l}$ ) udtrykkes ved R:

$$(7.14) \quad \bar{w} = \frac{R-1}{\alpha_2 \lambda_2 + \alpha_1 R(\sigma_1 + \mu)} \quad \text{og} \quad \bar{l} = \frac{R-1}{\alpha_1 \lambda_1 + \alpha_2 R(\sigma_2 + \gamma)}$$

Andelen af blodmåltider, der tages på mennesker ( $h$ ), og vektortætheden i forhold til mennesker ( $m$ ) kan ikke - eller kun vanskeligt - måles i naturen. For at undersøge hvordan  $\bar{w}$  og  $\bar{l}$ , og dermed ligevægtpunkterne, ændres ved ændringer i  $h$  og  $m$ , vælges to forskellige værdier for hhv.  $m$  og  $h$  på en sådan måde, at  $mh^2 = \text{konstant}$ .

For parameterværdierne  $\alpha_2 = 0.04$   $\phi b_1 = 3$   $\phi b_2 = 0.09$   $\alpha_1 = 0.143$   
 $(\mu + \sigma_1)^{-1} = 10$   $(\nu + \sigma_2)^{-1} = 0.02$   $mh^2 = 100$  hhv. 200

fås følgende sammenhænge:



(fig.4.3)

hvor  $\text{---}$  udtrykker  $\bar{l}$  som funktion af  $\bar{w}$  (7.15-1)

og  $\text{—}$  udtrykker  $\bar{w}$  som funktion af  $\bar{l}$  (7.15-1)

Dernæst beregner han skæringspunkterne mellem kurverne og får følgende ligevægtpunkter:

$$h = 1 \Rightarrow (\bar{l}, \bar{w}) = (0.082, 54.5) = A_1 \text{ og } B_1 = (0.091, 62.1)$$

$$h = \frac{1}{2} \Rightarrow (\bar{l}, \bar{w}) = (0.046, 55.7) = A_2 \text{ og } B_2 = (0.051, 62.8)$$

Når Dietz har valgt at se på  $h=1$  og  $h=\frac{1}{2}$ , skyldes det formodentlig, at det var de værdier man estimerede sig frem til i Cameroon ( $\frac{1}{2}$ ) og Vest Afrika, OCP, (0.99).

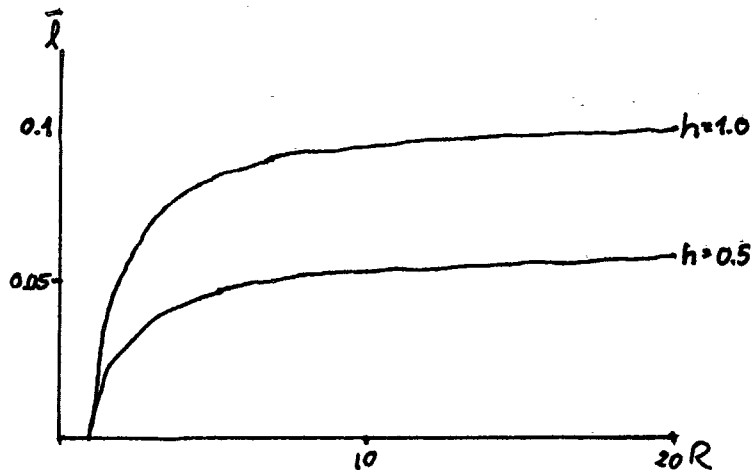
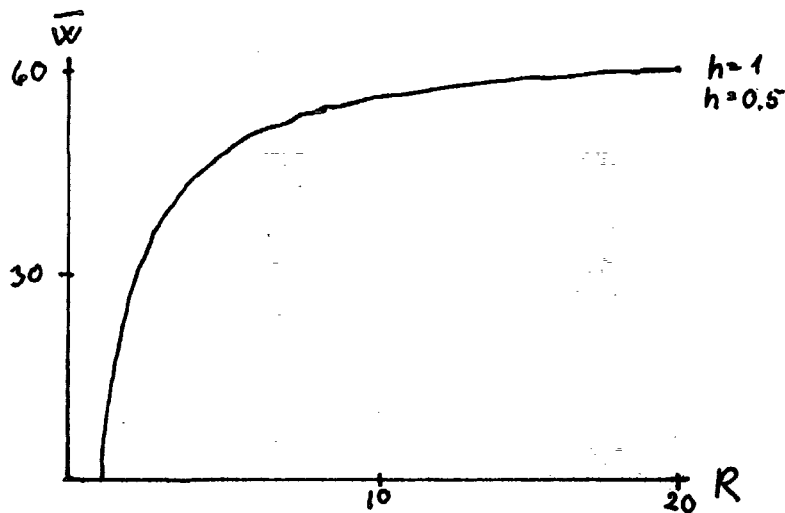
Ved indsættelse af parameterværdierne i udtrykket for  $R$  fås:

$$mh^2 = 100 \Rightarrow R = 5.4$$

$$mh^2 = 200 \Rightarrow R = 10.8$$

Dernæst afbilder Dietz  $\bar{w}$  og  $\bar{l}$  som funktion af  $R$  (udfra 7.14) idet han lader  $h$  antage værdierne 0.5 og 1:

(fig. 4.4)



Herudfra slutter han at  $\bar{w}$  er stort set uafhængig af  $h$ , mens  $\bar{I}$  næsten fordobles, når  $h$  fordobles.

Både  $\bar{I}$  og  $\bar{w}$  nærmer sig asymptotisk mod en øvre grænse, når  $R$  går mod  $\infty$ :

$$\bar{w} = \frac{R-1}{R\alpha_1(\mu+\sigma_1)+\alpha_2\lambda_2} = \frac{1-\frac{1}{R}}{\alpha_1(\mu+\sigma_1)+\frac{\alpha_2\lambda_2}{R}} \rightarrow \frac{1}{\alpha_1(\mu+\sigma_1)} = 69.9$$

Denne øvre grænse for den gennemsnitlige parasitbelastning i mennesker, afhænger kun af parasittens levetid i mennesket  $(\mu+\sigma_1)^{-1}$ , og den tæthedsafhængige regulering af parasitinputtet ( $\alpha_1$ ).

Den øvre grænse for  $\bar{I}$  findes af:

$$\bar{I} = \frac{R - 1}{R a_2 (\gamma + \sigma_2) + a_1 \lambda_1} = \frac{1 - 1/R}{a_2 (\gamma + \sigma_2) + \frac{a_1 \lambda_1}{R}}$$

hvor  $\frac{a_1 \lambda_1}{R} = \frac{7.94}{h}$  hvilket giver at

$\bar{I} \rightarrow 0.10$  for  $h = 1$  og

$\bar{I} \rightarrow 0.062$  for  $h = \frac{1}{2}$ , når  $R \rightarrow \infty$ .

Dietz får nu flg. skema: (fig. 4.5)

Pkt.	$\bar{w}$	$\bar{I}$	m	h	R
A <sub>1</sub>	54.5	0.082	100	1	5.4
A <sub>2</sub>	55.7	0.046	400	$\frac{1}{2}$	5.4
B <sub>1</sub>	62.1	0.091	200	1	10.8
B <sub>2</sub>	62.8	0.051	800	$\frac{1}{2}$	10.8

Disse værdier harmonerer fint med tallene fra Vest Afrika. Eksempelvis er den største målte  $\bar{w}$ -værdi = 66 (vs. 69.9), og den største  $\bar{I}$ -værdi = 0.099 (vs. 0.1).

### Idealiseringer

Vi vil her nævne nogle af de idealiseringer, som Dietz har foretaget i forbindelse med opstillingen af den analytiske model.

1) Dietz ser bort fra den mængde parasitter (mf-er hhv.  $l_3$ -er) der forsvinder under et blodmåltid: fra menneske til myg hhv. fra myg til menneske. Den eneste udførsel af parasitter, som modellen tager hensyn til, er, at parasitterne dør.

Den mængde parasitter, der forsvinder fra mennesket under et blodmåltid, er forsvindende lille, så det er rimeligt i en model at se bort fra denne størrelse.

Den parasitmængde, der forsvinder under et bm fra myggene, skulle man imidlertid tro, var forholdsvis stor. Det er jo den måde myggen kommer af med sine parasitter på. Imidlertid har vi ikke viden nok til at vurdere, hvor meget denne størrelse betyder, og Dietz omtaler det ikke selv.

2)  $m$  = antal myg pr. menneske, indgår ikke i  $\lambda_2$  = den effektive kontaktrate fra menneske til myg. Dette er formodentlig en rimelig idealisering, da der i praksis altid er rigeligt med mennesker til at føde myggene.

3) Dietz antager, at der er et konstant forhold mellem mf-er i menneskets hud og mængden af voksne parasitter i det enkelte menneske. Han betragter således antallet af mf-er pr. mg. 'hoftesnip' som et direkte udtryk for antallet af voksne parasitter i mennesket.

Dette må give nogle unøjagtigheder i forhold til at indfange f.eks. forskelle i de voksne larvers fertilitet. Ens mf-værdier kan således godt være udtryk for et forskelligt antal voksne parasitter.

4) Elementer som

- a) sandsynligheden for at en  $l_3$ -er forlader myggens munddele under et blodmåltid
- b) ssh. for at en  $l_3$ -er under et bm får held til at trænge ind i menneskets hud og
- c) ssh. for at en  $l_3$ -er dør inden den bliver voksen (p.gr. af mennesket immunreaktioner)

lader Dietz alle være indeholdt i én størrelse,  $b_1$ , som han definerer som: sandsynligheden for at en  $l_3$ -er bliver til en voksen orm. Modellen kan således ikke give os nogen information om hvilke af disse faktorer, der især giver en meget lille hhv. meget stor  $b_1$ -værdi.

5) Dietz kan ud fra sine data se, at parasitbelastningen i mennesket når et maksimalt niveau, og antager derfor, at der må være en tæthedafhængig regulering af parasitbelastningen. Han indfører derfor to tæthedafhængige funktioner:  $f_1$ - der regulerer parasit-optaget og  $g_1$ - der regulerer parasitdødeligheden.

Dietz mener at mætningen kan være udtryk for en tæthedafhængig reduktion af:

- a) andelen af infektiøse larver ( $l_3$ -er) der bliver voksne
- b) den voksne parasits levetid
- c) de voksne parasitters fertilitet
- d) mf-ernes levetid eller
- e) menneskenes levetid. (p.212)

Han lader  $g_1$  repræsentere den relative tæthedafhængige forøgelse af menneskets dødsrate - altså pkt.e).

Dette valg af  $g_1$  udelukker en forøgelse af parasitdødeligheden i mennesket, som er uafhængig af menneskets død, men som er et resultat af immunreaktioner o.l.

Hvad  $f_1$  præcist dækker over fremgår ikke af artiklen.

6) Mht parasitbelastning i myggene viser de vestafrikanske data, at myggenes dødelighed stiger for meget store parasitoptag, og han indfører en tæthedafhængig regulering af parasitdødeligheden, nemlig den parasitdødelighed, der skyldes at værten (myggen) dør ( $g_2$ ). Tæthedafhængig forøgelse af parasitternes dødsrate i den levende myg, ser han bort fra.

#### 4.4 Stabilitetsundersøgelse.

Dietz foretager i sin præsentation af onchocerciasis-modellen ingen undersøgelse af modellens stabilitet. Det vil vi råde bod på med dette afsnit, hvor vi altså vil undersøge ligevægtpunkternes stabilitet.

Stabilitet kan løst beskrives på følgende måde: Et ligevægtpunkt kaldes ustabilt, hvis  $y$  ved en lille forskydning bort fra punktet vil fjerne sig yderligere fra dette. Forbliver løsningskurven derimod i nærheden af ligevægtpunktet, hvis ligevægten forskydes, kaldes ligevægten for stabil.

Beskrives systemet af den generelle vækstmodel

$$(1) \quad y' = f(y)$$

kan stabilitetsforholdene formelt defineres på følgende måde:

Lineariseres differentiaalligningen (1) omkring ligevægtpunktet  $y_0$  (hvor  $y'=0$ ), fås at

$$(2) \quad y' = f'(y_0)(y-y_0)$$

Ud fra denne ligning ses, at

$$f'(y_0) < 0 \wedge y < y_0 \Rightarrow y' > 0$$

$$f'(y_0) < 0 \wedge y > y_0 \Rightarrow y' < 0$$

Er  $y=y(t)$  en løsningskurve til (1), vil

$$y(t) \rightarrow y_0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

For  $f'(y_0) < 0$  er  $y_0$  altså et stabilt ligevægtpunkt.

Tilsvarende vises, at for

$f'(y_0) \geq 0$  er  $y_0$  et ustabilt ligevægtpunkt.



I et system med to samhørende differentiaalligninger

$$x' = f(x, y)$$

$$y' = g(x, y)$$

hvor begge er funktioner af to variable, svarer  $f'(y_0)$  til funktionalmatricen

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix}$$

Det lineariserede system omkring ligevægtpunktet  $(x_0, y_0)$  bliver da

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \end{pmatrix}$$

De talstørrelser, der i dette tilfælde bliver afgørende for stabiliteten, er

$$\text{sporet } s = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} \quad \text{og determinanten } D = \det A$$

hvor der gælder følgende sammenhænge (se tillige figur næste side):

$$s < 0, D > 0: (x_0, y_0) \text{ stabilt}$$

$$s = 0, D > 0: (x_0, y_0) \text{ neutralt stabilt}$$

$$s > 0, D > 0: (x_0, y_0) \text{ ustabilt}$$

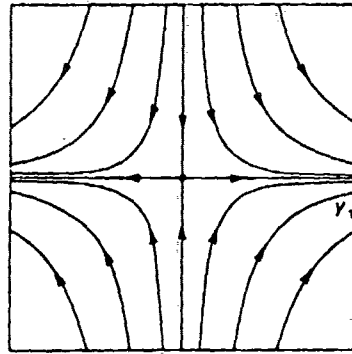
$$D < 0 : (x_0, y_0) \text{ saddepunkt}$$

For vores model fås

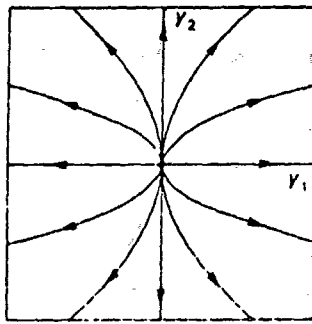
$$A = \begin{vmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial \bar{w}} & \frac{\partial F_1}{\partial \bar{I}} \\ \frac{\partial F_2}{\partial \bar{w}} & \frac{\partial F_2}{\partial \bar{I}} \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} -(\sigma_1 + \mu) & \frac{\lambda_1(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{I}) - \alpha_1 \lambda_1 \bar{I} \lambda_1}{(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{I})^2} \\ \frac{\lambda_2(1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w}) - \lambda_2 \bar{w} \alpha_2 \lambda_2}{(1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w})^2} & -(\sigma_2 + \nu) \end{vmatrix}$$

$$= \begin{vmatrix} -(\sigma_1 + \mu) & \frac{\lambda_1}{(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{I})^2} \\ \frac{\lambda_2}{(1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w})^2} & -(\sigma_2 + \nu) \end{vmatrix} = (\sigma_1 + \mu)(\sigma_2 + \nu) - \frac{\lambda_1 \lambda_2}{(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{I})^2 (1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w})^2}$$

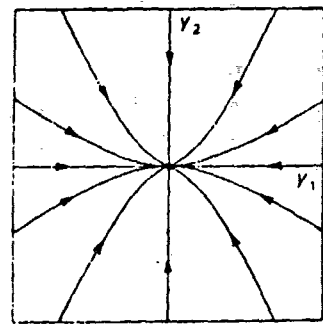
1.  $D < 0$   
(saddelpunkt)



2.  $0 < D < \frac{1}{4}\delta^2$

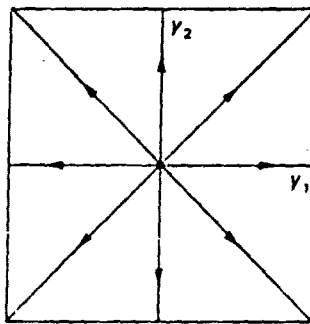


$\lambda > 0$

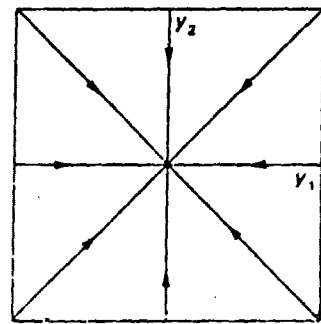


$\lambda < 0$

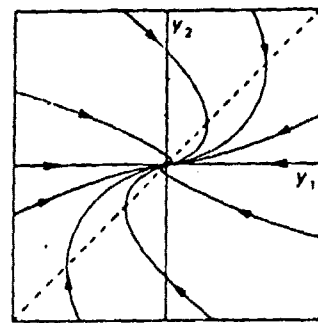
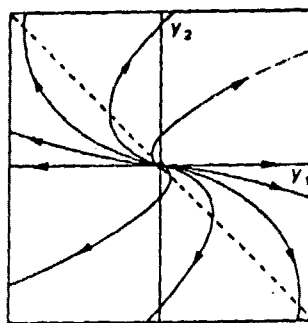
3.  $D = \frac{1}{4}\delta^2$



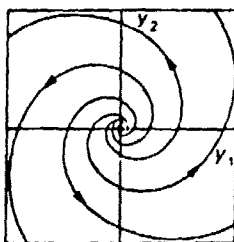
$\lambda > 0$



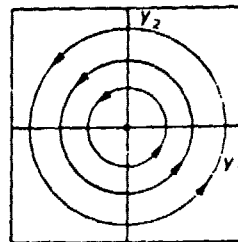
$\lambda < 0$



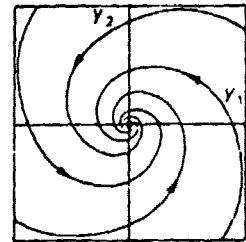
4.  $D > \frac{1}{4}\delta^2$



$\lambda > 0$



$\lambda = 0$



$\lambda < 0$

Kilde: Heefelt, M.B:  
Kursusmateriale til  
Matematik B, RUC, 1984.

$$= (\sigma_1 + \mu)(\sigma_2 + \nu) - \frac{\lambda_1 \lambda_2}{R^2} = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{R} - \frac{\lambda_1 \lambda_2}{R^2} = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{R} (R - 1)$$

Stabil ligevægt i  $(w_0, l_0)$  fås således for

$$-[(\sigma_1 + \mu) + (\sigma_2 + \nu)] < 0 \wedge \det A = \frac{\lambda_1 \lambda_2}{R} (R - 1) > 0$$

$(\sigma_1 + \mu) + (\sigma_2 + \nu)$  er per definition positiv, hvorfor sporet altid vil være negativt. Stabiliteten afhænger derfor af R:

$$D > 0 \Rightarrow R - 1 > 0 \Rightarrow R > 1.$$

Hvis  $R > 1$  er punktet altså et stabilt ligevægtpunkt.

Hvis  $R < 1 \Rightarrow D < 0$  skulle punktet i følge ovenstående være et sadelpunkt. Da  $(\bar{w}, \bar{l}) \neq (0, 0)$  nødvendigvis, bliver  $(0, 0)$  imidlertid stabilt ligevægtpunkt for  $R < 1$ .

Vi vil til sidst i dette afsnit grafisk illustrere løsningernes forløb. Ligningerne til bestemmelse af ligevægtpunkterne er som allerede nævnt

$$(7.15) \quad \bar{w} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{(\sigma_1 + \mu)(1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l})} = \frac{m\phi hb_1 \bar{l}}{(\sigma_1 + \mu)(1 + \alpha_1 m\phi hb_1 \bar{l})}$$

$$\bar{l} = \frac{\lambda_2 \bar{w}}{(\sigma_2 + \nu)(1 + \alpha_2 \lambda_2 \bar{w})} = \frac{\phi hb_2 \bar{w}}{(\sigma_2 + \nu)(1 + \alpha_2 \phi hb_2 \bar{w})}$$

Ved sammenligning med den generelle hyperbelligning

$$y = \frac{a_1 x + b_1}{a_2 x + b_2}$$

med centrum  $C = \left(-\frac{b_2}{a_2}, \frac{a_1}{a_2}\right)$  og determinant  $D = \begin{vmatrix} a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{vmatrix}$

og brændpunkt  $(A, B) = \left(-\frac{b_2 \pm \sqrt{|D|}}{a_2}, \frac{a_1 \pm \sqrt{|D|}}{a_2}\right)$

samt lodret asymptote i  $c_1 = -\frac{b_2}{a_2}$  og vandret ditto i  $c_2 = \frac{a_1}{a_2}$ .  
ses (7.15) at beskrive hyperbler, hvor  $b_1 = 0$  for både  $\bar{w}$  og  $\bar{l}$ .  
For  $\bar{w}$  fås  $a_1 = m\phi hb_1$ ,  $a_2 = (\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi hb_1$  og  $b_2 = (\sigma_1 + \mu)$ , hvilket giver

$$C = \left(-\frac{\sigma_1 + \mu}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi hb_1}, \frac{m\phi hb_1}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi hb_1}\right)$$

$$D = \begin{vmatrix} m\phi_{hb_1} & 0 \\ (\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi_{hb_1} & (\sigma_1 + \mu) \end{vmatrix}$$

$$A = \left( -\frac{(\sigma_1 + \mu) + \sqrt{|D|}}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi_{hb_1}}, \frac{m\phi_{hb_1} + \sqrt{|D|}}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi_{hb_1}} \right)$$

$$B = \left( -\frac{(\sigma_1 + \mu) - \sqrt{|D|}}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi_{hb_1}}, \frac{m\phi_{hb_1} - \sqrt{|D|}}{(\sigma_1 + \mu)\alpha_1 m\phi_{hb_1}} \right)$$

og asymptoter  $c_1 = -\frac{\sigma_2 + \nu}{(\sigma_2 + \nu)\alpha_2 \phi_{hb_2}}$  samt  $c_2 = \frac{m\phi_{hb_1}}{(\sigma_2 + \nu)\alpha_2 \phi_{hb_2}}$

Med de tidligere benyttede parameterverdier (p.39) og  $m = 400$  samt  $h = 0,5$  fås

$$C = (-0,0117, 70) \quad D = 60 \quad A = (-0,915, 71) \quad B = (0,89, 69)$$

For  $\bar{I}$  med  $a_1 = \phi_{hb_2}$ ,  $a_2 = (\sigma_2 + \nu)\alpha_2 \phi_{hb_2}$  og  $b_2 = (\sigma_2 + \nu)$  fås tilsvarende

$$C = (0.5, -645) \quad D = 2.25 \quad A = (18.8, -573) \quad \text{og} \quad B = (-573, -17.8)$$

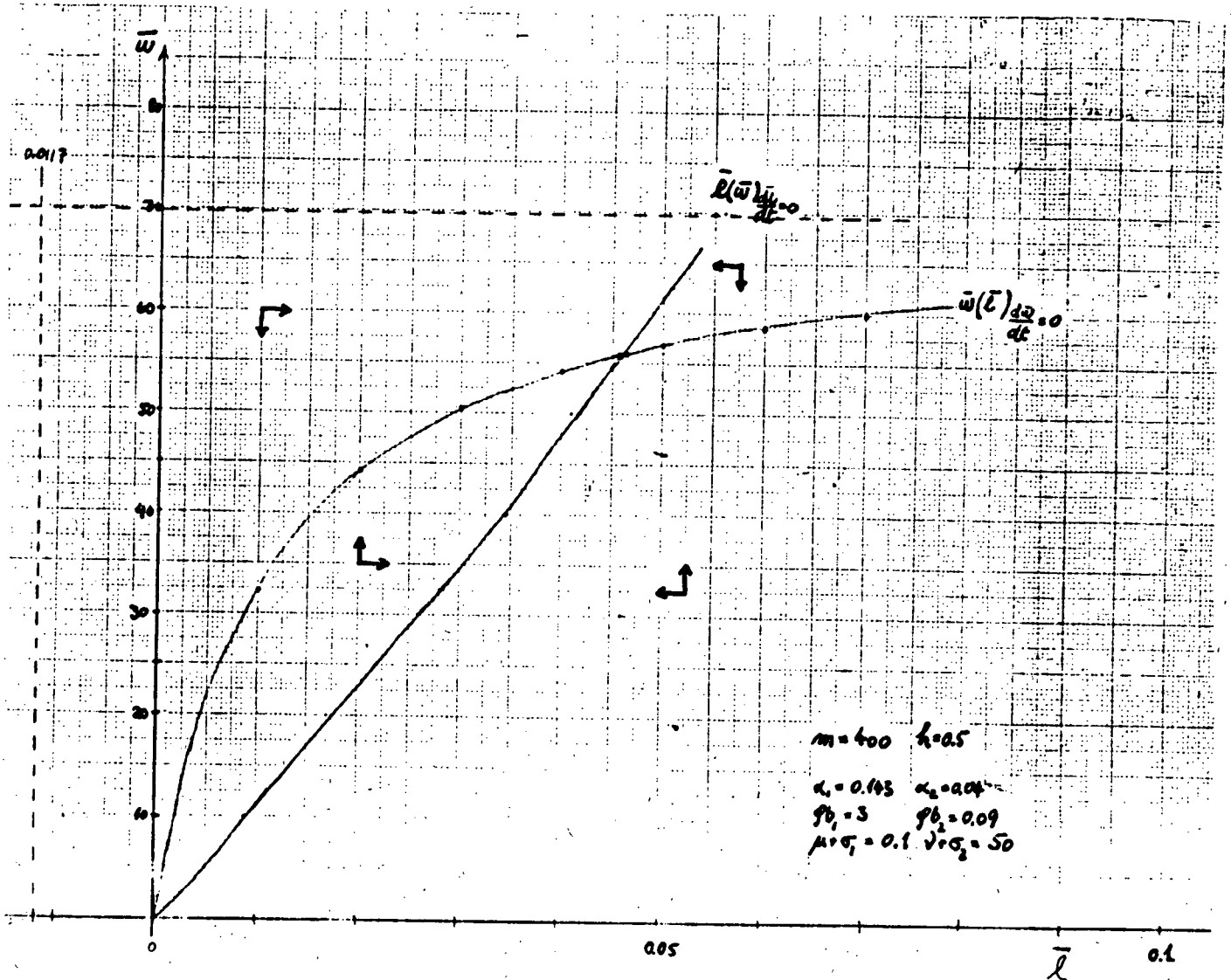
På nedenstående figur er der med pile illustreret fortegnet for  $\frac{d\bar{w}}{dt}$  og  $\frac{d\bar{I}}{dt}$ , idet vandret pil til højre betyder  $\frac{d\bar{I}}{dt} > 0$ , en lodret pil opad betyder  $\frac{d\bar{w}}{dt} > 0$  etc. Man således få et overblik over systemets udvikling i tidens løb, idet dets tilstand vil bevæge sig i pilenes retning.

Faseplanets form kan bestemmes det A og  $1/4 s^2$  (sml. p. ).

$$1/4 s^2 = 627.5$$

$$\det A = 4.1$$

Placeringen af det stabile ligevægtspunkt afhænger af R. Når R går mod 1, bevæger  $(\bar{w}_0, \bar{I}_0)$  sig mod  $(0,0)$ . Det kan også visualiseres som hyperbelbuernes bevægelser. Hvis man betragter nedenstående figur kan man se, at hvis  $h \rightarrow 0$  og  $m \rightarrow 0$ , bevæger skæringspunktet (ligevægtspunktet) sig mod  $(0,0)$ .



Opsamling på den analytiske model.

Dietz' analytiske model kan med de tidligere indførte betegnelser nærmest karakteriseres som en deterministisk ad-hoc model, dog med visse teoretiske elementer.

Opstillingen af modellen tager udgangspunkt i en generel, erfaringsbaseret teori om onchocersiasis-parasittens livscyklus. Denne mere generelle biologiske viden suppleres med konkrete iagttagelser i Vestafrika, der tyder på, at der sker en mætning af parasitbelastningen.

Det mere specifikke indhold i modellen bygger på generelle parasitologiske størrelser som ATP, ABR og R, hvor de to første størrelser er målelige, mens reproduktionsraten er en teoretisk bestemt størrelse.

På baggrund af erfaringsbaseret viden om transmissionen fra myg til mennesker (ABR og ATP) opstiller Dietz et symmetrisk udtryk for transmissionen fra menneske til myg. Herved får Dietz to koblede partielle differentiaalligninger, der beskriver ændringer i parasitbelastningen i mennesker og myg m.h.t. tid og værternes alder.

Ud fra elementære bevarelsesovervejelser undersøger Dietz så betingelserne for ligevægtssituationer, hvor parasitbelastning i mennesker og myg er konstante. Disse overvejelser samles i begrebet nettoreproduktionsraten R ved at gange ligevægtsligningerne sammen. R er et mål for den nødvendige reproduktion af parasitter for at opretholde infektionen på et givet niveau.

R består af produktet af:

- (a) det antal infektiøse larver, som en voksen parasit tilføjer til myggepopulationen i løbet af sin levetid ( $B_1 \cdot b_2$ ) og
- (b) det antal voksne parasitter, som en infektiøs larve giver ophav til i løbet af sin levetid ( $B_2 \cdot b_1$ ).

Produktet af disse størrelser skulle så give et mål for hvor mange parasitter én voksen parasit skal producere i løbet af sit liv,

Bestemmelsen af R ligger i forlængelse af tilsvarende overvejelser gjort af bl.a. Ross og McDonald i forbindelse med malariamodeller. Disse overvejelser kombineret med specifik viden om onchocerciasis er baggrunden for Dietz' teoretiske bestemmelse af R.

Man kan dels ud fra almindelig sund fornuft, dels ud fra matematiske stabilitetsovervejelser indse, at hvis R er mindre end 1, vil sygdommen uddø.

Bestemmelsen af R er en central faktor i den analytiske model, idet man ud fra lokale bestemmelser af R kan beregne,

hvor meget de forskellige faktorer i R (transmissionsrater, parasiternes levetid, deres sandsynlighed for at blive voksne osv.) skal reduceres med for at udrydde sygdommen.

Under forudsætning af, at der ikke er nogen tæthedsafhængig forøgelse af menneskers og mygs dødsrater, kan det ud fra modellen beregnes, at parasitbelastningen i myggen er næsten proportional med andelen af blodmåltider, der tages på mennesker ( $h$ ), mens parasitbelastningen i mennesker er næsten uafhængig af denne andel.

Hvis vi kan stole på modellen, får vi altså nogle væsentlige informationer om sygdommen og mulighederne for at bekæmpe den.

#### 4.5 Den numeriske model.

De differentiaalligninger, der beskriver ændringerne i  $w$  og  $l$  (ligning 7.1), kan ikke løses analytisk. De oversættes derfor til approksimerende differensligninger, der kan løses numerisk (den numeriske model).

Modellen beskriver sammenhængen mellem det gennemsnitlige antal voksne orme pr. menneske ( $\bar{w}$ ), det gennemsnitlige antal infektiøse larver pr. myg ( $\bar{l}$ ), ATP ( $\lambda$ ) og ABR ( $V$ ). De vigtigste følger for onchocerciasis-angrebne personer, nemlig øjenlæsioner og blindhed behandles ikke i den analytiske model, men i den numeriske søges udviklingen af disse forhold ligeledes modelleret. I forlængelse af dette synes den analytiske model ikke at blive brugt direkte ved opstillingen af den numeriske.

Den numeriske model kommer således til at bestå af seks differensligninger, der beskriver henholdsvis det gennemsnitlige antal mikrofilariier hos seende og blinde, antal øjenlæsioner i de samme to grupper og endelig sandsynligheden for at være seende, henhv. blind:

- (1)  $w_{gi}(a+1, t+1) = w_{gi}(a, t) (1 - \sigma) + \lambda_i(t) Y_i(t) / [1 + \exp(-\beta(a-A))]$
- (2)  $w_{bi}(a+1, t+1) = w_{bi}(a, t) [(1 - (\sigma + \rho))] + \lambda_i(t) Y_i(t) / [1 + \exp(-\beta(a-A))]$
- (3)  $e_{gi}(a+1, t+1) = e_{gi}(a, t) + \rho w_{gi}^j(a, t)$
- (4)  $e_{bi}(a+1, t+1) = e_{bi}(a, t) (1 - \rho) + \rho w_{bi}^j(a, t)$
- (5)  $s_{gi}(a+1, t+1) = s_{gi}(a, t) \exp[-\rho e_{gi}^k(a, t)]$
- (6)  $s_{bi}(a+1, t+1) = s_{bi}(a, t) (1 - \rho) + s_{gi} \{1 - \exp[-\rho e_{gi}^k(a, t)]\}$

Vi vil i det følgende gennemgå de seks ligninger og samtidig forklare betydningen af de indgående parametre, mens den konkrete beregning samt vores vurdering af parametrene foretages i kapitel 6 og 7.

#### Modellens variable.

Index i: De empiriske data tyder på, at mænd og kvinder er forskelligt udsatte for myggebid. Det antages derfor, at hver befolkning er opdelt i to subpopulationer med forskellig eksponering. Index i refererer til disse populationer, hvis relative størrelser angives med henholdsvis p og 1-p.

Index b og g: Disse indices angiver hvorvidt en person er blind (b) eller ej (g for "gode" øjne).

Argumenterne a og t betegner henholdsvis en persons alder og tiden.

Ligning (1): Det gennemsnitlige antal mikrofilariier til tiden t+1 hos seende personer med alder a+1 angives ved

$$w_{gi}(a+1, t+1) = w_{gi}(a, t) (1 - \sigma) + \lambda_i(t) Y_i(t) / [1 + \exp(-\beta(a-A))]$$

(I Dietz' artikel multipliceres tælleren i sidste led på højresiden med  $b_0$ , hvilket er en fejl, jvf. bilag 3).

Inden vi i detaljer går over til at redegøre for højresidens udseende, kan der være god grund til at sammenligne ligning (1) med den differentiaalligning, den er opstillet ud fra (7.1 i Dietz. Der er i appendix (bilag 5) redegjort for, hvordan differentiaalligningen omskrives til differensligningen):



$$(7.1) \quad \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial a} = \frac{\lambda_1 \bar{\ell}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{\ell})} - \sigma_1 w (1 + g_1(w))$$

Sættes  $g_1(w) = 0$  - altså ingen tæthedssafhængig dødelighed - ses det umiddelbart, at

$$\frac{\lambda_1 \bar{\ell}}{1 + f_1(\lambda_1 \bar{\ell})} \sim \frac{\lambda_i(t) Y_i(t)}{1 + \exp(-\beta(a-A))}$$

Dietz tolker ikke selv sammenhængen mellem disse, men man skal nok vogte sig for umiddelbart at sætte tæller lig tæller og nævner lig nævner. Eksempelvis angiver  $f_1(\lambda_1 \bar{\ell})$  den tæthedssafhængige regulering af inputtet til mennesket. Nævneren i den numeriske model angiver ganske vist også en regulerende funktion, men den er aldersafhængig (se nedenfor) og uafhængig af  $\lambda_1$  og  $\bar{\ell}$ . Tilsyneladende sættes  $f_1(\lambda_1 \bar{\ell}) = 0$  og bliver i stedet erstattet af  $1 + \exp(-\beta(a-A))$ .

Omskrives tællerne i de to udtryk fås

$$\lambda_1 \bar{\ell} = (m\phi h b_1) \bar{\ell} \sim \lambda_i(t) Y_i(t)$$

Da  $m\phi h = ABR$  og  $m\phi h \bar{\ell} = ATP$  og da  $\lambda_i(t) = ATP$  ses det, at  $b_1$  svarer til  $Y_i(t)$ . Faktoren  $m\phi h$  er fælles for de to  $\lambda$ 'er. Multipliseres den med  $b_1$  fås  $\lambda_1$ , mens man ved multiplikation med  $\bar{\ell}$  får  $\lambda_i(t)$ .  $\lambda$  bruges altså i to forskellige betydninger i den analytiske og den numeriske model, hvilket mildt sagt er temmelig forvirrende og i værste fald fører til fejlslutninger, når man sammenligner de to modeller.

Efter denne lille ekskurs vender vi nu tilbage til ligning (1) for at give en nærmere redegørelse for betydningen af de størrelser, der indgår i den.

$w_{gi}(a, t)$  angiver det gennemsnitlige antal mikrofilariier hos en seende person i ekspositionsgruppe  $i$  med alderen  $a$  til tiden  $t$ . Tilvæksten på et år angives altså ved

$$-\sigma w_{gi}(a, t) + \frac{\lambda_i(t) Y_i(t)}{1 + \exp(-\beta(a-A))}$$

$\sigma$  angiver parasitternes dødsrate i mennesket, og  $-\sigma w_{gi}(a, t)$  angiver derfor det gennemsnitlige antal orme, der er døde i perioden.

Udtrykket  $1/1+\exp(-\beta(a-A))$  er det funktionelle udtryk for ekspositions-sandsynligheden. Det indføres, fordi de empiriske undersøgelser tyder på, at  $w$  kun stiger langsomt i de lave aldersklasser, hvilket tilskrives at ekspositionen stort set er proportional med overfladearealet. Dietz antager (uden nærmere redegørelse), at ekspositionen vokser logistisk med halv "mætning" ved  $A=10$  år.

$\lambda_i(t)$  er den aktuelle Annual Transmission Potential (ATP) i ekspositionsgruppe  $i$  ( $i=1,2$ ). Den bestemmes på følgende måde: Den gennemsnitlige ATP:  $\lambda(t)=V(t)\cdot\bar{I}(t)$ , hvor  $V(t)$  er Annual Biting Rate (ABR), fordeles på  $\lambda_1$ , som er lav-risikogruppen, dvs. kvinderne, og  $\lambda_2$ , som tilsvarende er høj-risikogruppen, ved:

$$\lambda_1 = \frac{r \cdot \lambda(t)}{r \cdot p + (1-p)} \quad \lambda_2 = \frac{\lambda(t)}{r \cdot p + (1-p)}$$

Her angiver  $p$  som tidligere nævnt den relative størrelse af ekspositionsgruppe 1, mens parametren  $r$  angiver forholdet  $\frac{\text{lav eksposition}}{\text{høj eksposition}}$ , altså hvor mange gange mindre, kvinderne er udsat end mændene.

$Y_i(t)$  i ligningens tilvækstled udtrykker reguleringen af inputtet af infektive larver i mennesket og har følgende udseende

$$Y_i(t) = \frac{b_0 \delta + b_\infty \lambda_i(t)}{\delta + \lambda_i(t)}$$

(I Dietz' artikel har udtrykket (ligning 7.24) et andet udseende pga. notationsmæssige fejl, jvf. bilag 3).

$Y_i(t)$ 's udseende er begrundet i følgende overvejelser:

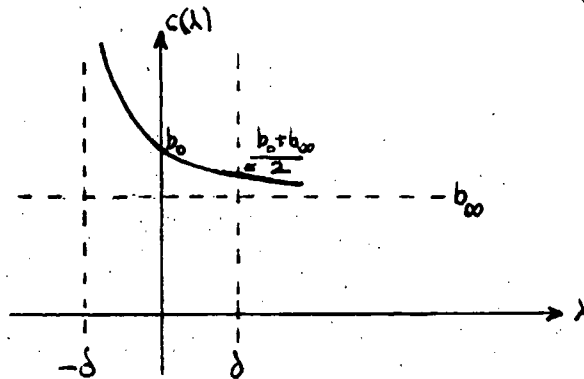
Figur 5.6, p. 71 (svarende til Dietz' fig. 7.8a) viser den empirisk fundne sammenhæng mellem ATP og  $\bar{w}$ . Sandsynligheden for, at en infektiv larve bliver til en mikrofilarie, er en funktion af kurvens hældningskoefficient  $\frac{d\bar{w}}{d\lambda}$ , uden at Dietz dog nævner dette eksplicit. Dietz vælger at beskrive hældningen v.h.a. en hyperbel, idet  $\frac{d\bar{w}}{d\lambda}$  er stor for små  $\lambda$ -værdier og nærmer sig en konstant for store værdier af  $\lambda$ .

Den nævnte sandsynlighed kan derfor beskrives ved udtrykket

$$c(\lambda) = \frac{b_0 \delta + b_\infty \lambda}{\delta + \lambda}$$

der jo netop er en hyperbel med lodret asymptote,  $\lambda = -\delta$  og vandret ditto,  $c(\lambda) = b_\infty$ .

$b_0$  udtrykker altså sandsynligheden for, at en  $l_3$  bliver til en mikrofilarie for  $\lambda = 0$  (dvs.  $c(0)$ ), mens  $b_\infty$  er  $c(\infty)$  og  $\delta$  er den ATP-værdi, der svarer til den gennemsnitlige sandsynlighed  $\frac{b_0 + b_\infty}{2}$ , altså  $c(\delta) = \frac{b_0 + b_\infty}{2}$ .



For store ATP-værdier er der en lineær sammenhæng mellem  $\bar{w}$  og  $\lambda$  (se fig. 5.6):

$$\bar{w} = k + b_\infty \cdot \bar{\lambda} / (\sigma + \mu)$$

hvor  $\bar{\lambda}$  angiver den gennemsnitlige ATP for alle aldersgrupper. Da der for store ATP-værdier er denne sammenhæng, får (7.15) følgende udseende:

$$\bar{w} = m \phi h \bar{\lambda} b_\infty / (\sigma + \mu) = \lambda b_\infty / (\sigma + \mu)$$

$$\Rightarrow \frac{d\bar{w}}{d\lambda} = b_\infty / (\sigma + \mu)$$

hvoraf  $b_\infty$  kan findes. De målte  $\lambda$ -værdier er imidlertid maksimale værdier målt på voksne, hvorfor ovennævnte skal korrigeres med en faktor 0.69, der angiver forholdet mellem den gennemsnitlige ATP for alle aldersklasser og den maksimale. Dietz nævner intet om denne korrektionsfaktor i artiklen, men se bilag 3. Det nævnes dog ikke, hvordan denne korrektionsfaktor beregnes, men det er formodentlig gjort ved numerisk integration (sml. (7.2)):

$$\bar{\lambda} = \mu \int_0^{\infty} \frac{\lambda_{\max} \cdot e^{-\mu a}}{1 + \exp(-\beta(a-A))} da = \mu \cdot \lambda_{\max} \int_0^{\infty} \frac{e^{-\mu a}}{1 + \exp(-\beta(a-A))} da$$

Ved indsættelse af tallene fra standardaldersfordelingen (tabel 5.3, p. 62) fås i hvert fald en korrektionsfaktor på ca. 0.69.

$b_0$  kan ikke på samme måde findes ud fra fig. 5.6, da  $b_0$  er en grænseværdi for  $\lambda \rightarrow 0$ . Igen synes forfatteren tilsyneladende, at det er spild af papir, at fortælle læseren, hvordan parametren bestemmes, men hans overvejelser har formodentlig været følgende: vi ved, at  $R=1 \Rightarrow \lambda=0$ , så ud fra

$$(7.7) \quad R = \frac{m\phi h}{\sigma_1 + \mu} \cdot b_0 \cdot \frac{\phi h}{\nu + \sigma_2} \cdot b_2$$

kan  $b_0$  bestemmes.  $m\phi h = ABR = V^*$  er nemlig den kritiske ABR, hvor  $\bar{w}=0$ , og denne værdi kan beregnes, mens  $\frac{\phi h}{\nu + \sigma_2} \cdot b_2$  er det udtryk, der regulerer overførslen fra menneske til myg. Der er imidlertid ikke foretaget nogen detaljeret modellering af denne overførsel - dvs. af myggenes optagelse af mikro-filarier og disses udvikling til infektiøse larver. I stedet er blot - formodentlig ud fra fig. 5.1 - fittet følgende sammenhæng:

$$(7.17) \quad \bar{l}(\bar{w}) = f \cdot \bar{w} / [1 + \exp(q(\bar{w}-W))]$$

Da nævneren i udtrykket er nær 1 for  $\bar{w}=0$ , er  $f$  altså stort set proportionalitetsfaktor mellem  $\bar{l}$  og  $\bar{w}$  for små værdier af  $\bar{w}$ , og  $f$  kan da aflæses på fig. 5.6. Alt i alt udarter (7.7) altså til

$$(7.7)' \quad R = V^* \cdot f \cdot b_0 / (\sigma + \mu) = 1$$

hvoraf  $b_0$  så kan beregnes. Imidlertid må den fundne  $b_0$  korrigeres, da kun voksne personer er fuldt eksponerede (Dietz undlader vanen tro at fortælle hvordan, men det er formodentlig med den ovennævnte faktor 0.69).

Ligning (2): Tilvæksten af mikrofilarier hos blinde personer angives ved

$$w_{bi}(a+1, t+1) = w_{bi}(a, t) [1 - (\sigma + \rho)] + \lambda_i(t) Y_i(t) / [1 + \exp(-\rho(a-A))]$$

(Den samme fejl, som er nævnt under ligning (1), går igen her, se bilag 3).

Det ses, at højresiden er magen til ligning (1), bortset fra leddet  $-\rho w_{bi}(a, t)$ , hvor  $\rho$  angiver en særlig dødelighed for blinde - en overdødelighed, som de empiriske data kunne tyde på (se nærmere kap. VI).

Ligning (1) og (2) udtrykker den gennemsnitlige mikrofilariebelastning i den seende og blinde delpopulation for henholdsvis mænd og kvinder. Imidlertid er det modellens forudsigelser om den gennemsnitlige aldersspecifikke belastning (dvs.  $w(a, t)$ ) og det tidsafhængige populationsgennemsnit  $\bar{w}(t)$ , vi er interesserede i. Inden disse udregnes, kommer dog resten af modellen:

Ligning (3): Det gennemsnitlige antal øjenlæsioner hos seende personer udtrykkes ved:

$$e_{gi}(a+1, t+1) = e_{gi}(a, t) + \rho w_{gi}^j(a, t)$$

dvs. hastigheden, hvormed man erhverver øjenlæsioner, er proportional med en potens  $j$  af ormebelastningen. En sådan sammenhæng antydes af de empiriske data (tabel 5.1).

Ligning (4): Tilsvarende udtrykkes det gennemsnitlige antal øjenlæsioner hos blinde personer i ekspositionsgruppe  $i$  ved:

$$e_{bi}(a+1, t+1) = e_{bi}(a, t) (1 - \rho) + \rho w_{bi}^j(a, t)$$

altså af samme form som ligning (3), men med korrektion for den differentielle dødelighed for blinde, se ligning (2).

For at få hyppigheden af øjenlæsioner  $E$  ud fra det gennemsnitlige antal  $e$ , antages for en person i ekspositionsgruppe  $i$  og med alderen  $a$  en Poisson-fordeling:

$$E = 1 - \exp(-e)$$

Denne forudsætning nævnes ikke eksplicit i artiklen, men se bilag 3.

Ligning (5): Som nævnt i indledningen forsøger den numeriske model også at give et bud på sandsynligheden for at blive blind:

$$s_{gi}(a+1, t+1) = \frac{s_{gi}(a, t)}{\exp(\psi e_{gi}^k(a, t))}$$

$s_{gi}(a, t)$  angiver ssf. at et individ (i ekspositionsgruppe  $i$  med alderen  $a$  og til tiden  $t$ ) er seende (endnu ikke blind). Nævneren udtrykker hastigheden, hvormed man bliver blind. Det forudsættes altså, at kun folk med øjenlæsioner kan blive blinde. Det forklares ej, hvorfor der benyttes en exp-funktion, men dette antydes igen af de empiriske data (tabel 5.1).

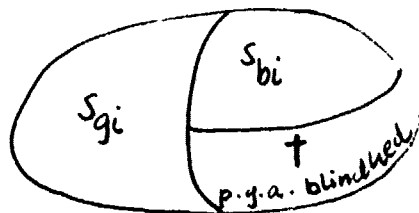
Ligning (6): Sandsynligheden for, at et blindt individ stadig er i live (eksp.gr.  $i$ , alder  $a$ , tid  $t$ ), betegnes med  $s_{bi}(a, t)$ .

$$\begin{aligned} s_{bi}(a+1, t+1) &= s_{bi}(a, t)(1-\rho) + s_{gi}(a, t)[1 - \exp(-\psi e_{gi}^k(a, t))] \\ &= s_{bi}(a, t)(1-\rho) + [s_{gi}(a, t) - s_{gi}(a+1, t+1)] \end{aligned}$$

For at finde  $w(a, t)$  - altså den gennemsnitlige aldersspecifikke mikrofilarielbelastning - findes først det tilsvarende tal for ekspositionsgruppe  $i$ :

$$w_i(a, t) = (1 - B_i(a, t)) \cdot w_{gi}(a, t) + B_i(a, t) w_{bi}(a, t)$$

Her er  $B_i(a, t) = \frac{s_{bi}(a, t)}{s_i(a, t)}$  frekvensen af blinde individer, idet  $s_i(a, t) = s_{gi}(a, t) + s_{bi}(a, t)$  udtrykker sandsynligheden for, at et individ endnu ikke er død på grund af blindhed (den "naturlige" dødelighed er jo indbagt i udregningen af  $w$  og dermed  $e$ ).



$w_i(a, t)$  beskriver med andre ord et vægtet gennemsnit af ligning (1) og (2).

$w(a,t)$  fremkommer derefter som et vægtet gennemsnit af ekspositionsgruppe 1 og 2:

$$w(a,t) = \frac{p \cdot w_1(a,t) \cdot s_1(a,t) + (1-p) \cdot w_2(a,t) \cdot s_2(a,t)}{s(a,t)}$$

hvor  $s(a,t) = p(s_{g1}(a,t) + s_{b1}(a,t)) + (1-p)(s_{g2}(a,t) + s_{b2}(a,t))$  altså sandsynligheden for, at et individ med alderen  $a$  ikke er død til tiden  $t$  på grund af blindhed.

Når hele befolkningens gennemsnit skal udregnes, vægtes med fordelingen på aldersklasser  $n(a)$  (se tabel 5.3) og  $s(a,t)$ :

$$\bar{w}(t) = \frac{\sum_a w(a,t) \cdot n(a) \cdot s(a,t)}{\sum_a n(a) \cdot s(a,t)}$$

#### Opsamling på den numeriske model.

Det fremgår ikke af Dietz' præsentation af den numeriske model, hvorfor den har fået netop det udseende, den har, og det fremgår heller ikke i hvor høj grad, den bygger på den analytiske.

Det synes dog som om, at formålet med den numeriske model først og fremmest har været at få den til at passe på de foreliggende data fra Vestafrika. Dette fremgår af de mange fitninger, der foretages. F.ex. ekspositionsgradens afhængighed af alderen i ligning (1), reguleringen af parasittransmissionen fra menneske til myg (7.17), risikoen for at erhverve øjenlæsioner (ligning (3) og (4)), samt risikoen for at blive blind (ligning (5)).

Har den analytiske model eller andre mere kvalitative overvejelser overhovedet haft indflydelse på udformningen af den numeriske, synes det højst at have været meget indirekte. En vurdering af den numeriske model kan derfor kun bygge på dels almindelig snusfornuft (parret med kendskab til sygdommen) og dels på dens evne til at beskrive sygdomsbilledet i andre områder og i fremtiden.

Dette er emnet for de næste kapitler.

## KAPITEL 5

### DATAMATERIALET.

I dette kapitel vil vi præsentere Dietz's empiriske data, hvor han relaterer parasitologiske ( l & w ) og pathologiske målinger ( øjenlæsioner og blindhed ) hos mennesket med stikhyppigheder ( ABR ), så det er muligt at estimere nogle af modellens parametre.

Sideløbende med Dietz's vestafrikanske data vil vi præsentere data fra et østafrikansk onchocerciasis fokus i det sydvestlige Tanzania. Det gør vi for dels at se, om de østafrikanske data kan sige noget om modellens universalitet, og dels for at se om modellen kan sige os noget om transmissionsforholdene ( de biologiske parametre ) i Østafrika.

I slutningen af kapitlet vil vi sammenligne nogle af modellens parametre fra hhv Øst- og Vestafrika, og samlet vurdere datamaterialet.

### Præsentation af datamaterialet fra Vest- og Østafrika.

Da der som nævnt ikke findes data fra før og efter en kontrolkampagne, må modellen baseres på en serie af ligevægtstilstande, der beskriver et så bredt spektrum af ABR som muligt. Dietz's data fra syv landsbyer er præsenteret i tabel 5.1. De fire af landsbyerne er fra det store onchocerciasis program i Vestafrika ( OCP ) og de tre er fra Kamerun.

Tilsvarende tal for syv landsbyer i Tukuyu dalen, Tanzania findes i den efterfølgende tabel 5.2.

Fremkomsten af de forskellige tal i tabellerne forklares i det følgende. De metoder, der har været anvendt ved indsamling af data, afviger lidt fra hinanden, så det er nødvendigt med korrektionsfaktorer hvis tallene skal sammenlignes.



Tabel 5.1 ( Dietz(1982)p.219 )

Table 7.3 Observed average values used for fitting the model.

Village name	Annual Biting Rate ABR × 1000	Annual Transmission Potential ATP	Average no of infective larvae/fly	Average microfilarial density	Prevalence of eye lesions (%)	Prevalence of blindness (%)	Estimated reproductive rate, R
Rey Manga	2.2	47	0.016	12.3†	2.4	0.0	3.1§
Douffing	2.5	55	0.022	23.3†	4.8	0.0	3.5§
Nasso	2.6 *	222	0.085*	28.0‡	8.3	0.2	9.0
Péndié	9.7 *	959	0.099*	41.5‡	14.7	2.1	33.7
Mayo Galké	36.2	1.318	0.039	46.3†	15.2	2.6	50.3§
Dangouadougou	21.3 *	1.601	0.075*	54.3‡	20.9	4.5	74.0
Fétékro	48.0 *	1.948	0.041*	66.0‡	25.0	7.6	166.7

\* Estimated by ATP/ABR.

† Arithmetic mean, microfilariae/mg. ( $mf/snip/2$ )

‡ Arithmetic mean of microfilariae/snip, multiplied by 2 (see the text).

§ ABR/720. - KRITISK ABR, KAMERUN

|| ABR/288. - KRITISK ABR, OCP

\* bør reduceres med faktor 2,5

Tabel 5.2

Tanzanianske landsbyer	$\bar{w}$ mf/mg	$\bar{I}$	ABR	ATP	R
Ntaba (G)	0,18	0,06	3.200	200	1,3
Mbambo (E)	1,05	0,06	3.700	230	1,5
Kambasegela (F)	1,60	0,11	3.800	400	1,5
Kipapa, Sanu, Mababu (A)	2,92	0,07	6.100	420	2,4
Kisegese (C)	10,09	0,14	7.500	1.020	3,0
Lwangwa Masoko (H)	0,66	0,09	16.600	1.510	6,6
Kifunda, Kibole, Kilugu (B)	7,14	0,10	23.800	2.490	9,5

ad  $\bar{w}$ : p.gr.af aldersbetinget migration af mændene i dalen er kun kvindernes parasitbelastning medtaget. For at få nok data er A og B grupperinger af landsbyer. Det er forsvarligt, da landsbyerne ligger meget tæt ved hinanden, max 2 km og i cirka samme afstand fra myggenes ynglesteder i floderne. Tallene er iøvrigt aritmetriske gennemsnit.

ad  $\bar{I}$ : fremkommer som (o)/e fra Pedersen & Kolstrup (1982). Den kritiske ABR for hele dalen er 2.500. Beregnes senere fra fig 5.3.

Metodeforskelle og korrektionsfaktorer beskrives i afsnittene "Epidemiologiske data" og "Entomologiske data", hvor de to vestafrikanske områder sammenlignes først, og dernæst sammenlignes der med Tanzania.

Fra hele OCP området får Dietz en standard aldersfordeling, som han bruger senere, bl.a. til estimat af befolkningens gennemsnitslevealder =  $\sum(\% \text{ i aldersgruppen} \times \text{aldersgruppens midtpunkt})$  og  $\mu = 1/\text{gennemsnitslevealderen}$ . (tabel 5.3).

Tabel 5.3 (Dietz(1982)p.228)

Table 7.5 The relative weights of the different age groups based on the standard population of the Onchocerciasis Control Project (OCP). (Proportions are obtained by adding together the corresponding values for males and females.)

Age group	Percentage
0-4	12.5
5-9	14.8
10-14	14.5
15-19	9.1
20-29	14.3
30-39	13.3
40-49	10.4
50-59	7.4
60+	3.7

gennemsnits  
levealder =  
24,2 år

$$\mu = 0,041$$

En tilsvarende aldersfordeling for Tukuyu dalen følger nedenfor, tabel 5.4. Den er baseret på kvinderne fra alle landsbyerne i tabel 5.2. Det ses at gennemsnitslevealder og  $\mu$  svarer godt til de vestafrikanske forhold.

Tabel 5.4 Aldersgruppe antal %

1-4	87	12,2
5-9	104	14,6
10-14	89	12,5
15-19	72	10,1
20-29	80	11,2
30-39	69	9,7
40-49	91	12,7
50-59	72	10,1
60-69	40	5,6
70+	11	1,5

gennemsnits  
levealder =  
26,9 år

$$\mu = 0,037$$

### Epidemiologiske data.

Mikrofilarietætheden i både landsbyerne fra OCP området og fra Kamerun er estimeret ved at tælle mikrofilariier (mf) i hudprøver a ca. 2 mg. Ønskes tætheden udtrykt pr. mg. divideres altså blot med to.

Derudover ganger Dietz mikrofilarietæthederne fra OCP området med fire og begrundet det således:

Der har i OCP og Kamerun været brugt forskellig fremgangsmåde til at uddrive og optælle hudprøvernes parasitter, og det er sandsynligt, at man i Kamerun har fået fat i flere af mikrofilariierne end i OCP.

Imidlertid er øjenundersøgelserne foretaget på fuldstændig samme måde de to steder, og det gør det muligt at korrigere OCP tallene ved hjælp af relationen mellem øjen-skader og mikrofilarietæthed, der forudsættes ens i OCP og Kamerun. Det ville nemlig være urimeligt at forvente forskellig patogenesitet af parasitterne de to steder, da alle landsbyerne ligger i samme type savanne.

Betty Kirkwood påpeger i sin kritik af Dietz artikel (bilag 4 p.4), at denne forklaring kræver, at man tror på, at metodiske forskelle er skyld i en forskel på fire gange. Hun anfører desuden, at hudprøverne fra Vestafrika gennemsnitligt vejer 2,8 mg og ikke 2 mg, som dem fra Kamerun, da de er taget med hvert sit redskab ( hhv en Holt punch og en Walser punch ). Denne forskel ville have øget afstanden mellem de to talsæt.

De tanzanianske mikrofilarie data er indsamlet med samme metode som i Kamerun.

### Entomologiske data.

Måden insekterne fanges på er stort set ens i OCP og Kamerun, men i valg af fangststeder er der forskel. I OCP området er fangststederne langs floderne, hvor stikhyp-

pigheden oftest er stor, mens entomologen i Kamerun også har fanget myg i og omkring landsbyerne og skønnet, hvor stor en del af dagen landsbyboerne tilbragte de forskellige steder. Han kommer til det resultat, at de store stikhyppigheder langs floden bør divideres med  $2\frac{1}{2}$  for at komme tættere på det antal stik landsbyboerne i gennemsnit får.

De tanzanianske tal for ABR burde også deles med  $2\frac{1}{2}$ , men herom senere.

I udregningen af ATP kan man enten som infektive larver medregne alle de  $l_3$ , der fandtes i myggen eller kun dem, der fandtes i hovedet. Tallene fra OCP, Kamerun og Tanzania medregner alle  $l_3$ .

#### Estimat af R.

Det R, der forekommer i tabellerne er parasiternes netto-reproduktionsrate, der kan defineres således:

"det antal voksne parasitter en voksen parasit giver op-hav til i løbet af sit liv".

Det er klart, at nettoreproduktionsraten er af stor interesse, da R mindre end én medfører, at infektionen uddør, og det er dette afsnits ærinde at redegøre for, hvordan værdierne i tabellerne er fremkommet.

a. Ideen i hovedtræk.

Modellen postulerer, som det er fremgået (kap 4), en lineær sammenhæng mellem nettoreproduktionsraten R og stikhyppigheden ABR:

$$R = \frac{\lambda_1 \cdot \overbrace{ABR \cdot b_1} \cdot \lambda_2}{(\mu + \sigma_1)(\nu + \sigma_2)}$$

$$R = k \cdot ABR$$

og da ABR kan måles i landsbyerne, er det blot et spørgsmål om at finde proportionalitetsfaktoren k.

Dette gøres ved at betragte sammenhængen mellem  $\bar{w}$  og ABR empirisk. Da alle landsbyer betragtes som repræsentanter for ligevægtstilstande, vil ABR værdier målt i landsbyer med  $\bar{w} > 0$  svare til  $R \geq 1$  og fra disse værdier kan der ekstrapoleres ( på  $\bar{w}/ABR$  diagram fig 5.2 & fig 5.3 ) til den ABR værdi hvorunder  $\bar{w} = 0$  og dermed  $R \leq 1$ . Denne kritiske ABR værdi svarer til  $R = 1$ , og  $k$  kan findes.

Når det er sket, er det muligt at bestemme  $R$  for de enkelte landsbyer.

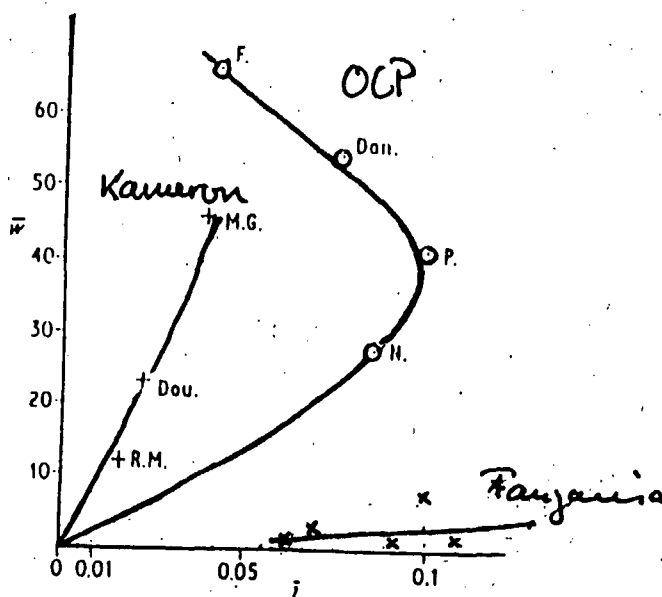
b. Harmonisering af data.

Det forudsætter selvfølgelig, at det er det samme  $k$  for de forskellige landsbyer:

$$k = \frac{b_1 \cdot h \cdot \varphi \cdot b_2}{(\mu + \sigma_1)(\nu + \sigma_2)}$$

Hvis ingen af parametrene i  $k$  varierer, dvs hvis myg, mennesker og parasitter opførte sig ens de forskellige steder, burde der være en sammenhæng, der gjorde, at alle punkterne i  $\bar{l}/\bar{w}$  diagrammet fig 5.1 lå på samme kurve (  $\bar{l}$  er det gennemsnitlige antal infektive larver  $l_3$  pr myg).

Fig 5.1 (Dietz (1982) p.222)



Det gør de ikke, og Dietz mener, at forskellen mellem Kamerun og OCP kan skyldes:

- 1) forskel i myggenes spisevaner ( $h$  = andel af blodmåltiderne, der tages på mennesker). Hvis f.eks. kun en del af myggenes måltider var fra mennesker (e.g.  $h=0,5$ ) ville en given parasit koncentration i menneskene ( $\bar{w}$ ) afføde en mindre parasitkoncentration i myggene ( $\bar{I}$ ) end for  $h=1$ .
- 2) forskel i vektordødelighed (udtrykt ved  $\nu$  = den reciproke af myggenes gennemsnitsalder, der indgår i  $\frac{1}{\nu+\sigma_1}$ , der skulle udtrykke  $l_3$ 's levetid i myg). Hvis vektordødeligheden er lille, vil en given  $\bar{I}$  tilføre menneskepopulationen flere parasitter end hvis vektordødeligheden er stor.

Der er altså forskellige proportionalitetsfaktorer ( $k$ ) for OCP og Kamerun, og Dietz vælger blandt  $R$ 's komponenter at søge forskellen i myggenes spisevaner el. dødelighed.

Det er rimeligt, fordi alle Dietz landsbyer repræsenterer samme transmissionstype, savanne typen. Det ville derfor ikke være rimeligt at forvente forskel i parasitstamme eller i samspillet parasit-vært, der ville afspejle sig i  $b_1$  og i  $b_2$ , hvor sidstnævnte også indeholder samspillet parasit-myg.

Tilsvarende argumentation ville gælde de syv tanzanianske landsbyer indbyrdes, men bestemt ikke i sammenligningen mellem Øst- og Vestafrika, hvor forskelle i  $b_1$  og  $b_2$  absolut ikke kan udelukkes.

Der viser sig rent faktisk, at være forskel i myggenes spisevaner ( $h$ ) mellem Kamerun og OCP området, idet halvdelen af parasitlarverne i myg fra Kamerun ikke er menneskeparasitter mod 1% af parasitterne fra OCP myggene (og de Tanzanianske). (Vi må dog stadig erindre, at  $l_3$  af dyreparasitter af slægten *Onchocerca* ikke kan skelnes fra menneskets *Onchocerca*.) Den forskel i  $h$ , som de fremmede parasitter afslører, sætter Dietz til:  $h_{\text{OCP}} = 2\frac{1}{2} \times h_{\text{Kamerun}}$ .

Han siger videre, at ved at forudsætte de to  $h$  ens, ca lig 1, vil vi få en nettoreproduktionsrate  $R$  for Kamerun, der er 6,25 gange for stor, og følgelig bør  $R_{\text{Kamerun}}$  divideres med 6,25. Men da vi har overestimeret  $ABR_{\text{OCP}}$  med en faktor 2,5 kan vi, hvis vi blot ønsker at sammenligne de to  $R$  værdier, nøjes med at dividere  $ABR_{\text{Kamerun}}$  med 2,5 (jvf tabel 5.1).

(Det ville, så vidt vi kan se, være mere rimeligt at antage, at  $h_{\text{OCP}} = 0,99$  og  $h_{\text{Kamerun}} = 0,50$  og følgelig at  $h_{\text{OCP}} = 2 \times h_{\text{Kamerun}}$ , hvilket medfører at  $R_{\text{OCP}} = 4 \times R_{\text{Kamerun}}$  og  $ABR_{\text{OCP}} = 2 \times ABR_{\text{Kamerun}}$ .)

Ønsker vi at sammenligne  $ABR$  værdierne fra Tanzania med dividere med 2,5. Som det fremgår af fig 5.2 og 5.3 vælger Dietz at undlade denne division. Han afsætter istedet  $ABR$  med forskellig skala i figurerne.

Betty Kirkwood anfører (bilag 4, p.4), at harmoniseringen af  $ABR$  er baseret på fig 5.1, og det føler hun sig meget utryk ved:

"This seems a highly questionable interpretation of the seven scattered points...."

Men Dietz bruger jo blot figuren til at se, at der er forskel i myg/parasit/menneske relationen de to steder, og han ræsonnerer derefter videre på, hvor forskellen ligger og argumenterer for, at en  $2\frac{1}{2}$  ganges ændring kommer fra de fremmede parasitter. At det så passer meget godt med forskellen i hældning på de to kurver er kun godt.

Med forbehold for dyreparasitter af *Onchocerca* slægten, er der næppe nogen forskel i  $h$  mellem OCP og Tanzania ( $h = \text{ca } 1$ ). Men  $\bar{I}/\bar{w}$  diagrammet afslører stor forskel mellem de to områder. Denne forskel vil blive nærmere belyst i afsnittet, der sammenligner Øst- og Vestafrika.

c. Via kritiske ABR værdier til R.

Dietz laver nu et  $\bar{w}/ABR$  diagram, for at finde den kritiske ABR værdi hvor  $R = 1$ . X-aksen indrettes så  $ABR_{\text{Kamerun}}$  svarer til  $2,5 \times ABR_{\text{OCP}}$  (fig 5.2 og for Tanzania fig 5.3).

Fig 5.2 (Dietz(1982)p.223) Vestafrika

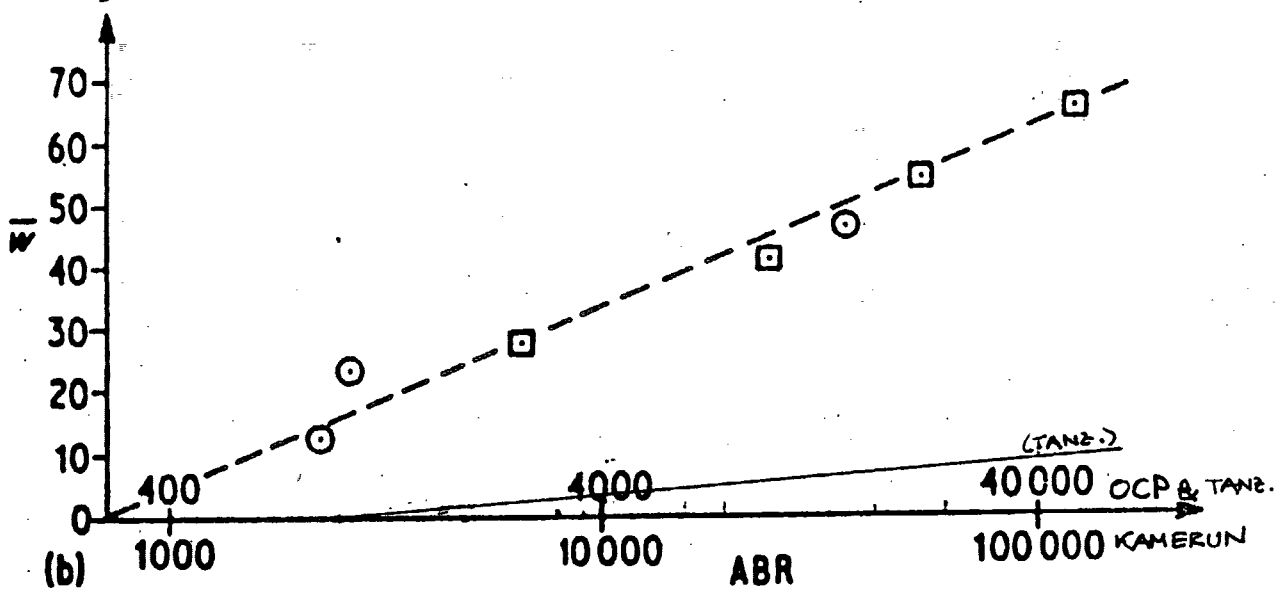
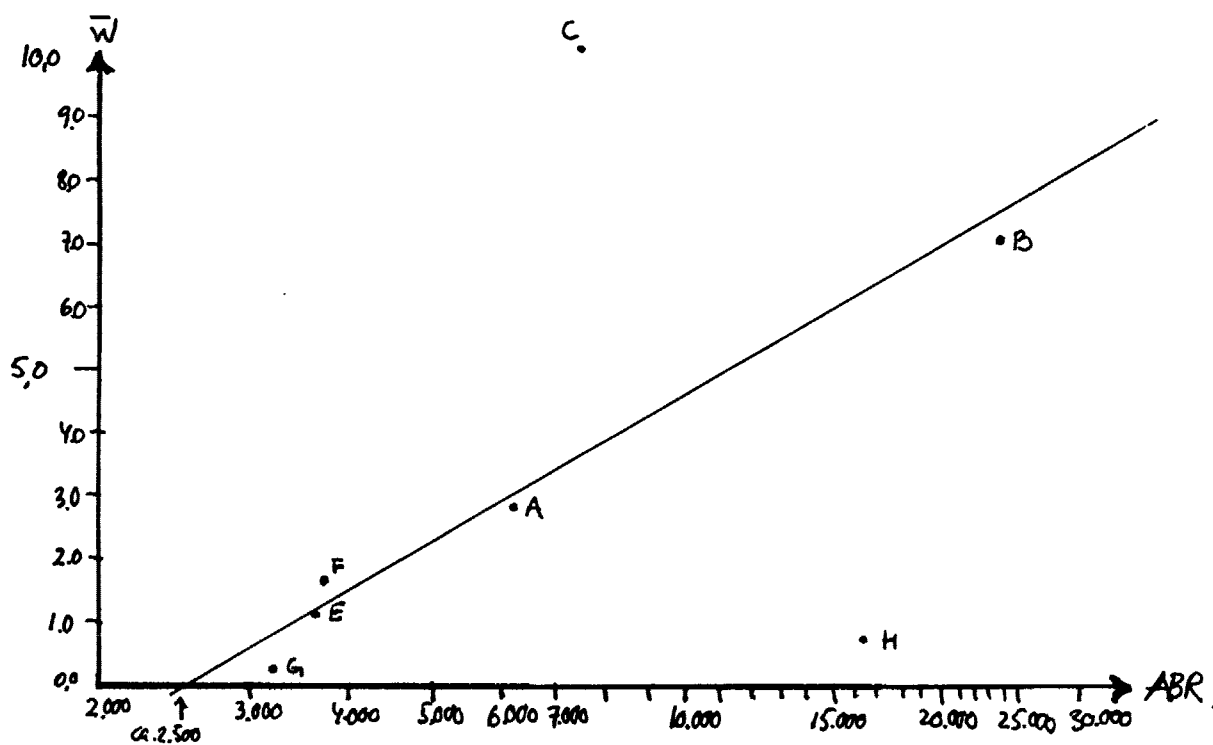


Fig 5.3 Østafrika





Ved ekstrapolering til skæring med x-aksen fås  $ABR_{R=1} = 720$  for Kamerun og  $ABR_{R=1} = 288$  for OCP landsbyer. Tilsvarende for Tanzania giver  $ABR_{R=1} = 2.500$ .

Denne ekstrapolering forudsætter, at der er en eksponentiel sammenhæng mellem  $ABR$  og  $\bar{w}$ , hvilket artiklen ikke argumenterer for. Kirkwood mener, at den kritiske  $ABR$  er fundet helt "på øjemål", og påpeger de få observationer i det kritiske område nær x-aksen. (bilag 4, p.5)

Det er nu endeligt muligt at beregne  $R$ .

Ved at dividere de kritiske  $ABR$  værdier op i de  $ABR$  værdier, der er målt i landsbyerne fås  $R$  værdierne i tabellerne 5.1 og 5.2.

Dietz laver også to diagrammer hvor  $\bar{I}$  og øjenlæsningshyppigheden afbildedes mod  $ABR$ , så  $ABR$  værdier hvorunder  $\bar{I}$  og øjenlæsningshyppigheden er lig nul kan findes.

Dietz går et skridt videre og bestemmer den  $ABR$  værdi, hvorunder der ikke vil forekomme blindhed. Denne værdi viser sig at svare til  $R = 8$ .

#### Kritiske ATP værdier.

Dietz relaterer  $ATP$  og  $R$ , hovedsagelig for at omsætte den  $R$  værdi, hvorunder der ikke forekommer blindhed, til en  $ATP$  værdi, der kan måles i naturen. Figuren, fig 5.4, er sammen med tilsvarende for Tanzania, fig 5.5, vist på næste side.

Fig 5.4 (Dietz (1982)p.225) Vestafrika

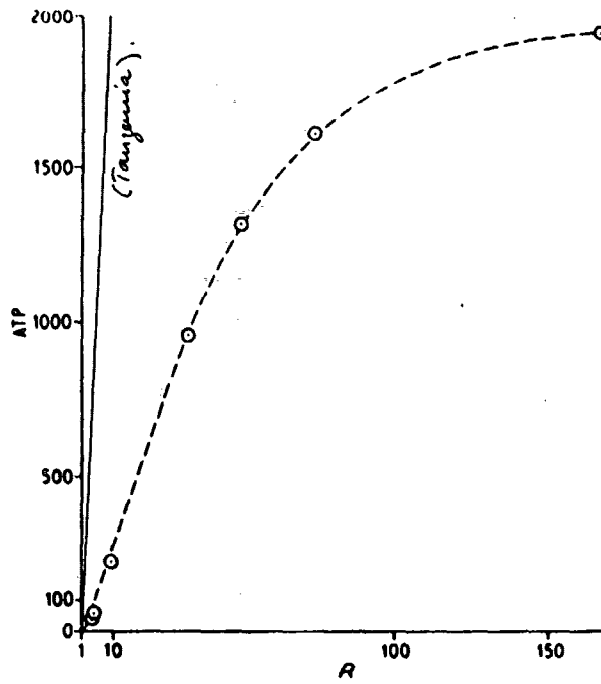
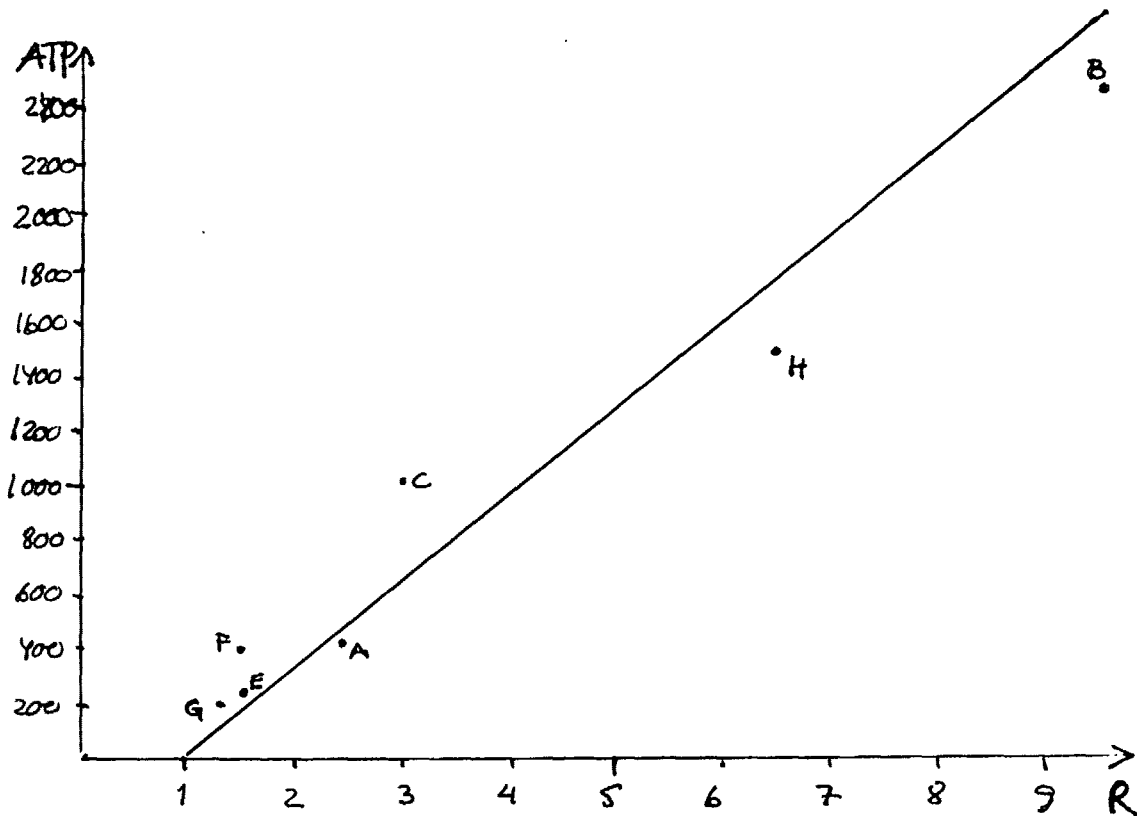
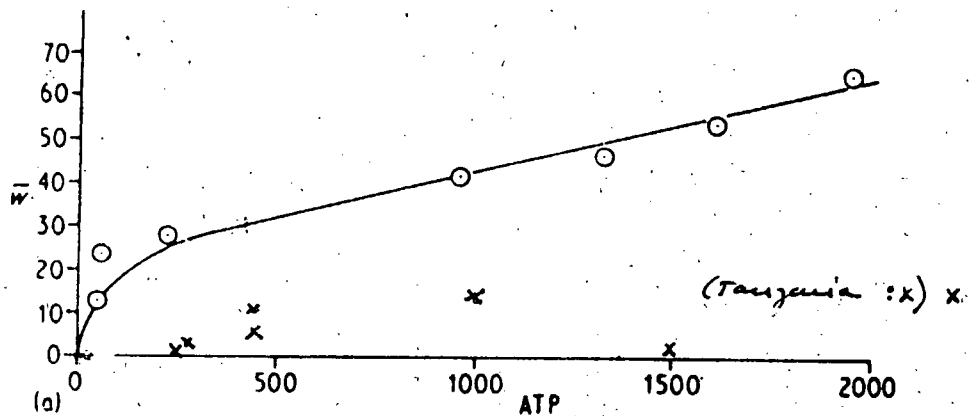


Fig 5.5 Østafrika



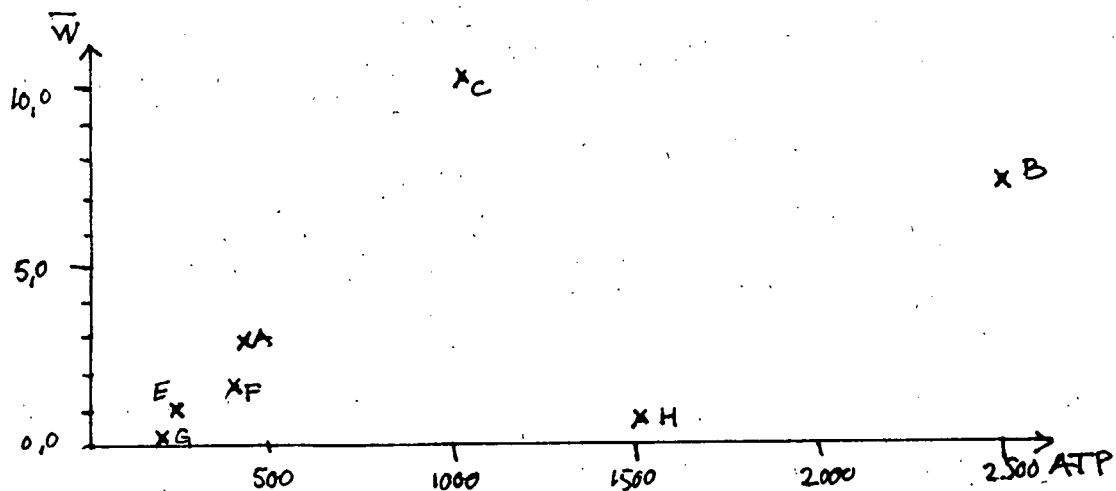
Nedenfor vises to figurer. I den øverste, fig 5.6, relaterer Dietz  $\bar{w}$  og ATP, og viser at  $\bar{w}$  kun stiger meget lidt med stigende ATP når ATP er over 350. Den nederste, fig 5.7, er tilsvarende for Tanzania, dog er kun målepunkter-

Fig 5.6 (Dietz(1982)p.226) Vestafrika



ne afsat, da det er meget vanskeligt overbevisende at lægge en kurve som Dietz' ned over de tanzanianske data, idet spredningen for store ATP værdier er meget stor. Man kunne med lige så stor ret argumentere for en ret linie. Især pkt H ville falde langt fra ligegyldigt hvilken kurve. Det er dog muligt, at H repræsenterer noget specielt - den har meget lave  $\bar{w}$  værdier for ATP værdier, og da  $l_3$  fra dyreparasitter af slægten Onchocerca ikke kan skelnes fra menneskets Onchocerca, er det muligt at sådanne er medtalt, og ATP værdierne for H i diagrammet er for høje.

Fig 5.7 Østafrika



Sammenligning af R og andre parametre mellem Øst- og Vestafrika.

Den kritiske ABR er meget større i Tanzania,  $ABR_{R=1} = 2.500$  (tabel 5.2) end i Vestafrika, OCP:  $ABR_{R=1} = \text{ca } 300$ , Kame-run:  $ABR_{R=1} = \text{ca } 700$  (tabel 5.1).

Denne forskel afspejles også i, at alle de tanzanianske R værdier er mindre end 10 (tabel 5.2), i modsætning til R værdierne fra Vestafrika, der når helt op på 167 (tabel 5.1).

Hvis ideen om nettoreproduktionsraten og den kritiske ABR afspejler virkeligheden, og man kan tillade sig at udregne den kritiske ABR værdi, som Dietz gør, vil en analyse af R måske kunne indkredse forskellen mellem Tanzania og Vestafrika.

Lad os se på nettoreproduktionsratens dele:

$$R = \frac{\overbrace{m \cdot \varphi \cdot h \cdot b_1 \cdot \varphi \cdot h \cdot b_2}^{ABR}}{(\mu + \sigma_1)(\nu + \sigma_2)}$$

De påfaldende små tanzanianske R værdier skyldes næppe ABR værdierne, der opnår størrelser, der er sammenlignelige med de vestafrikanske. Skønnet over h er altid behæftet med usikkerhed (jvf s.19), men der er ingen argumenter for, at h eller  $\varphi$  skulle være mindre i Tanzania end i Vestafrika. Tilbage står, at samspillet menneske/parasit og parasit/myg er anderledes og giver mindre værdier af  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $\frac{1}{(\mu + \sigma_1)}$  eller  $\frac{1}{(\nu + \sigma_2)}$ .

Som den følgende diskussion vil vise, er der god grund til at tro, at forskellen er indeholdt i  $b_1$ , dvs at sandsynligheden for, at en  $l_3$ , der forlader myggens munddele bliver voksen og producerer afkom, er meget mindre i Tanzania end i Vestafrika.

Lad os først se på  $\frac{1}{(\nu + \sigma_2)}$ . Hvis denne størrelse skulle være lille i Tanzania, skulle myggedødeligheden ( $\nu$ ) eller parasitdødeligheden i myggene ( $\sigma_2$ ) være store. Men det passer meget dårligt sammen med, at den gennemsnitlige parasitbelastning i myggene ( $\bar{l}$ ) er relativt stor i Tanzania.

Ligger forskellen i  $\frac{1}{(\mu + \sigma_1)}$ ? Menneskets dødelighed ( $\mu$ ) er lige stor,  $\mu = \text{ca } 0,04$ , i Øst- og Vestafrika (tab 5.3&5.4), og forskellen i parasiternes dødelighed i mennesket ( $\sigma_1$ ) giver en større R i Tanzania end i Vestafrika (se senere udregninger i kap 6.1: Tanzania:  $\sigma_1 = \text{ca } 0,02$ , Vestafrika:  $\sigma_1 = \text{ca } 0,08$ ).

Tilbage er da  $b_1$  og  $b_2$ . Da der i Tanzania er relativt store parasitbelastninger i myggene ( $\bar{l}$ ) og lav parasitbelastning i menneskene ( $\bar{w}$ ) sammenlignet med Vestafrika (fig 5.1), må  $b_2$ , der beskriver antallet af  $l_3$  pr myg produceret af en voksen parasit i løbet af et blodmåltid, være større i Tanzania end i Vestafrika.

Det eneste, der kan forklare den lave parasitproduktionsrate (R) i Tanzania, er således et lavt  $b_1$  - dvs en ringe sandsynlighed for at en  $l_3$  i myggens munddele bliver til en voksen parasit i mennesket.

Hvordan kan et lille  $b_1$  tolkes biologisk?

Man kunne forestille sig, som nævnt under tæthedsafhængig regulering s. 24, at tiltagende hudtykkelse ville reducere antallet af parasitter, der trængte ind. Men da hudtykkelsen er et resultat af en stor parasitbelastning ( $\bar{w}$ ), som netop ikke er så stor i Tanzania, er det næppe sandsynligt. Det er langt mere sandsynligt, at menneskets immunapparat er ansvarlig for en reduktion af antallet af parasitter, der bliver voksne og af deres frugtbarhed. Selvom frugtbarheden definitionsmessigt hører under  $b_2$ , vil den reelt være indeholdt i  $b_1$ , da vi tager  $\bar{w} = \text{gennemsnitlig antal mikrofilariier pr mg hud}$  som udtryk for antal voksne parasitter. Af samme grund vil en reduktion af mikrofilariernes levetid også være indeholdt i  $b_1$ . En sådan immunologisk påvirkning er ikke

ualmindelig i samspillet parasit/vært.

Endelig skal det huskes, at den relativt store  $\bar{I}$  kan indeholde dyreparasitter af slægten *Onchocerca*, som aldrig ville kunne blive voksne i mennesket.

De tanzanianske tal viste ikke signifikant forskel i blindhedshyppighed mellem inficerede og uinficerede landsbyer, så vi kan måske tillade os at sige, at for netto-reproduktionsrater mindre end  $R = 9,5$ , den højeste værdi i dalen, vil der ikke udvikles blindhed.

### 5.2 Vurdering af datamaterialet.

Datamaterialet, som grundlag for modelovervejelser, lider helt klart af manglen på data efter et kontrolindgreb, som f.eks. insektbekæmpelse eller reduktion af menneskenes parasitbelastning med medicin. Dietz er altså nødt til at opbygge en dynamisk model på grundlag af et statisk billede, som han så håber beskriver en ligevægtstilstand. Denne mangel er han ganske klar over og tager forbehold for både parameter estimering og modellens struktur. Det eneste han kan gøre er at vælge så bredt et spektrum af transmissionsintensiteter som muligt.

Han medtager kun syv landsbyer, desværre uden at angive størrelse og fordeling på alder og køn. At der ikke er flere landsbyer skyldes, at det ikke er let at fremskaffe bredere startgrundlag, da der både skal være solide entomologiske data, som det tager lang tid at få - nødigt under to års målinger, og også solide epidemiologiske data, der, som det fremgår af de tanzanianske data, kan udvise stor biologisk variation. De ældre aldersgrupper, der kun indeholder få individer og derfor er meget følsomme overfor en enkelt persons infektionsgrad, eller migrationsmønstret i befolkningen, der gjorde, at aldersfordelingen blandt mænd blev så skæv, at kun kvinderne kunne medregnes, hvilket er betænkeligt.

At det er vanskeligt at skaffe bredere grundlag, viser sig også i, at Dietz selv med kun syv landsbyer må lave en del krumspring for at harmonisere data, da de er indsamlet med forskellige metoder.

At det ikke er let at skaffe et bredere data materiale ændrer ikke på det faktum, at Dietz Vestafrikanske data er spinkelt som grundlag for at bygge en model og simulere en udvikling, og at de tanzanianske data er spinkelt som grundlag for at simulere en udvikling.

Udfra den lidt magre database, påpeger Dietz en række sammenhænge og bestemmer nogle værdier. Det er f.eks. sammenhængen imellem  $\bar{l}$  og  $\bar{w}$  og imellem den kritiske ABR og R.

Betty Kirkwood er i sin kritik af Dietz meget skeptisk overfor værdien af flere af disse antagelser. F.eks. anfægter hun bestemmelsen af den kritiske ABR. Hun mener, at bestemmelsen er foregået på øjemål, og at den giver et tilfældigt resultat, idet der kun er syv landsbyer, hvoraf ingen ligger tæt opad den kritiske værdi.

Helt så kritisk stiller vi os ikke. At der mangler en beskrivelse af Dietz's metoder, behøver ikke at betyde, at han har foretaget estimeringerne på slump. Og det er da rigtigt, at mange af hans figurer tyder på bestemte sammenhænge. Men datagrundlaget er spinkelt.

Hvis tolkningen af  $\bar{l}/\bar{w}$  diagrammet, ideen om nettoreproduktionsraten og den kritiske ABR afspejler virkeligheden, og man kan tillade sig at udregne den som Dietz gør, har hans overvejelser bragt ny erkendelse om onchocerciasis.

Størrelserne kan desuden relativt let beregnes.

$\bar{l}/\bar{w}$  diagrammet påpeger en væsentlig forskel i transmissionsmønstrene, som en nærmere analyse af R giver et forslag til forklaring på. Tolkningen kunne godt være opnået uden  $\bar{l}/\bar{w}$  diagrammet og formlen for R, men de to ting virker strukturerende og afklarende, en ikke uvæsentlig egenskab,

når man er placeret overfor naturens mangfoldighed.

Den kritiske ABR værdi, der baseres på tal, der hver især ( $ABR, \bar{w}$ ) kan bestemmes med ret stor sikkerhed, antyder, da den er stor for Tanzania, at sygdommen ville være ret let at udrydde. Det ville også falde sammen med det epidemiologiske dogme, at de steder, hvor en sygdom lettest bekæmpes er i randområderne for dens udbredelse.

Hvor intet andet er nævnt stammer kapitlets oplysninger fra Dietz (1982), Pedersen & Kolstrup (1982) eller eget talmateriale fra Tanzania.



## KAPITEL 6.

## PARAMETERESTIMERINGEN.

Dette kapitel beskriver parameterestimeringen for hhv. Vest- og Østafrika og kritiserer dem. Afsnittet om Vestafrika indeholder en beskrivelse af Dietz' estimationer. Afsnittet om Østafrika indeholder, udover den konkrete parameterestimation, en beskrivelse af det arbejde, vi foretog udfra den analytiske model for at få et overordnet indtryk af situationen i Østafrika.

Til sidst kommer en sammenligning af Øst- og Vestafrika ud fra dette arbejde samt en overordnet vurdering af parameterestimeringen.

6.1. Parameterestimeringen, Vestafrika.

I det følgende afsnit vil vi gennemgå den konkrete beregning af modellens parameterverdier, sådan som Dietz angiver dem for Vestafrika i artiklen, idet vi samtidig prøver at give en kritik af dem. Som allerede nævnt er dette ikke altid lige nemt, idet de tilgrundliggende antagelser ofte helt mangler eller kun antydes i artiklen.

Parametrenes betydning er forklaret nærmere i kap. 4.5 og kan ses i tabel 6.5.

$\sigma$  : Dietz giver ingen begrundelse for valget af  $\sigma=0.08$ , der giver en forventet livslængde på 12.5 år, men udfra en enkelt parasitologisk observation, hvor man iagttog, at en parasit overlevede i en vært i ca. 15 år, forekommer antagelsen ikke helt urimelig.

A : angiver alderen, ved hvilken man opnår 50% af fuld eksponering. A sættes uden begrundelse til 10 år. Hvis man antager, at eksponeringen er direkte proportional med overfladearealet, forekommer dette rimeligt nok, idet sidstnævnte vil være proportionalt med kvadratet på

højden. Ved check i diverse undersøgelser over højdetilvæksten, nås 50% af overfladearealet i 8-10 årsalderen (med mindre forskelle fra land til land).

- $\beta$  : vælges =0.55, så 99% af den fulde eksponering nås i 18-årsalderen, hvilket også umiddelbart forekommer rimeligt nok. Ved bestemmelsen af eksponeringsgraden er der tilsyneladende kun taget hensyn til personernes overfladeareal, mens en ting som den aldersafhængige adfærd ikke tages i betragtning (opholder børn sig f.eks. ikke mere ved høj-risiko-steder som floden o.lign. end voksne?). Det er vanskeligt at bedømme sådanne forholds betydning, når man sidder ved et skrivebord i Danmark, men de forekommer mindst ligeså relevante som en blot og bar bestemmelse af overfladearealet.

Idet hele taget er det spørgsmålet, om hele overfladearealet er relevant, idet myggene mestendels sidder i det fugtige græs langs vandløb o.lign. Risikoen for at blive bidt i benene under knæhøjde er derfor mange gange højere end for at blive bidt andre steder.

- $p$  : Dietz vælger uden begrundelse  $p=0.5$ , altså ligelig kønsfordeling. Det ville her have været mere oplagt at benytte den aktuelle aldersafhængige kønsfordeling, som fremgår af tabel 5.3. I vores program opererer vi da også med denne.

- $r$  : forholdet  $\frac{\text{lav eksponeringsgrad}}{\text{høj eksponeringsgrad}}$  sættes uden kommentarer til 0.2, hvilket altså vil sige, at mændene er 5 gange mere udsatte end kvinderne. I følge de data, der i artiklen opgives for to landsbyer, passer  $r=0.2$  imidlertid kun for de 10-30 årige i den ene landsby og for de 30-40 årige i den anden. Det forekommer derfor lidt flot at sætte  $r$  til en konstant, men konsekvenserne for modellens forudsigelser kan ikke umiddelbart overskues.

$b_{\infty}$  bestemmes udfra fig. 5.6, dog uden at nogen detaljer og angives. Den eneste usikkerhed, der knytter sig til bestemmelsen af disse, er vel de empiriske datas pålidelighed. For en vurdering af disse, se kap 5.  $b_{\infty} = 0.0043\delta = 28.3$

$b_0$ : findes som tidligere nævnt udfra formlen

$$R = \frac{V^* \cdot f \cdot b_0}{\sigma + \mu} = 1, \text{ hvilket giver } b_0 = 0.11.$$

Dietz nævner, at da ligningen ikke indeholder nogen korrektion for den aldersafhængige eksponering og da fuld eksponering kun opnås af voksne, skal  $b_0$  forøges til 0.16

"to keep the critical ABR ( $V^*$ ) at the desired level". (Dietz (1982) p.231).

Igen gives der ingen forklaring men se kommentarer kap 4.5.

$\mu$ : sættes uden kommentarer til 0.04, hvilket giver en forventet levetid på 25 år, hvilket er i overensstemmelse med tabel 5.3

$f$ : bestemmes som tidligere nævnt udfra sammenhængen mellem  $\bar{w}$  og  $\bar{l}$  (fig 5.1) for små værdier af  $\bar{w}$ .  $f = 0.0037$ .

$q$  og  $W$ : estimeringen ikke forklaret.  $q = 0.09$ ,  $W = 49$ .

$Q$ :  $Q$ , der angiver en særlig dødelighed for blinde, indføres, fordi der tilsyneladende er faldende antal mikrofilariier i de høje aldersklasser i byer med høj mikrofilariabelastning.

Dietz opstiller fire hypoteser til forklaring af dette:

- a) øget dødelighed som følge af blindheden
- b) øget ormedødelighed pga. immun-reaktion
- c) nedsat ormeinput pga. immun-reaktion
- d) hud-atrofi (altså at hudcellerne med deres indhold af mikrofilariier degenererer).

I modellen tages der kun højde for den første hypotese, fordi de øvrige vil føre til maksimum i for lave aldersklasser - altså en helt ateoretisk betragtning, der ikke

prøver at tage højde for de tilgrundliggende biologiske forhold. Hypotesen skulle ellers let kunne testes, idet man blot kunne sammenligne aldersfordelingen i landsbyer med høj parasitbelastning/blindhed med landsbyer med lav parasittæthed/uden blindhed.

$Q$  sættes uden kommentarer til 0.04, hvilket giver en gennemsnitlig yderligere levetid på 12.5 år ( $\mu + \varrho = 0.08$ ,  $(\mu + \varrho)^{-1} = 12.5$ ).

$\varphi, j$ : valgtes således, at modellens forudsigelser svarede nogen-  
 $\Psi, k$  lunde til de observerede værdier i landsbyen med den højeste ATP-værdi. Den nærmere fremgangsmåde er dog ikke beskrevet.  $\varphi = 5 \times 10^{-10}$ ,  $j = 4$ ,  $\Psi = 0.0001$ ,  $k = 3$ .

Alt i alt må man sige, at parameterværdierne i stor udstrækning enten blot antages uden begrundelser eller forklaringer, hvorved en bedømmelse af deres rimelighed naturligvis umuliggøres, eller at de bestemmes udfra data fra (kun) 7 landsbyer - ofte uden at metoderne til estimeringen anføres, hvilket igen efterlader læseren hjælpeløs og mystificeret.

## 6.2. Parameterestimeringen, Østafrika.

Før vi gik igang med at afprøve differensligningsmodellen på Tanzaniadataene, valgte vi at se på Dietz' analytiske model. Vi ville bruge den dels som et hjælpemiddel i parameterestimationen, dels ønskede vi at skaffe os et lidt bredere grundlag for at vurdere modellen som helhed.

I det følgende vil vi med udgangspunkt i nogle af Dietz' ligninger og vores database forsøge at forsimplere differentilligningerne sådan, at de kan løses analytisk. Vi prøver endvidere at bestemme nogle af de parametre, der indgår i ligningerne, og vi ser på, hvordan Dietz' teori passer sammen med vores database. Tilsidst bestemmes de parametre, som vi skal bruge til Østafrikasimuleringen.

### 6.2.1. Opstilling af ligninger.

Vi tog udgangspunkt i 3 ligninger fra Dietz' artikel:

$$I) \frac{\partial \bar{w}}{\partial a} + \frac{\partial \bar{w}}{\partial t} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1, \bar{l})} - \sigma_1 w (1 + g_1(w)) \quad 7.1$$

$$II) \bar{w} = \mu \int_0^{\infty} w(a) e^{-\mu a} da \quad 7.2$$

$$III) \bar{l}(\bar{w}) = \frac{f \bar{w}}{1 + \exp(q(\bar{w} - W))} \quad 7.17$$

Vi valgte ligesom Dietz at udtrykke  $\bar{l}$  som en funktion af  $\bar{w}$ . Vi foretog en yderligere forsimpning af III, idet vores database tyder på, at vores  $\bar{w}$  værdier var så små, at der var en lineær sammenhængen imellem  $\bar{l}$  og  $\bar{w}$ :

$$IIIa) \bar{l}(\bar{w}) = f \cdot \bar{w}.$$

Da vores data beskrev en ligevægtssituation måtte  $\frac{\partial \bar{w}}{\partial t}$  naturligt sættes til 0 i I, og da parasitbelastningen i Tanzania øjensynligt var lille, så vi også bortfra den tæthedsafhængige parasitdødlighed i mennesket, dvs.  $g_1(w) = 0$ . Hvis vi vælger  $f_1(\lambda_1, \bar{l})$  i I på samme måde som Dietz (ved at medtage 1.ordensleddet af rækkeudviklingen), når vi frem til følgende ligning:

$$Ia) \frac{d\bar{w}}{da} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}} - \sigma_1 w$$

Vi kan nu løse denne differentialligning.

$\frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}}$  er konstant mht.  $a$ , dvs. vi har en inhomogen lineær differential ligning af 1. orden, dvs. vi finder den fuldstændige løsning ved at finde løsningen til det homogene system, og addere den til en partikulær løsning.

Først løses det homogene system:

$$\frac{d\bar{w}}{da} + \sigma_1 w(a) = 0 \Leftrightarrow \frac{d\bar{w}}{da} = -\sigma_1 w(a) \Rightarrow w(a) = c e^{-\sigma_1 a}$$

Derefter "gætter" vi en partikulær løsning: Vi antager at der er en øvre grænse for hvor stor parasitbelastningen ( $w$ ) kan være. Denne grænse sætter vi til  $w'$ . Der må da gælde at:

$$\frac{d\bar{w}}{da} = 0 \Leftrightarrow \sigma_1 w' = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}}$$

Dette giver Ia følgende form:

$$\frac{dw}{da} = 0 = \sigma_1 w' - \sigma_1 w = \sigma_1 (w' - w)$$

da  $w' = w \Leftrightarrow \frac{dw}{da} = 0$  er  $w'$  en løsning. Den fuldstændige løsning bliver:

$$w(a) = w' + c e^{-\sigma_1 a}$$

Nu bestemmes konstanten  $c$ :

$$w(0) = w' + c e^{-\sigma_1 \cdot 0} = 0 \Leftrightarrow c = -w'$$

Vi har nu:

$$w(a) = w'(1 - e^{-\sigma_1 a})$$

Denne løsning indsættes nu II:

$$\begin{aligned} \bar{w} &= \mu \int_0^{\infty} w'(1 - e^{-\sigma_1 a}) e^{-\mu a} da \\ &= \mu w' \left( \int_0^{\infty} e^{-\mu a} da - \int_0^{\infty} e^{-a(\sigma_1 + \mu)} da \right) \\ &= \mu w' \left( \left[ -\frac{1}{\mu} e^{-\mu a} \right]_0^{\infty} - \left[ -\frac{1}{\sigma_1 + \mu} e^{-(\sigma_1 + \mu)a} \right]_0^{\infty} \right) \\ &= \mu w' \left( \frac{1}{\mu} - \frac{1}{\sigma_1 + \mu} \right) = \mu w' \frac{\sigma_1 + \mu - \mu}{\mu(\sigma_1 + \mu)} \Leftrightarrow \bar{w} = w' \frac{\sigma_1}{\sigma_1 + \mu} \quad (\text{II a}) \end{aligned}$$

da  $w' = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}} \cdot \frac{1}{\sigma_1}$ , får vi:

$$\text{IIb)} \quad \bar{w} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \alpha_1 \lambda_1 \bar{l}} \cdot \frac{1}{\sigma_1 + \mu}$$

Da vores Tanzaniadata som førnævnt tyder på, at der er en lineær sammenhæng mellem  $\bar{l}$  og  $\bar{w}$ , og da parasitbelastningen i Tanzania i det hele taget ikke er særligt stor, tillader vi os at gå ud fra, at der ikke er nogen tæthedens afhængig regulering af parasitinputtet dvs.  $\alpha_1 \approx 0$  og IIb hedder nu:

$$\text{A)} \quad \bar{w} = \frac{\lambda_1}{\sigma_1 + \mu} \cdot \bar{l}$$

$\alpha_1 = 0$  betyder, at vi nu får:

$$\text{B)} \quad w' = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{\sigma_1}$$

og differentiaalligningen (Ia) får følgende form:

$$\text{C)} \quad \frac{dw}{da} = \lambda_1 \bar{l} - \sigma_1 w$$

Vi har således 3 ligninger med de 3 ukendte parametre  $\sigma_1$ ,  $\lambda_1$  og  $w'$ .

### 6.2.2. Estimering af $\sigma_1$ , $\lambda_1$ og $w'$ .

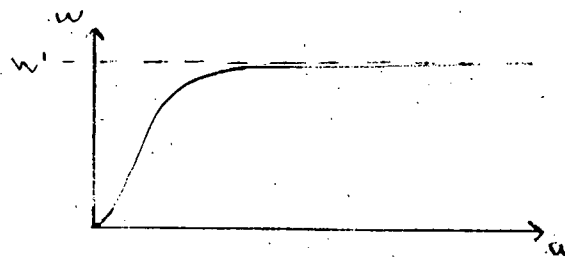
Vi valgte at tage udgangspunkt i "vores" 3 landsbyer Kifunda, Kipapa og Kisegeese, hvor parasitbelastningen var størst.

De målte  $\bar{l}$  og  $\bar{w}$  værdier for de 3 byer plottede vi ind i et  $\bar{l}/\bar{w}$  diagram. Da  $\bar{l}(0)=0$ , gav det os 4 punkter, ud fra hvilke vi vha. lineær regression bestemte en ligning for en linie:

$$\bar{w} = 73.45 \cdot \bar{l} - 0.65.$$

(Hvor vores højeste  $\bar{w}$  var ca. 10 mf./mg svarende til  $\bar{l} = 0.14$  l<sub>3</sub>/myg, nåede man i Vestafrika ca. 60 mf./mg svarende til  $\bar{l} = 0.07$  l<sub>3</sub>/myg).

Derefter gik vi over til at bestemme  $\sigma_1$ ,  $\lambda_1$  og  $w'$  for hver af de 3 områder. Vi plottede  $w$  ind som funktion af alderen (se fig. 62-4), og de så umiddelbart ud til at placere sig nogenlunde omkring en ret linie. Vi antog, at kurven ville beskrive en dæmpet eksponentiel vækst af formen



Hvis man finder hældningen (tangenten) i  $a=0$ , vil man af ligning C få:

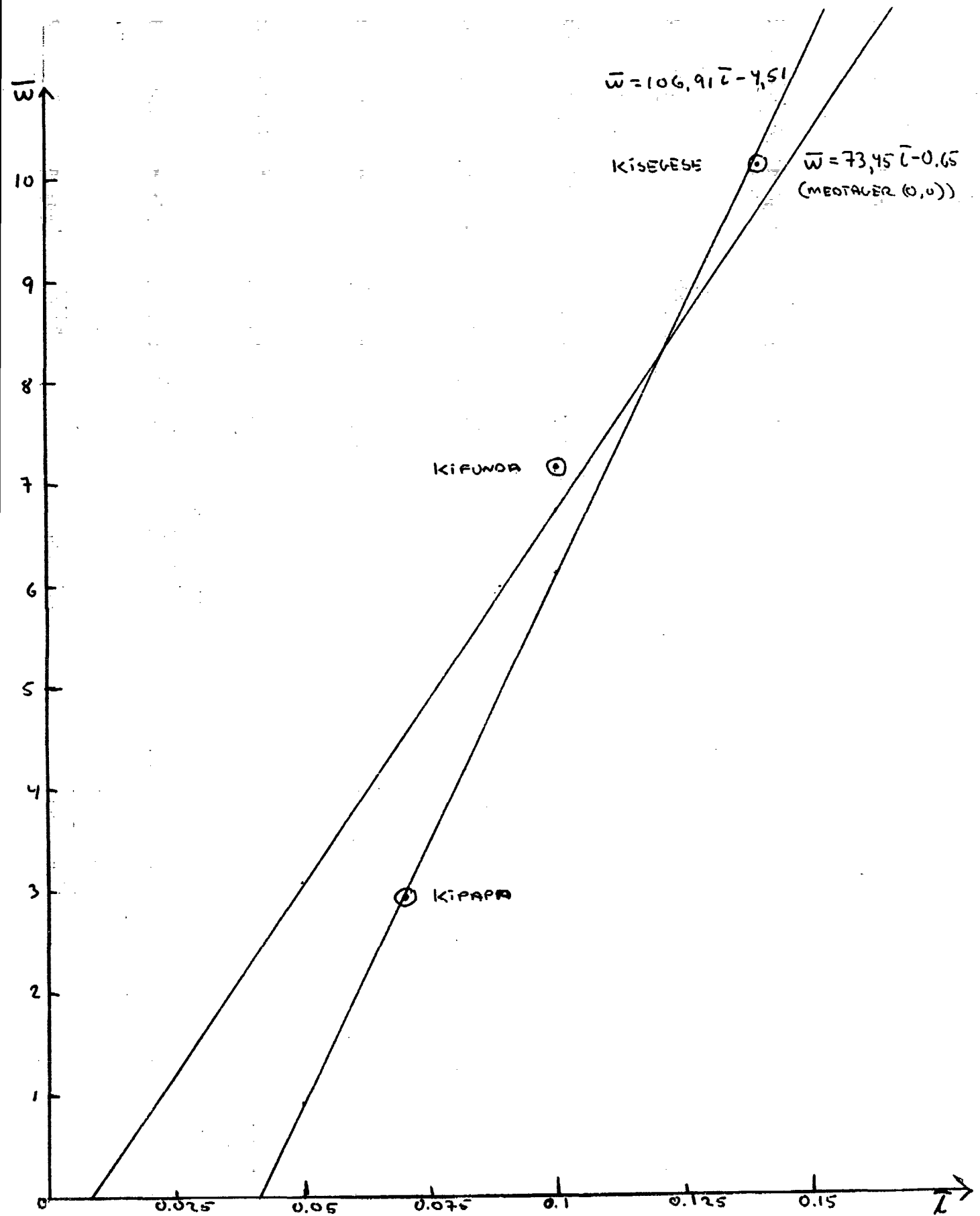
$$C1) \quad \left. \frac{dw}{da} \right|_{a=0} = \lambda_1 \bar{l} \quad \text{idet } w(0)=0.$$

Da  $\bar{l}$  er kendt kan  $\lambda_1$  bestemmes som

$$D) \quad \lambda_1 = \frac{\left. \frac{dw}{da} \right|_{a=0}}{\bar{l}}$$

og  $\sigma_1$  og  $w'$  vil så kunne bestemmes ud fra A og B.

Vi antog, at de målte  $w(a)$ -værdier ville ligge på det stærkt stigende stykke (idet  $w(a)$ -værdierne var så små, at man for-

Figur 6.1:  $\bar{I}/\bar{w}$  diagrammet for Østafrika.



modentlig ikke ville nærme sig en mætning).

Vi brugte derfor disse punkter til at bestemme tangenten i (0,0) ved lineær regression vha. af en lommeregner.

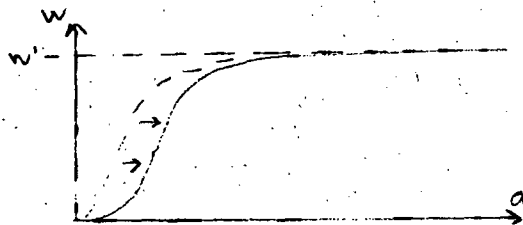
Det gav følgende ligninger:

$$\text{Kisegese: } w = 0.42a - 2.487$$

$$\text{Kipapa: } w = 0.15a - 0.78$$

$$\text{Kifunda: } w = 0.65a - 6.62$$

At vi senere indfører et dæmpningstal for stigningen i de lave aldersklasser, ændrer ikke vores metoder, da vi antager, at der blot vil ske en parallelforskydning i a-aksens retning:



Vi har nu følgende ligninger til bestemmelse af konstanterne:

$$\text{A) } \bar{w} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{\sigma_1 + \mu} \Leftrightarrow \sigma_1 = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{\bar{w}} - \mu$$

$$\text{B) } w' = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{\sigma_1} = \frac{\frac{dw}{da} \big|_{a=0}}{\sigma_1}$$

$$\text{C) } \frac{dw}{da} \big|_{a=0} = \lambda_1 \bar{l} \Leftrightarrow \lambda_1 = \frac{\frac{dw}{da} \big|_{a=0}}{\bar{l}}$$

Dette gav følgende parametre:

Tabel 6.1:  $\sigma_1$ ,  $\lambda_1$  og  $w'$  for Østafrika.

BY	$\frac{1}{\text{gs.ald.}} = \mu$	$\bar{l}$	$\bar{w}$	$\frac{dw}{da}$	$\lambda_1$	$\sigma_1$	$w'$
KISEGESE	$\frac{1}{26.05} = 0.04$	0.14	10.09	0.65	4.6	0.02	32.5
KIFUNDA	$\frac{1}{24.57} = 0.04$	0.1	7.14	0.42	4.2	0.02	21
KIPAPA	$\frac{1}{25.82} = 0.04$	0.07	2.92	0.15	2.14	0.01	15

### 6.2.3. Den analytiske model.

Dietz' (og vores) data viser, at  $w$  stiger mindre i de lave aldersgrupper, hvilket er et udtryk for, mener Dietz, at jo mindre man er, jo mindre er man udsat for infektion. Han antager derfor, at raten for eksponering er proportional med alderen og definerer følgende udtryk for sandsynligheden for eksponering:

$$\text{ssh} = \frac{1}{1 + \exp(-\beta(a-A))} \quad \text{hvor } A=10 \text{ år og } \beta=0.55 \quad 7.16$$

$A$  er den alder hvor 50% eksponering er nået, idet

$$a = A \Rightarrow \text{ssh} = \frac{1}{1+1} = \frac{1}{2}.$$

Hældningen af denne logistiske funktion i  $a=A$  er proportional med  $\beta$ .

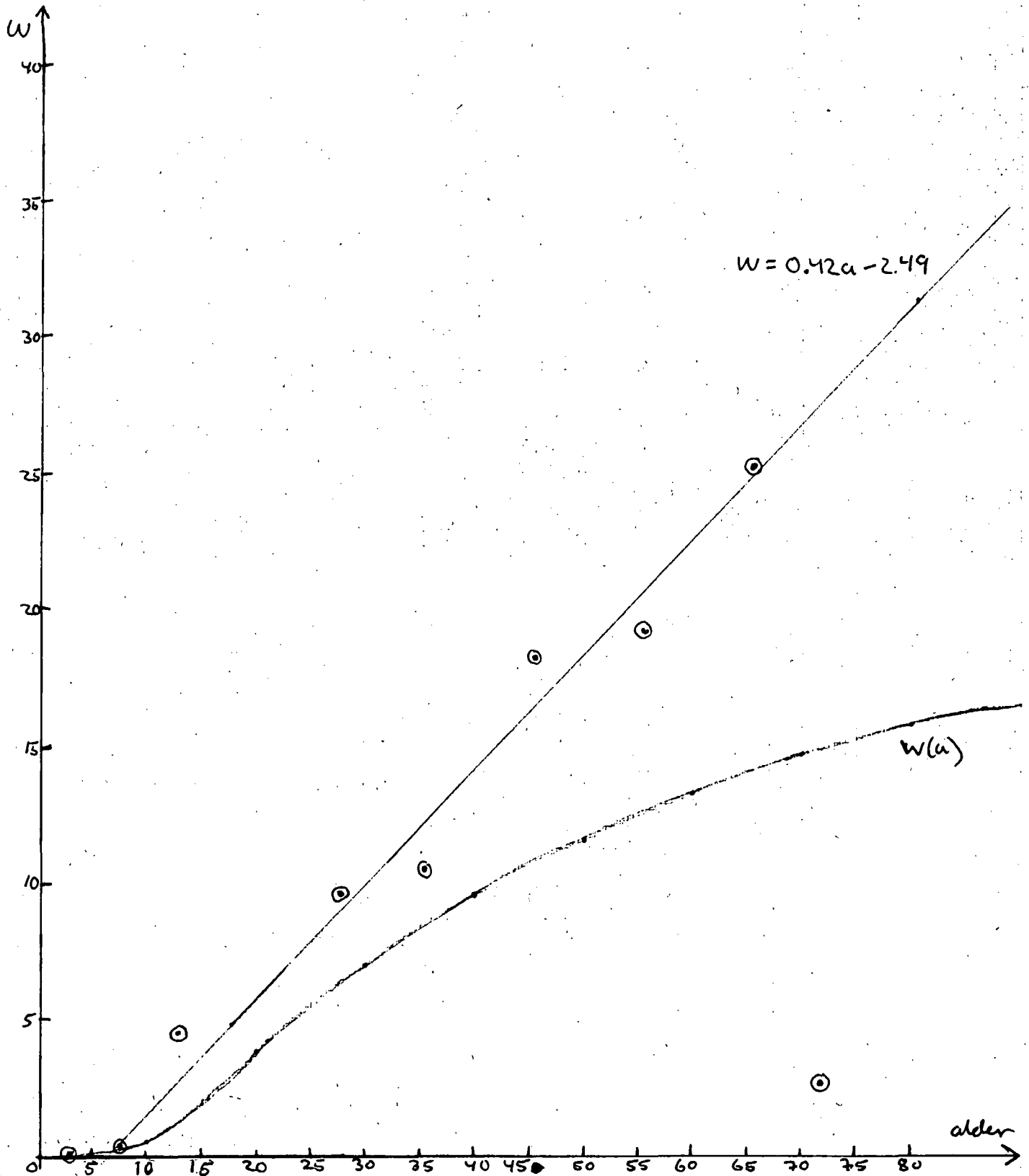
Denne dæmpning i væksten af  $w$ , for små værdier af  $a$ , bygger vi ind i vores model, således at vi får følgende ligning:

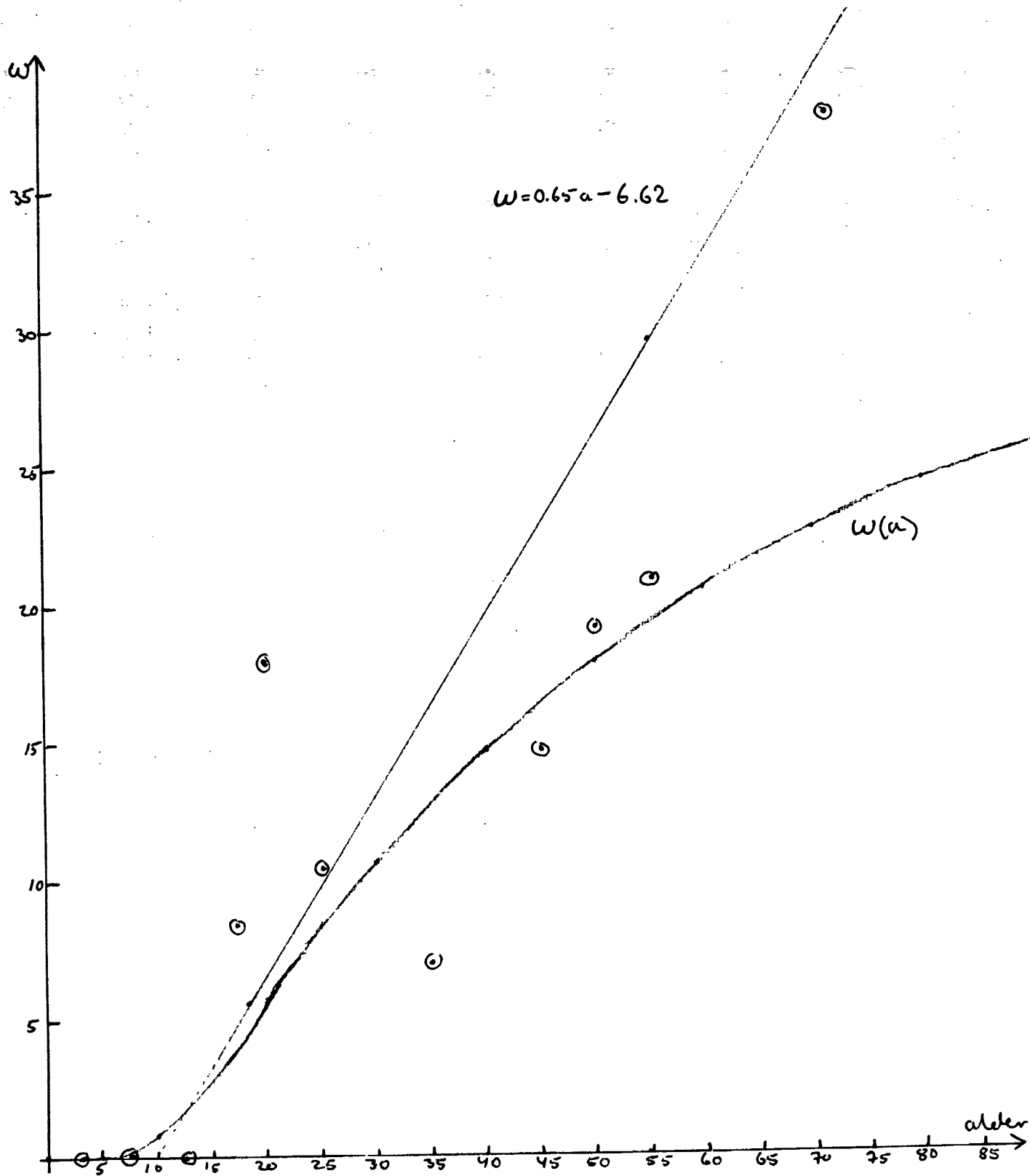
$$\begin{aligned} \text{Ib)} \quad \frac{dw}{da} &= \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \exp(-\beta(a-A))} - \sigma_1 w \\ \Leftrightarrow w(a) &= e^{-\sigma_1 a} \int_0^a e^{\sigma_1 s} \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + \exp(-0,55(s-10))} ds \end{aligned}$$

Ved at indsætte parametrene for de tre landsbyer får vi følgende ligninger:

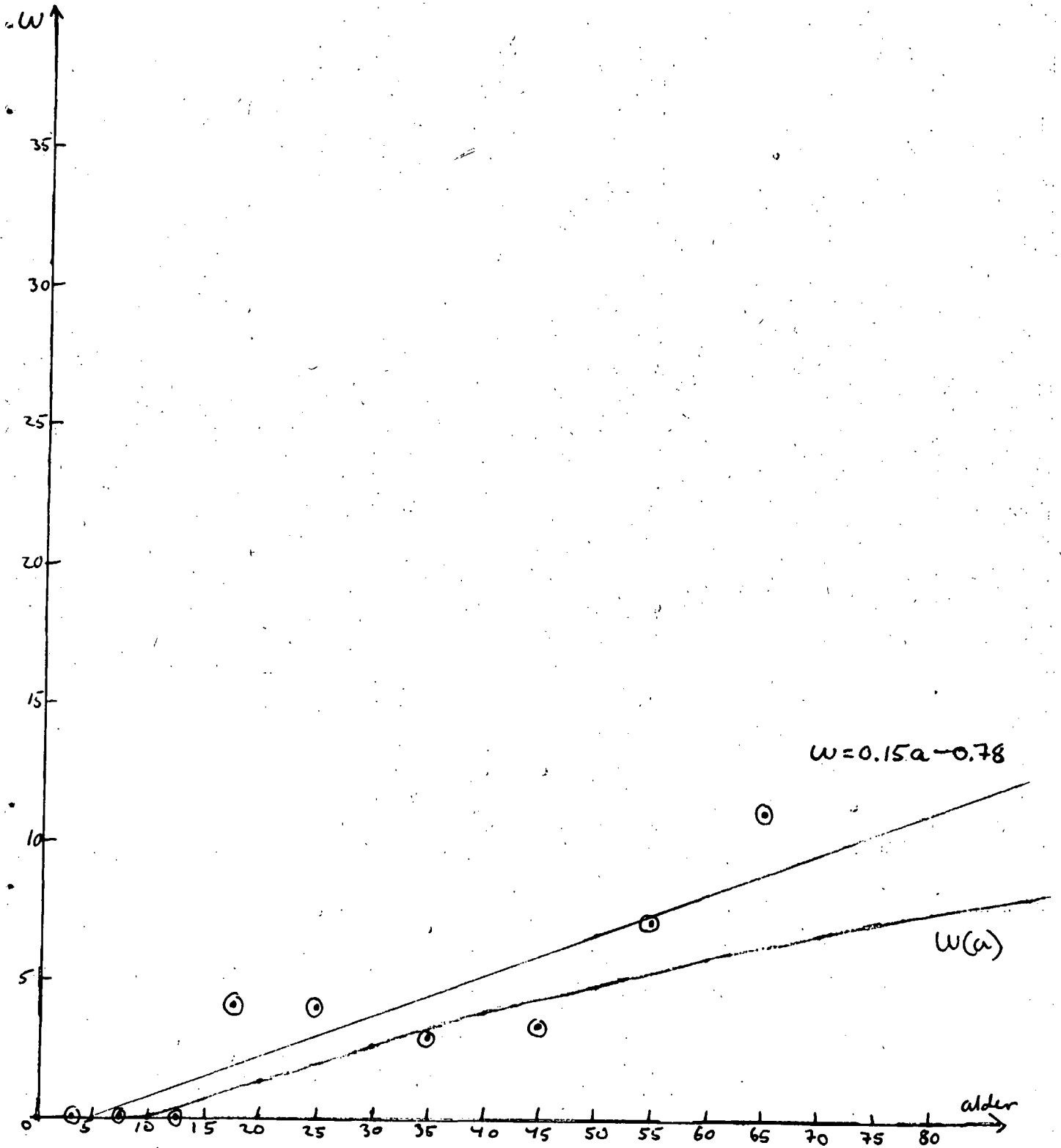
$$\begin{aligned} \text{Kifunda:} \quad w &= 0,42 e^{-0,02a} \int_0^a \frac{e^{0,02s}}{1 + \exp(-0,55(s-10))} ds \\ \text{Kisegese:} \quad w &= 0,65 e^{-0,02a} \int_0^a \frac{e^{0,02s}}{1 + \exp(-0,55(s-10))} ds \\ \text{Kipapa:} \quad w &= 0,15 e^{-0,01a} \int_0^a \frac{e^{0,01s}}{1 + \exp(-0,55(s-10))} ds \end{aligned}$$

Disse funktioner kan nu plottes ind så de kan sammenlignes med de målte værdier (se fig. 6.2 , 6.3 og 6.4 ).

Figur 6.2:  $w(a)$  diagrammet for Kifunda.

Figur 6.3:  $w(a)$  diagrammet for Kisegeese.

Figur 6.4: w(a) diagrammet for Kipapa.



#### 6.2.4. Vurdering af de fremkomne grafer.

De grafer, som tegnes efter den beregnede funktion, passer ikke umiddelbart særligt godt til de observerede data.

Den, der passer bedst er byen Kisegele; her er datagrundlaget 39 kvinder.

Årsagerne til den dårlige approksimation er ikke åbenlyse, men vi mener, at vi kan fremhæve et par muligheder:

- Datagrundlaget er for småt. Med den spredning som der er på disse få observationer, vil det være næsten umuligt at få tilpasset modellen.
- Der er tale om en forsimplet model, som ikke indregner alle de faktorer, som øjensynligt må adskille Øst- og Vestafrika. Herunder hører også at de forsimplelser, vi lavede mht.  $g(\bar{w})$  og  $\alpha$ , ikke var legale, selvom meget tydede på det.
- Der er ikke tale om en ligevægtstilstand. Kisegele, som er den landsby der passer bedst, har været etableret så længe, at man må formode, at der her kan være tale om en ligevægtstilstand. Derimod er det ikke sikkert at nogle af de "nyere" landsbyer ikke stadig er i "udvikling".

#### 6.2.5. Parameterestimation.

Parametrene, som skal bruges i differensligningsmodellen, og som er opremsede i Dietz' tabel 6.5, bestemmes på forskellige måder.

- 1)  $g$ ,  $\phi$ ,  $j$ ,  $\psi$  og  $k$ , som alle har med øjenskader og blindhed at gøre, vælges svarende til Dietz' tal, da parasitbelastningen i Østafrika er så lav, at det ikke er noget problem.  $g=0.04$ ,  $\phi=0.5 \cdot 10^{-9}$ ,  $j=4$ ,  $\psi=0.0001$  og  $k=3$ .
- 2)  $\beta$  og  $A$ , som har betydning for den aldersafhængige eksponering, sættes, som hos Dietz, til  $\beta=0.55$  og  $A=10$ .

- 3)  $f, q$  og  $W$ , som bruges i  $\bar{l}(\bar{w})$ , bestemmes til  $f=0.0136$ ,  $q=1$  og  $W=300$ . De findes ud fra  $\bar{l}/\bar{w}$  diagrammet, hvor  $\bar{w}=73.45\bar{l}$  (for små værdier), og hvor kurvens vendepunkt forudsættes at ligge langt ude (1,300).
- 4)  $\sigma$  bestemmes for alle byer på samme måde som for de enkelte landsbyer ud fra den analytiske model. Endvidere fås også et mål for  $w'$ , den forventede vandrette asymptote for  $w(a)$ , til tiden 0. (se fig. 6.5 ).

$$\bar{w} = 6.32, \bar{l} = 0.095, \mu = 0.04 \text{ og } \left. \frac{dw}{da} \right|_{a=0} = 0.35$$

$$\sigma = \frac{0.35}{6.32} - 0.04 = 0.015, w' = \frac{0.35}{0.015} = 23.3$$

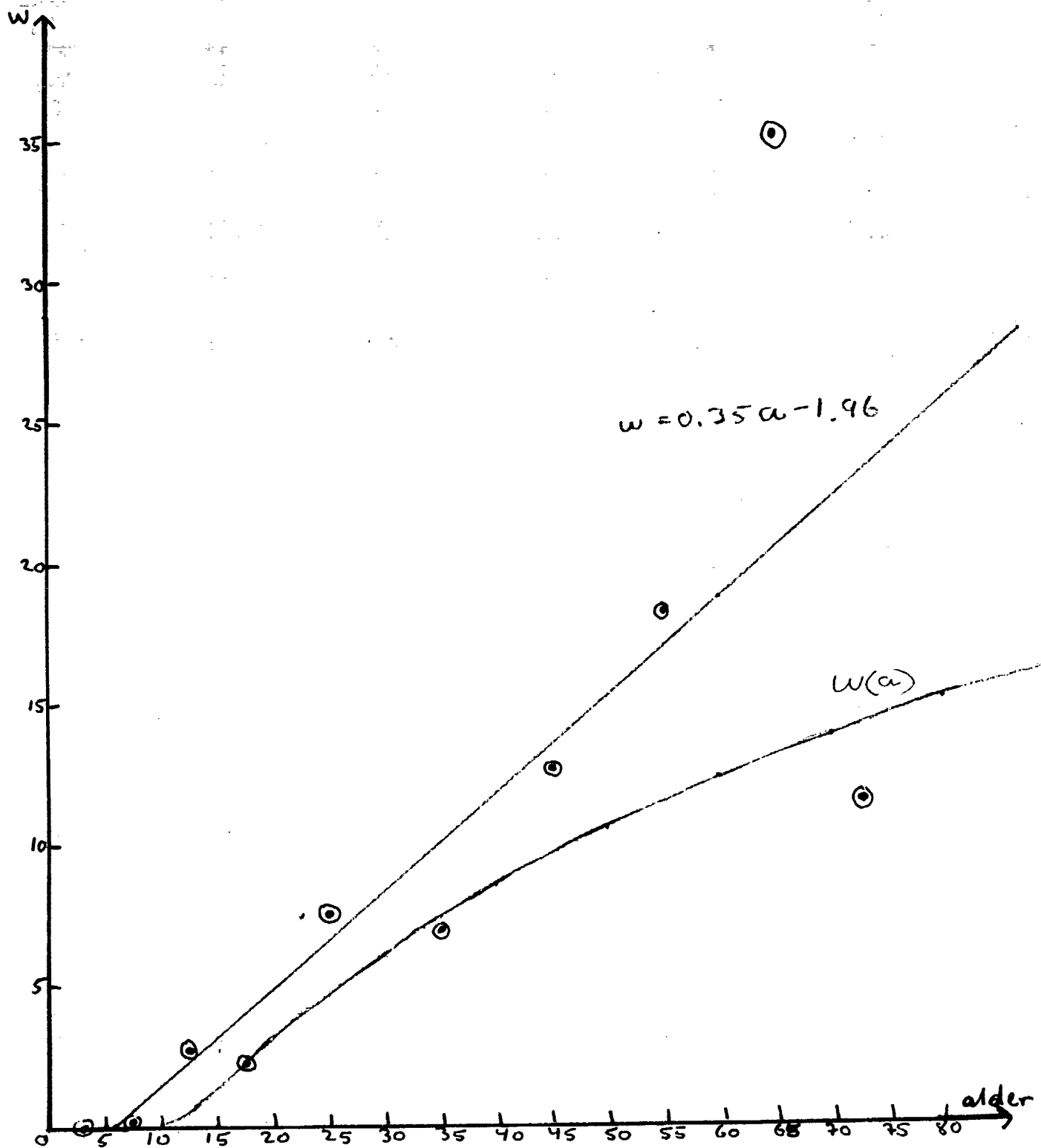
- 5)  $b_0, b_\infty$  og  $\delta$  bestemmes på samme måde som hos Dietz.  $V^*=2500$ ,  $f=0.0136$ ,  $\sigma=0.015$ ,  $\mu=0.04$  og korrektionsfaktoren er 0.69:  
 $b_0=0.00163/0.69 = 0.00235$ .

Pga. de få punkter i ATP/ $\bar{w}$  diagrammet bliver bestemmelsen af  $b_\infty$  umulig. Det vides blot, at den er lille. Det samme gælder for  $\delta$ . I kap. 7.1 beskrives den kalibrering som vi har foretaget af  $b_\infty$  og  $\delta$ . Det gav  $b_\infty = 0.1 \cdot 10^{-7}$  og  $\delta = 243$ .

- 6)  $p$ , forholdet mellem gruppe 1 og 2 (kvinder og mænd), har Dietz apriori sat til 0.5. På grund af migrationen i Østafrika har vi et problem. For at se problemets størrelse er her angivet et aldersopdelt  $p$ .

Tabel 6.2: Andelen af mænd i aldersgrupperne.

Aldersgruppe:	Mænd i %:
1 - 4	50
5 - 9	47
10 - 14	56
15 - 19	51
20 - 29	22
30 - 39	51
40 - 49	44
50 - 59	48
60 - 69	65
70 +	71

Figur 6.5:  $w(a)$  diagrammet for hele området (Østafrika).



De eneste aldersgrupper, der afviger væsentligt fra  $p=0.5$ , er aldersgruppen 20-29 år og de to ældste grupper. For de ældste gruppers vedkommende kan tallene være udtryk for nogle tilfældigheder, da der ikke er særligt mange i disse grupper. For de 20-29 årige er det migrationen, der slår igennem.

Modellen køres for Østafrika med et aldersopdelt  $p$ ,  $p=0.5$  bortset fra de 20-29 årige hvor  $p=0.2$ .

- 7)  $r$ , eksponeringsforholdet, fastsættes hos Dietz til 0.2 = lav eksponeringsrate/høj eksponeringsrate, og mændene regnes for at være 5 gange mere udsat end kvinderne. Hvordan Dietz kommer frem til denne størrelse, er der ikke redegjort for. Han gør det nok ud fra sin tabel 7.4, der viser mikrofilariabelastningen fordelt på mænd og kvinder og på alder. Men hvorledes han kommer fra denne tabel til 0.2, fortaber sig i tågerne. Hvis vi skal lave en vurdering af eksponeringsraten på baggrund af mikrofilariabelastningen, kommer migrationen igen på tværs. Mændenes belastning i de højere aldersgrupper er ikke så stor, hvis mange af mændene har været væk i en længere periode. Vi har derfor valgt at sammenligne belastningen pr. mand og pr. kvinde for alle under 40 år. 40 år er valgt, idet det normale migrationsmønster er, at mange mænd er væk, mens de er i tyverne og begyndelsen af trediverne. Det indsamlede materiale omhandler kun personer, der har boet i områderne i mindst 5 år, så mænd, der er vendt hjem, skal være under 35 år for at komme med i vores sammenligning. Vi regner med, at de er forholdsvis få. (Se Tabel 6.3).
- Billedet af  $r$  er ikke særligt entydigt. Fra 5 - 14 år er pigerne mest belastede, mens mændene er det fra 15 - 39, mest i den ældste gruppe.

Hvis man summerer over aldersgrupperne, se det således ud:

mænd: 5.70  $\bar{w}$ /mand, kvinder: 3.43  $\bar{w}$ /kvinde,  $r=0.6$  .

Tabel 6.3:

Alders- og kønsopdelt gennemsnitlig mikrofilarie-belastning pr. mg. hud for hele området.

	$\bar{w}$ pr. kvinde	$\bar{w}$ pr. mand	$\bar{w}$ pr. mand+kvinde	r
1 - 4	0	0,08	0,04	-
5 - 9	0,26	0,16	0,21	(1,61)
10 - 14	2,79	2,52	2,63	(1,11)
15 - 19	2,20	3,75	2,99	0,59
20 - 29	7,46	9,83	8,00	0,75
30 - 39	7,28	20,87	14,28	0,35

- 8) Aldersfordelingen  $N(a)$  vælges tilsvarende den i OCP brugte, da afvigelsen fra vores landsbyer er små.
- 9) ABR og ATP til tiden  $t=0$  vælges som dem fra den hårdest ramte landsby, Kifunda: ABR=23800 og ATP=2490.

### 6.3. Forskelle mellem Vest- og Østafrika.

Det forhold, der umiddelbart springer i øjnene når man sammenligner parameterestimationen i Øst- og Vestafrika, er, at parasitbelastningen i myg ( $\bar{l}$ ) gennemsnitlig er ca. dobbelt så stor i Østafrika, som i Vestafrika, mens den tilsvarende parasitbelastning i mennesker ( $\bar{w}$ ) kun er ca. 1/6 af den Vestafrikanske.

Rummer modellen nogle forklaringsmuligheder på dette fænomen? Ud fra ligning I

$$\frac{\partial w}{\partial a} + \frac{\partial w}{\partial \tau} = \frac{\lambda_1 \bar{l}}{1 + f_1(\lambda_1, \tau)} - \sigma_1 w (1 + g_1(w))$$

der beskriver ændringer i parasitbelastningen i mennesker, må vi antage, at den lave  $\bar{w}$  og den høje  $\bar{l}$  værdi kan skyldes;

- a) lille kontaktrate ( $\lambda_1 = \text{ABR} \cdot b_1$ )  
 b) stor dødsrate for parasitter i mennesker ( $\sigma_1$ )

- c) stor tæthedafhængig regulering af parasitinputtet ( $f_1$ ) eller  
 d) ringe forøgelse af menneskers dødsrate som følge af stor parasitbelastning ( $g_1$ ).

Den sidste mulighed kan vi med det samme forkaste, da  $g_1$  er lig med 0 i både Øst- og Vestafrika og derfor ikke kan forklare nogen forskel.

Vore data fra Tanzania (se kap.V) viser ikke nogen klar tendens til, at der sker en mætning af parasitbelastningen for store værdier af  $\lambda_1 \bar{I}$ . Det er derfor ikke sandsynligt, at en tæthedafhængig regulering af parasittilførslen i mennesker kan give en forklaring på den lave  $\bar{w}$  værdi.

En høj dødsrate for parasitter i mennesker ville være en plausibel forklaring på den østafrikanske situation. Ved indsættelse af vore data i modellen viser det sig imidlertid (se kap. 6.2.2) at dødsraten i Østafrika -stik mod hvad man skulle forvente - kun er 1/4 af dødsraten i Vestafrika.

Tilbage står som eneste forklaringsmulighed, at parasitindførslen  $\lambda_1 \bar{I} = ATP * b_1$  er meget lille. Da ATP niveauet generelt er højere i Østafrika, kan forklaringen kun ligge i en meget lille  $b_1$  værdi, dvs. en meget lille sandsynlighed for, at en infektiv larve ( $l_3$ -er), der forlader myggenes munddele, bliver voksen.

Her følger en beregning af  $b_1$  for de 3 landsbyer:

$$ATP = \frac{\lambda_1 \bar{I}}{b_1} \quad \Leftrightarrow \quad b_1 = \frac{\lambda_1 \bar{I}}{ATP}$$

Tabel 6.4: Beregningen af  $b_1$ .

BY	ATP	$\lambda_1$	$\bar{I}$	$b_1$
KISEGESE	1020	4.6	0.14	0.00063
KIFUNDA	2490	4.2	0.10	0.00017
KIPAPA	420	2.14	0.07	0.000356

Ud fra modellen kan vi altså konkludere, at de østafrikan-  
ske mennesker er meget dårlige parasitværter/modtagere,  
mens myggene er meget gode parasitværter. Denne konklusion  
ville man formodentlig have draget blot ved at se på de to  
sæt data uden modellens hjælp.

Modellen fortæller ikke noget om, hvilke elementer det er,  
der gør mennesker til dårlige værter, da indholdet i  $b_1$   
ikke er specificeret. Som mulige elementer i  $b_1$  nævner Dietz  
hudfortykkelser, der gør det vanskeligt for  $l_3$ -erne at  
trænge ind, eller immunreaktioner hos mennesket, der for-  
hindrer  $l_3$ -erne i at blive voksne.

Mht. den overraskende lille dødsrate i Østafrika kan den  
fortolkes på flere måder:

- 1) Hvis modellen (og vores brug af den i beregningen af  
 $\sigma_1$ ) er korrekt, giver modellen her en meget interessant  
oplysning og et væsentligt bidrag til udforskningen af  
sygdommen - netop fordi det er et kontraintuitivt resul-  
tat.
- 2) Resultatet kan tolkes som et udtryk for, at modellen  
faktisk ikke giver en tilfredsstillende beskrivelse af  
den tanzanianske virkelighed.

#### 6.4. Vurdering af parameterestimationen.

Et væsentligt problem er de parametre hvis estimering enten  
ikke kan findes eller hvor der kun er tale om en nødtørftig  
beskrivelse hos Dietz. Når parameterestimationen ikke for-  
klares bedre, end det sker i Dietz' artikel, kræver det et  
urimeligt stort arbejde at forstå parametrenes værdier.  
Betty Kirkwood (se appendix 5) kritiserer også Dietz for  
dette og drager flere af hans parametre i tvivl pga. dette.  
Den manglende redegørelse for parametrenes værdi gør det  
også svært at benytte modellen på andre områder end Vest-  
afrika. I vores eget arbejde har vi måtte beholde en række  
af Dietz' tal ( $\phi, \psi, j$  og  $k$ ) og gætte os til hvad andre stod

for (W og q). I nogle tilfælde bliver estimationen af de parametre så åben, at mange forskellige værdier kan vælges med lige god ret.

Det er vanskeligt at afgøre hvilken af de to tolkninger fra forrige afsnit, der er korrekt, pga. modellens ad hoc-karakter, det spinkle datamateriale og usikkerheden med hensyn til parameterestimeringen.

Tabel 6.5. Parametre: betydning og symboler.

Parametrenes betydning	Symbol
Del af befolkningen udsat for lav eksposition	p
Forholdet: $\frac{\text{lav ekspositionsgrad}}{\text{høj ekspositionsgrad}}$	r
Sandsynligheden $c(\lambda)$ for, at en infektiv larve bliver voksen for $\lambda=0$	$b_0$
Sandsynligheden $c(\infty)$	$b_\infty$
ATP for hvilken $c(\lambda) = \frac{b_0 + b_\infty}{2}$	$\delta$
Parametre for den logistiske funktion, der beskriver ekspositionsgradens afhængighed af alderen.	A P
Dødsraten for orme i den overlevende vært	$d_0$
Blinde individers differentielle dødsrate	$d_1$
Parametre, der beskriver raten, hvormed øjenlæsioner fremkommer	$g_1$ $g_2$
Parametre, der beskriver raten, hvormed man bliver blind som følge af øjenlæsioner	$r_1$ $r_2$
Parametre, der beskriver det gennemsnitlige antal infektive larver pr. myg som funktion af ormebelastningen	$f_1$ $f_2$ W

## KAPITEL 7.

### SIMULERING

I dette afsnit rekonstruerer vi Dietz' modelsimulationer over udviklingen i Vestafrika. Formålet hermed er, at konstruere et edb-program, der også kan bruges til at simulere udviklingen i Østafrika, og som samtidig kan efterprøve Dietz' model med hensyn til følsomhed overfor ændringer i forskellige parameterverdier.

Først behandles modellen og Vestafrika, dernæst modellen og Østafrika.

#### 7.1 Simulering af model på Vest

Opbygningen af edb-programmet er der gjort nærmere rede for i appendiks 1. Programmets "hovedmotor" er Dietz' 6 differensligninger (se kapitel 4.5). Begyndelsestilstanden er også udregnet som Dietz angiver, og de anvendte parametre er der gjort rede for i forrige kapitel. Endelig indeholder programmet en "grafik" del, der udtegner kurven  $\bar{w}$  (den gennemsnitlige mikrofilarietæthed pr. mg. hud midlet over alder) afhængig af tiden og fladerne  $w$  (den gennemsnitlige mikrofilarietæthed pr. mg. hud) afhængig af alder ( $a$ ) og tiden ( $t$ ) samt  $E$  (hyppighed af øjenlæsioner) afhængig af  $a$  og  $t$ .

Sammenligner vi resultaterne af vores kørsel med Dietz' ser de ud til at stemme overens. Årsagen til, at vi ikke endeligt kan afgøre, at de er ens, er at Dietz' resultater kun foreligger som kurver og flader og ikke som tal.

På fig. 7.1 vises den gennemsnitlige mikrofilarietæthed ( $\bar{w}$ ) som funktion af tiden. Dietz har valgt, at angive  $\bar{w}$  på en logaritmisk skala. Herved kontrolleres, at faldet - hvor myggene er udryddet og dermed inputtet til syg-

dommen er lig nul - er eksponentielt. Vores angivelse er på en almindelig skala, idet det hermed lettere ses, hvor meget kontrolstrategierne sænker sygdomsniveauet. Trans-formeres vores skala til en logaritmisk, bliver kurverne identiske.

Dietz simulerer udviklingen som følge af tre forskellige kontrolstrategier:

- I. 100% vektorkontrol i 9 år, der starter i år 2. Derefter er vektorhyppigheden på sit normale niveau.
- II. 100% vektorkontrol i 20 år, der starter i år 2. Derefter er vektorhyppigheden på sit normale niveau.
- III. Reduktion af ABR fra ca. 21000 til 2000 i år 2 og en fastholdelse af dette niveau i 29 år.

På figur 7.2 - 7.7 vises resultatet af disse tre kontrolstrategier på sygdommens udvikling målt ved  $w$  (mikrofilarietæthed) og  $E$  (øjelæsioner). På figurerne sammenlignes Dietz' resultater med vores rekonstruktioner, og overensstemmelsen er også her god, hvis man abstraherer fra de forskellige målestoksforhold.



Dietz simulerer udviklingen som følge af tre forskellige kontrolstrategier:

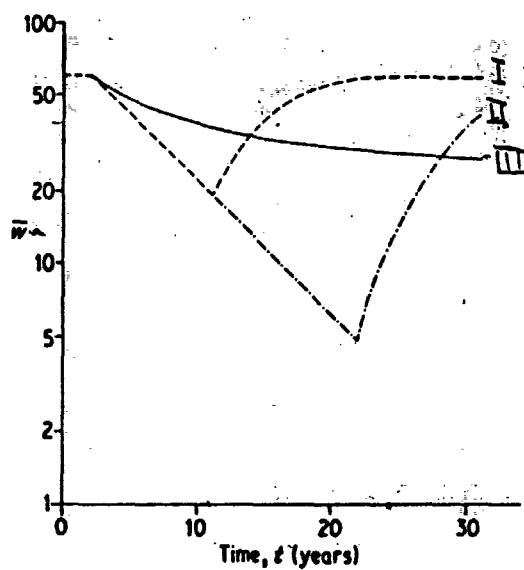
- I. 100% vektorkontrol i 9 år, der starter i år 2. Derefter er vektorhyppigheden på sit normale niveau.
- II. 100% vektorkontrol i 20 år, der starter i år 2. Derefter er vektorhyppigheden på sit normale niveau.
- III. Reduktion af ABR fra ca. 21000 til 2000 i år 2 og en fastholdelse af dette niveau i 29 år.

På figur 7.2 - 7.7 vises resultatet af disse tre kontrolstrategier på sygdommens udvikling målt ved  $w$  (mikrofilarietæthed) og  $E$  (øjelæsioner). På figurerne sammenlignes Dietz' resultater med vores rekonstruktioner, og overensstemmelsen er også her god, hvis man abstraherer fra de forskellige målestoksforhold.

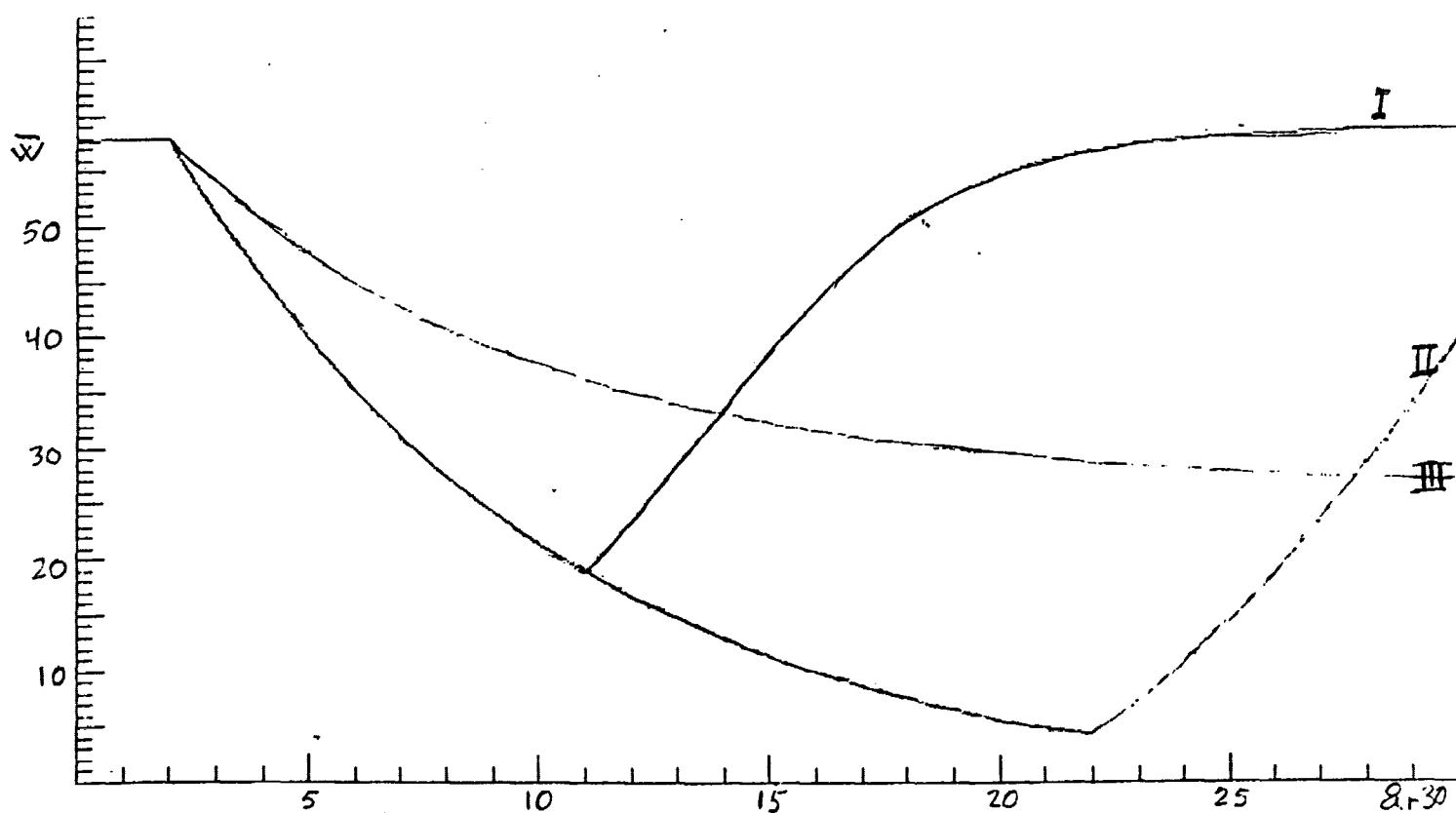
FIGUR 7.1

Den gennemsnitlige mikrofilarietæthed ( $\bar{w}$ ) som funktion af tiden, ved kontrolstrategi I, II og III.

Dietz' fig. 7.10:



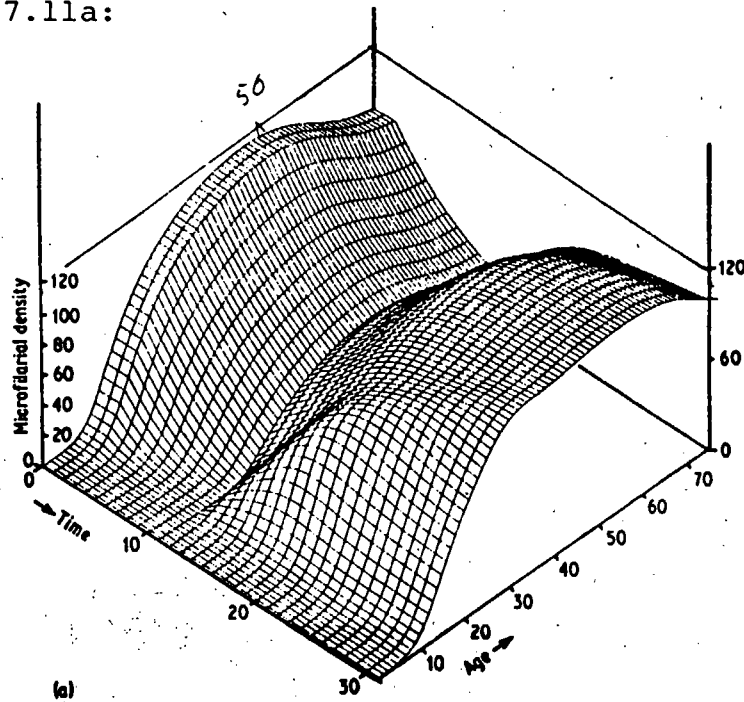
Reproduktion af Dietz' simulering:



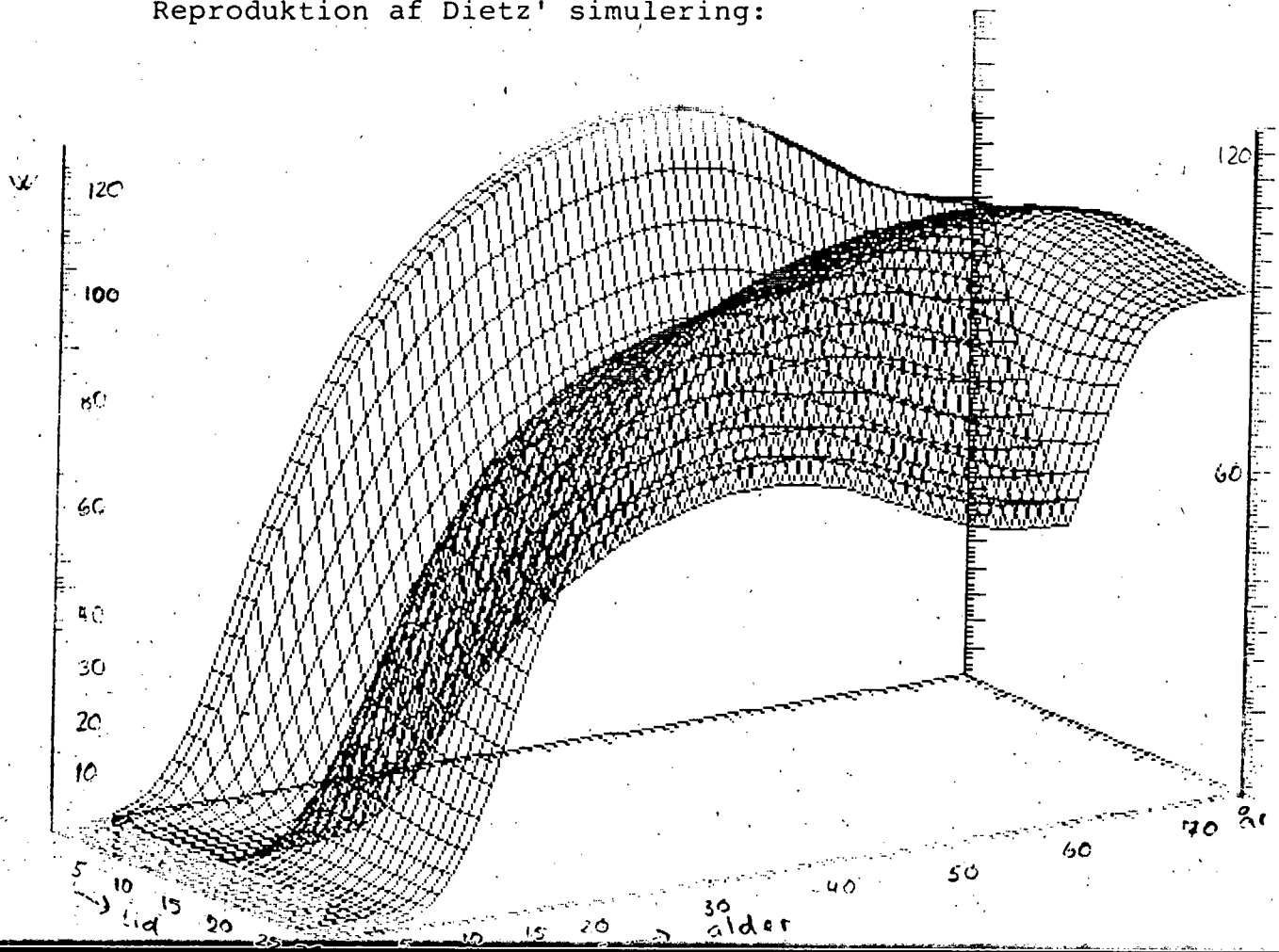
FIGUR 7.2

Mikrofilarietæthed ( $w$ ) afhængig af alder og tid. Kontrolstrategi I.

Dietz' fig. 7.11a:



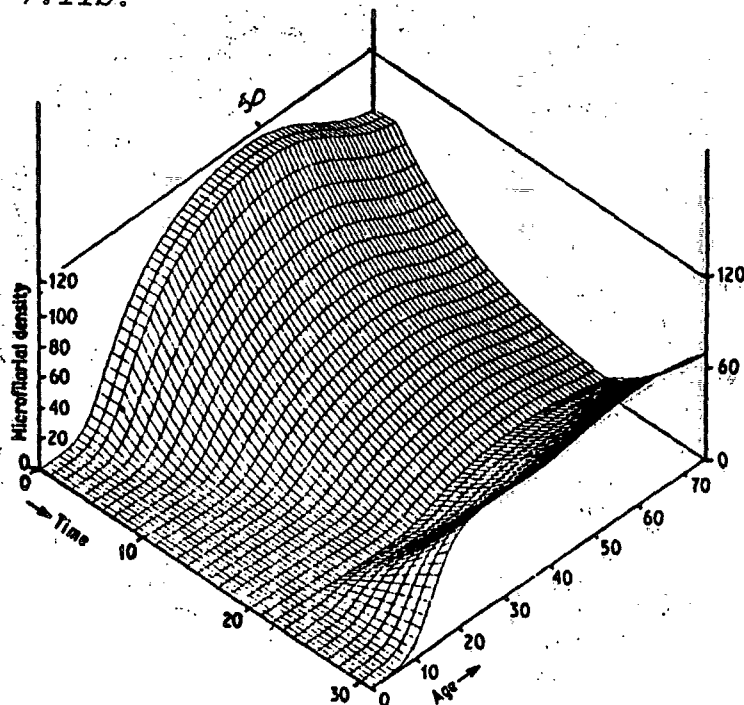
Reproduktion af Dietz' simulering:



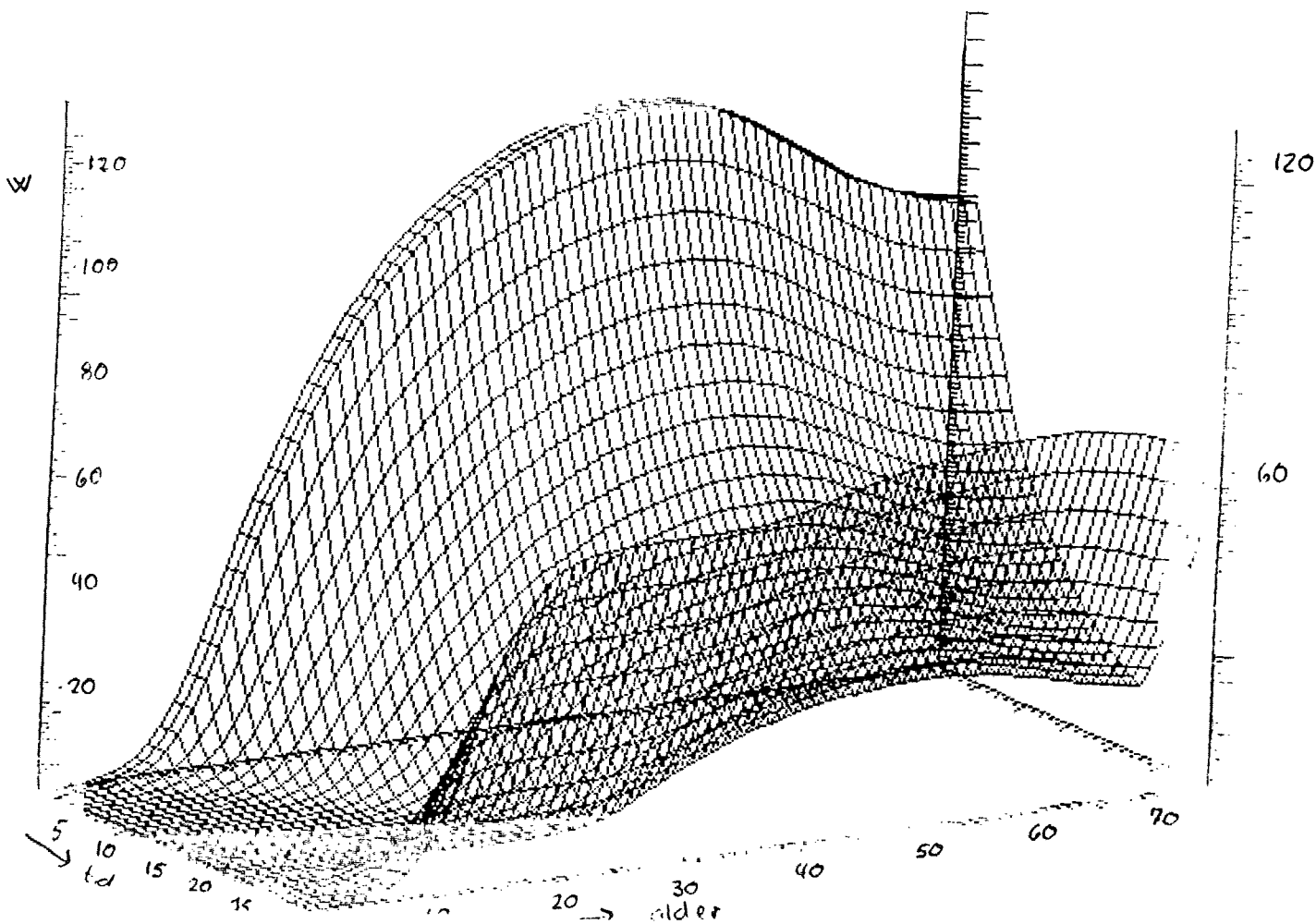
FIGUR 7.3.

Mikrofilarietæthed ( $w$ ) afhængig af alder og tid. Kontrolstrategi II.

Dietz' fig. 7.11b:



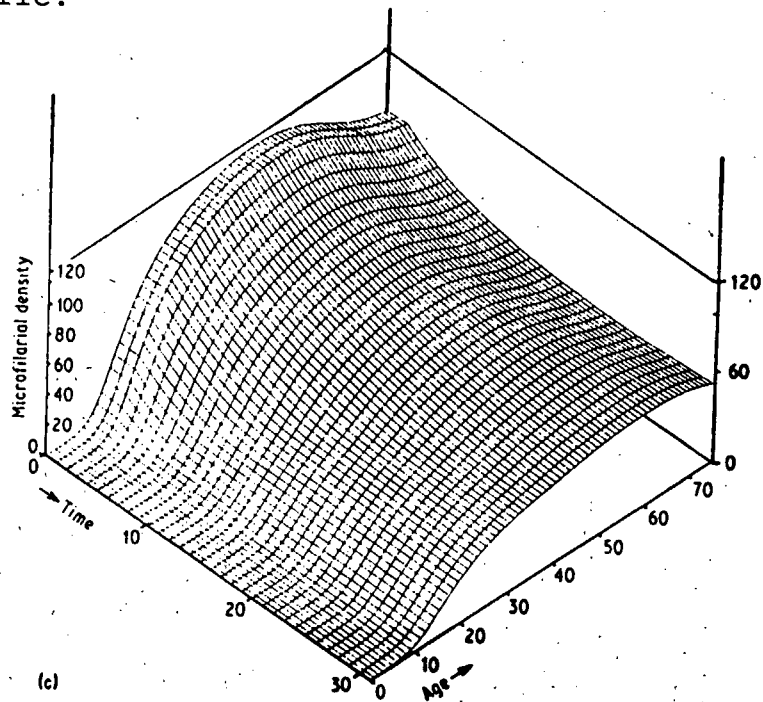
Reproduktion af Dietz simulering:



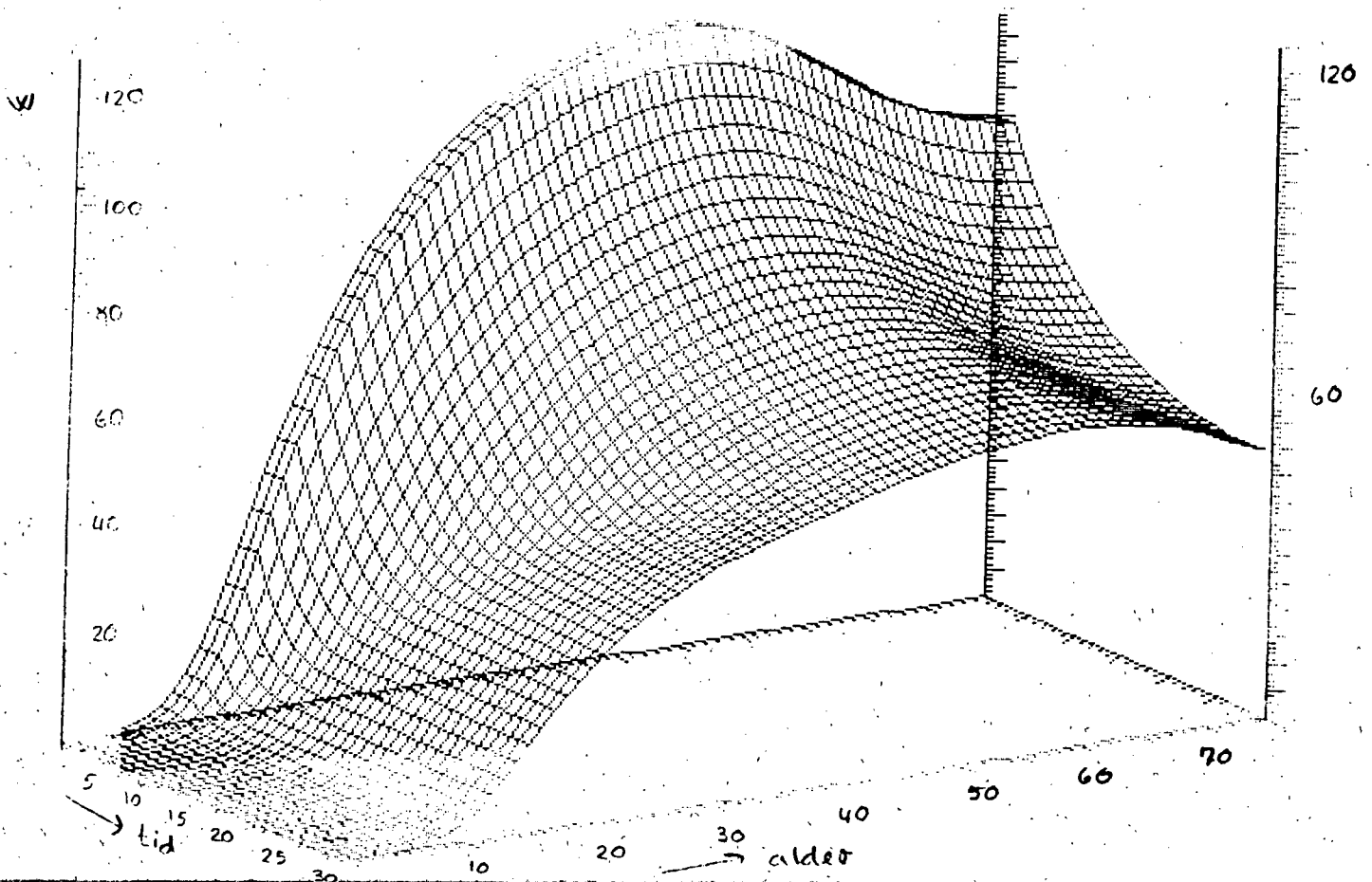
FIGUR 7.4.

Mikrofilarietæthed ( $w$ ) afhængig af alder og tid. Kontrolstrategi III.

Dietz' fig. 7.11c:



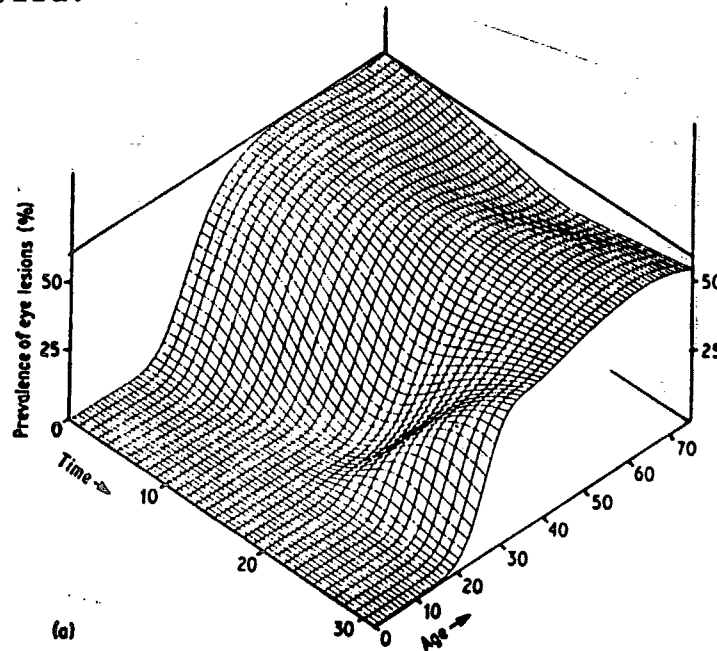
Reproduktion af Dietz' simulering:



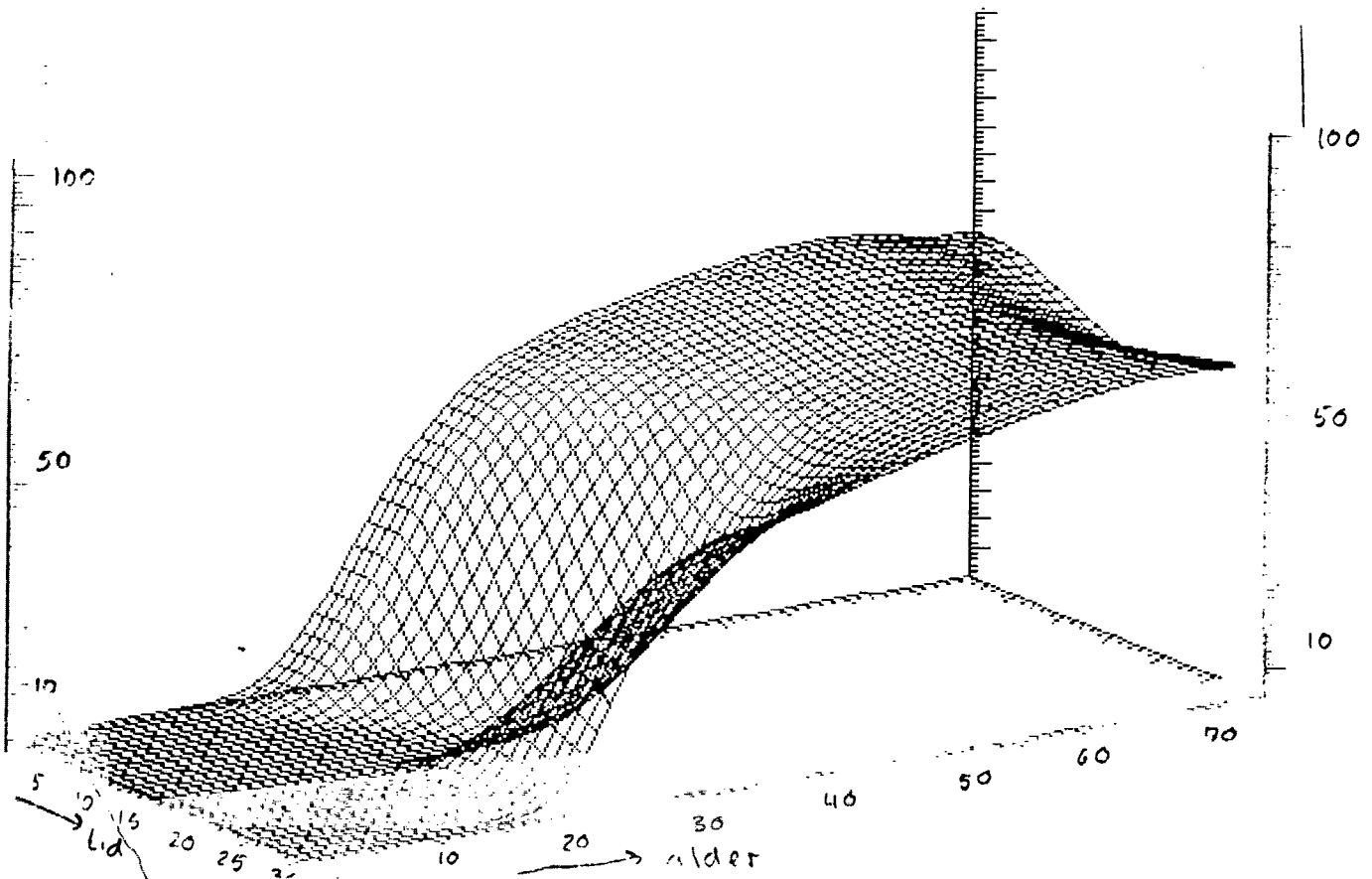
FIGUR 7.5.

Hyppeghed af øje-læsioner (E) afhængig af alder og tid.  
Kontrolstrategi I

Dietz' fig. 7.12a:



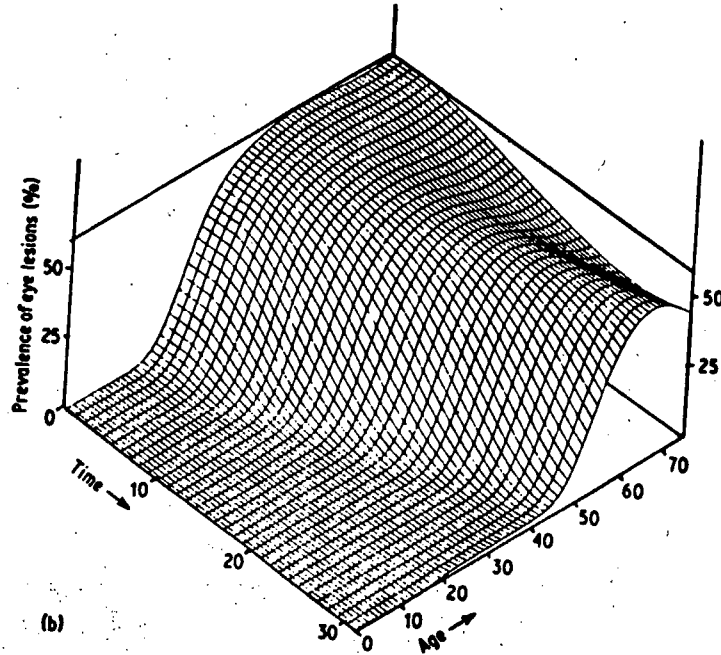
Reproduktion af Dietz' simulering:



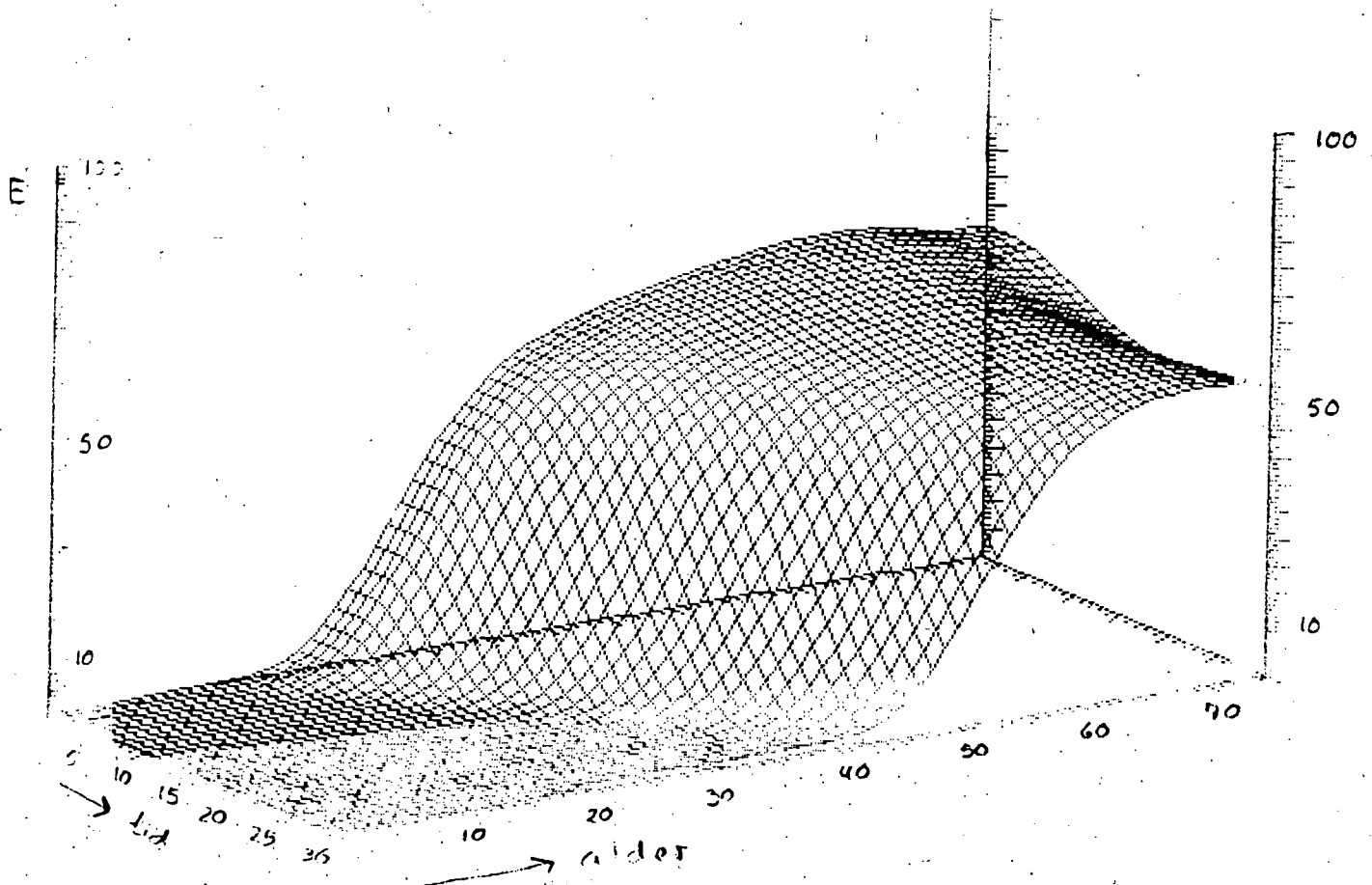
FIGUR 7.6.

Hypighed af øje-læsioner (E) afhængig af alder og tid.  
Kontrolstrategi II.

Dietz' fig. 7.12b:



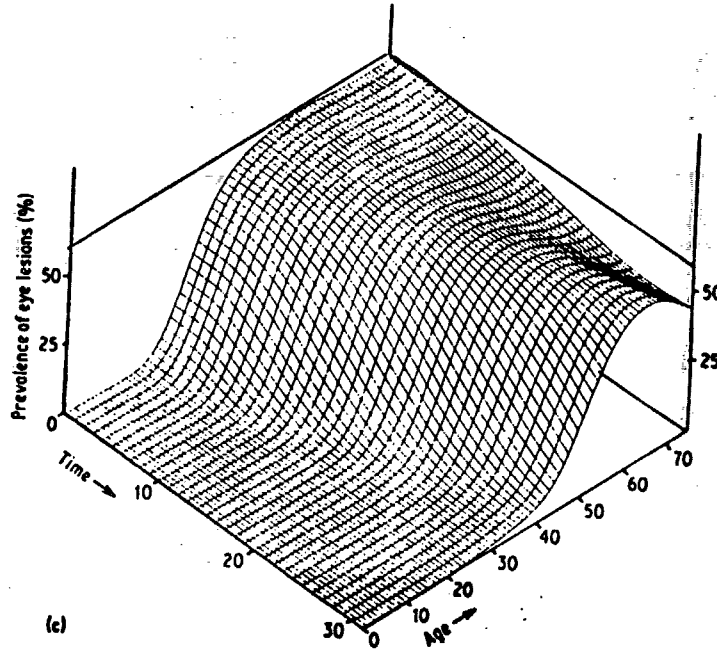
Reproduktion af Dietz' simulering:



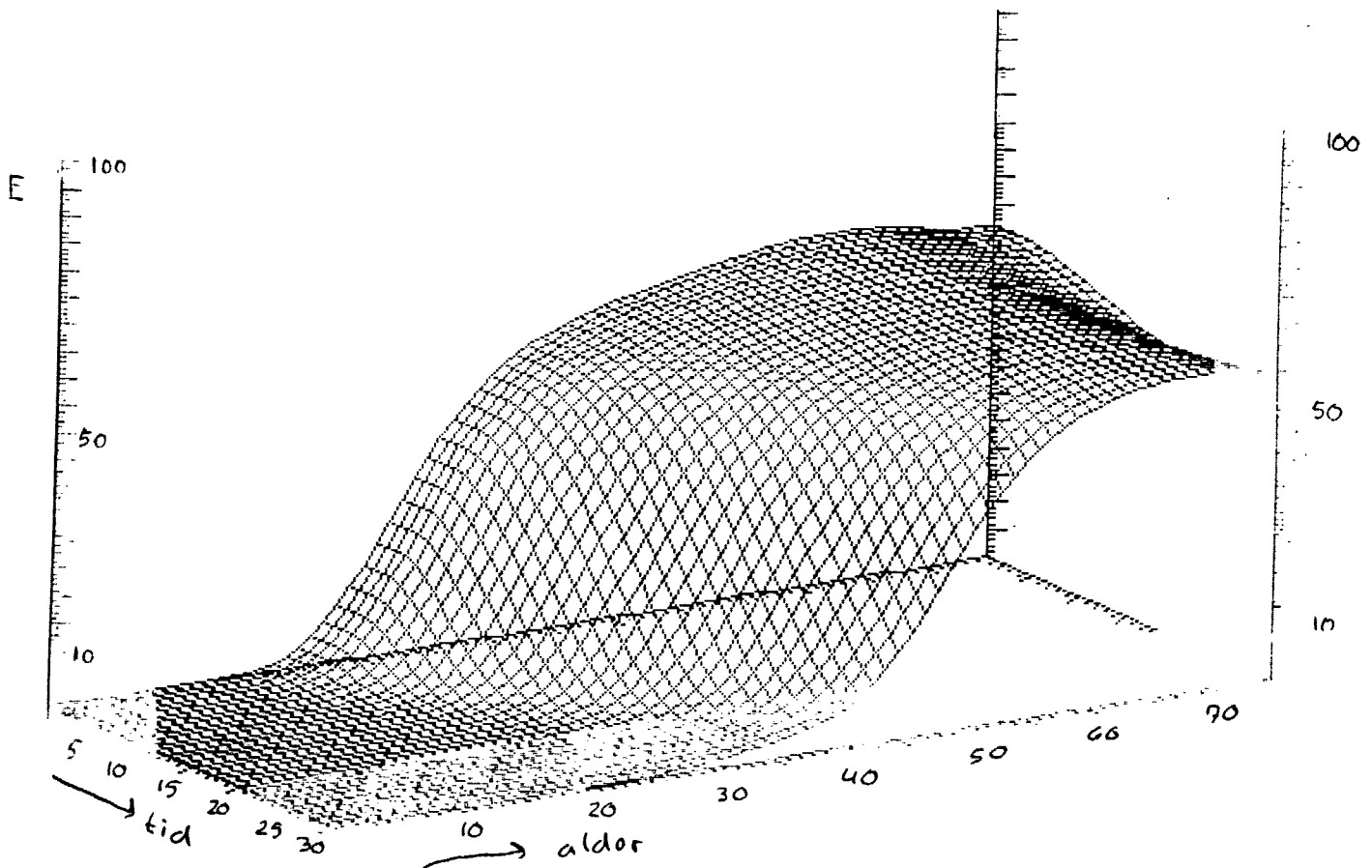
FIGUR 7.7.

Hyppighed af øje-læsioner (E) afhængig af alder og tid.  
Kontrolstrategi III.

Dietz' fig. 7.12c:



Reproduktion af Dietz' simulering:





Ligevægt.

Forudsætningen for Dietz' model er, at den virkelighed, den beskriver, er en ligevægtssituation. Dvs. at modellens begyndelsestilstand skal repræsentere en ligevægtstilstand. Vi har kontrolleret dette, ved at lade modellen forudsige udviklingen i 30 år uden indgreb af nogen art, og med den samme ABR værdi i alle årene. Resultatet bliver smukt, idet  $\bar{w}$  belastningen ligger omkring de 58 mikrofilarien pr.mg. hud i alle 30 år (fig. 7.8).

Vi ville også gerne kontrollere, om den begyndelsestilstand modellen udregner ( $w(a,0)$ ) stemmer overens med den faktiske tilstand i befolkningen. Dietz angiver imidlertid ikke den faktiske  $w$ -belastning fordelt på alder for hele området. Han oplyser kun tallene for to byer i Kamerun (Dietz' tabel 7.4).

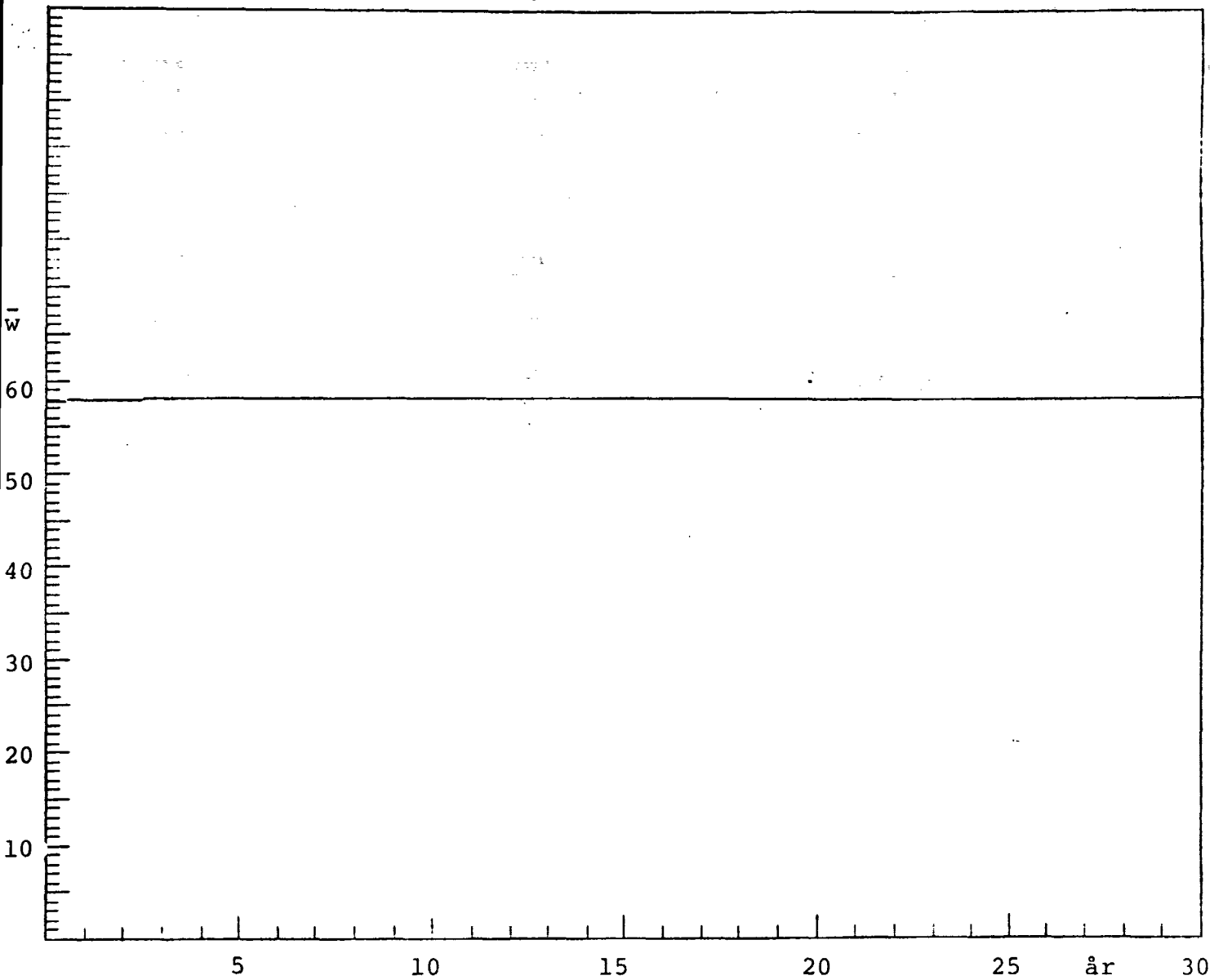
Bruges modellen på den ene (Mayo Galké) med de samme parameterværdier, som er gældende for hele området, bortset fra ABR og ATP værdien, der er opgivet for de enkelte landsbyer (Dietz' tabel 7.3), ser modellen således ud i forhold til de faktiske tal (fig. 7.9).

Vi ser, at modellen rimelig godt beskriver den faktiske tilstand. Det er umuligt at afgøre, i hvor stor udstrækning der er tale om statistiske tilfældigheder, da Dietz ikke angiver, hvor mange personer de enkelte alderskategorier indeholder eller hvor mange personer landsbyen omfatter.

Vi ved heller ikke om overensstemmelsen mellem alle landsbyerne slået sammen og modellens begyndelsestilstand er lige så god. Man kan kun undre sig over, hvorfor Dietz ikke har medtaget tallene fra hele området.

FIGUR 7.8.

Den gennemsnitlige mikrofilariebelastning ( $\bar{w}$ ) afhængig af tiden ved en uændret ABR=21000 i 30 år.



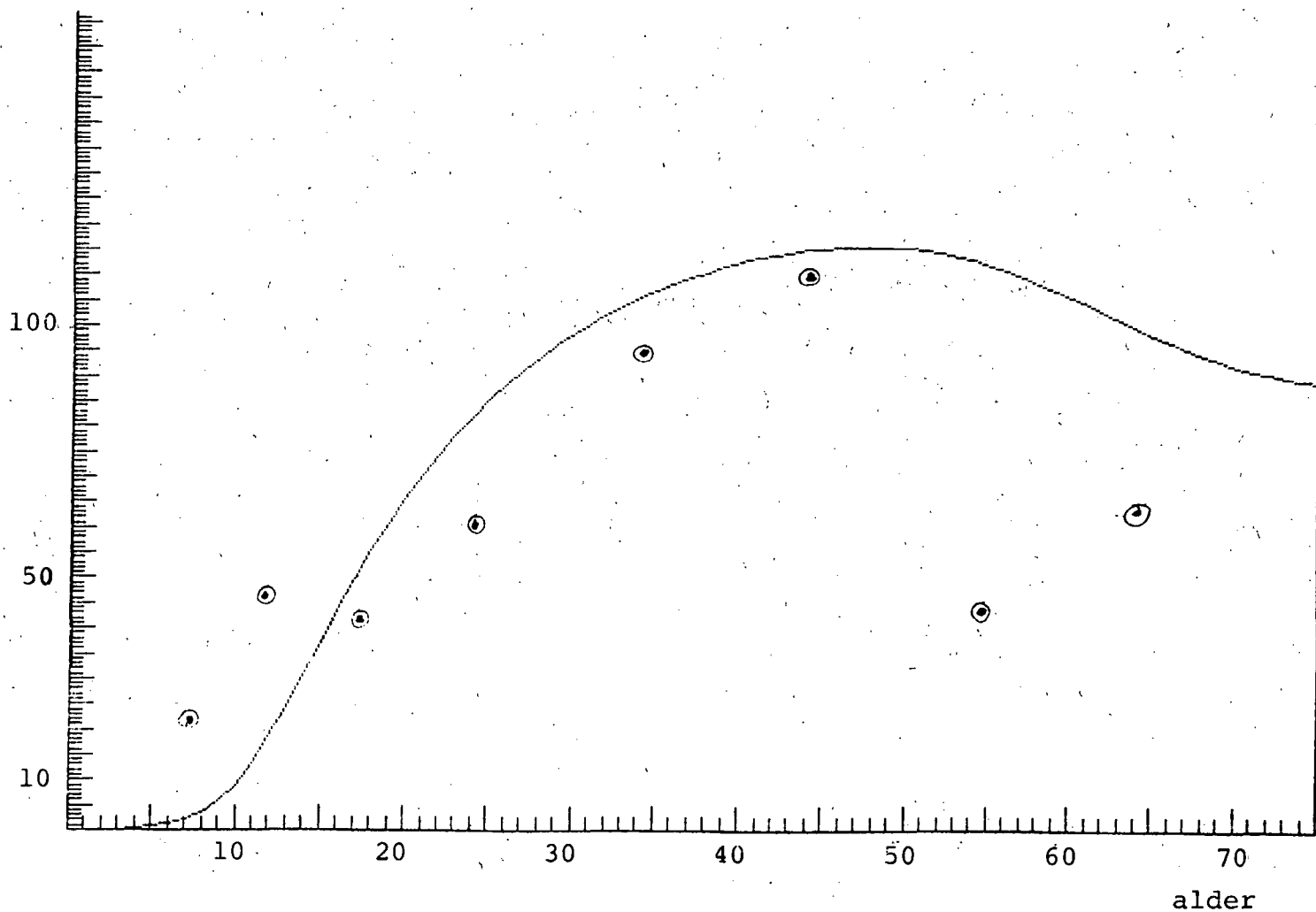
år	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$
0- 3	57.7489	58.2491	58.2491	58.2491
4- 7	58.1476	58.2491	58.2491	58.2491
8-11	58.2358	58.2428	58.247	58.2491
12-15	58.2498	58.2496	58.2485	58.2468
16-19	58.2448	58.2424	58.2399	58.2372
20-23	58.2344	58.2317	58.2288	58.2262
24-27	58.2224	58.2209	58.2183	58.2159
28-30	58.2137	58.2110	58.2090	

FIGUR 7.9.

Mikrofilariebelastningen i år 0 afhængig af alder ( $w(a,0)$ ) i landsbyen Mayo Galké i Kamerun.

Kurven = modellens beskrivelse af begyndelsestilstanden.

Punkterne = den faktiske belastning i de enkelte aldersgrupper (Dietz' tabel 7.4):



## Følsomhed.

Figur 7.10 viser modellens beskrivelse af sygdomsbelastningen ( $\bar{w}$ ) i "ligevægtssituationen" ved en ændring af parametrene  $\delta$ ,  $b_\infty$  og  $\sigma$  med 10%.

Grunden til at netop disse parametre efterprøves er, at det er uklart hos Dietz, hvordan han når frem til værdierne for  $\delta$  og  $b_\infty$ . For Østafrika er det umuligt at fastsætte parameter værdierne på grund af det spinkle datamateriale, så derfor er disse værdier estimeret.

Følsomheden overfor  $\sigma$  undersøges fordi forskellen på denne parameters værdi i Vest- og Østafrika er ret stor.

Da det ikke er muligt at angive et naturligt eller muligt udsving i parameter værdierne, har vi valgt at ændre dem alle med 10%.

Modellen er mest følsom overfor ændringen i  $\sigma$ -værdien.

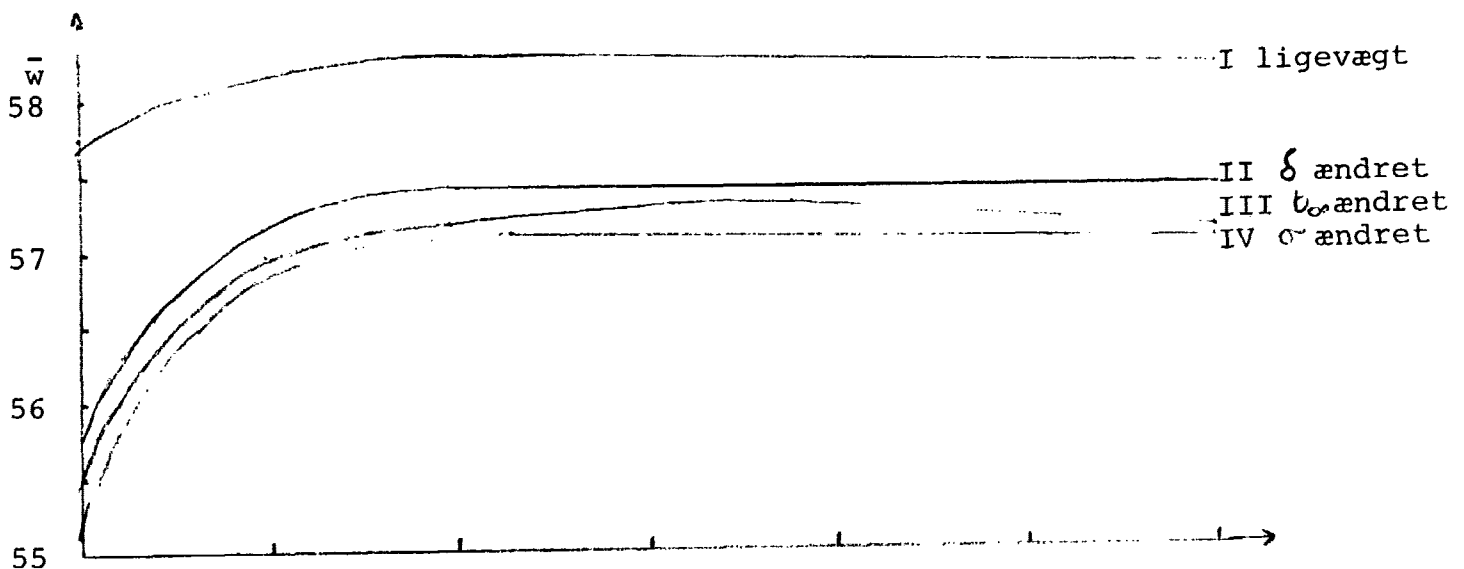
Det er først og fremmest  $\bar{w}$ -niveauet, der ændres en smule, mens ændringerne ikke betyder at modellen "kommer ud af ligevægt". Ligevægtssituationen bevares stort set ved parameterændringerne.

Vi ser at variationen på  $\bar{w}$  er mindre end 10%, dvs. mindre end variationen i parametrene.

FIGUR 7.10.

Den gennemsnitlige mikrofilarietæthed ( $\bar{w}$ ) i 30 år med uændret ABR=21000.

I	=	ligevægtstilstanden	$\delta = 28,3$	$b_\infty = 0,0043$	$\sigma = 0,08$
II	=	$\delta$ ændret	$\delta = 25,5$	$b_\infty = 0,0043$	$\sigma = 0,08$
III	=	$b_\infty$ ændret	$\delta = 28,3$	$b_\infty = 0,0039$	$\sigma = 0,08$
IV	=	$\sigma$ ændret	$\delta = 28,3$	$b_\infty = 0,0043$	$\sigma = 0,088$



## 7.2 Simulering af model på Østafrika.

Et af problemerne med modellens anvendelse på Østafrika var, at parametrene  $b_{\infty}$  og  $\delta$  ikke var til at bestemme.  $b_{\infty}$  skulle blot være meget lille og mindre end  $b_0$ .

Ved at kalibrere modellen estimeres disse to værdier, så modellen beskriver en ligevægtssituation med en gennemsnitlig parasitbelastning ( $\bar{w}$ ) på ca. 6,3. Det var den gældende belastning i området i Østafrika.

Vi har valgt, at estimere parameterværdierne ud fra disse to forhold. Den gennemsnitlige parasitbelastning er en meget pålidelig størrelse. En anden mulighed havde været, at tilpasse begyndelsestilstanden i modellen til den faktiske parasitbelastning, fordelt på alder, i området. Dette ville imidlertid medføre usikkerheder for de høje aldersgrupper, da materialet her er spinkelt. I stedet har vi valgt, at kontrollere vores her opnåede parameterparametre, ved at se om den begyndelsestilstand, de giver anledning til, svarer overens med den faktiske tilstand (fig.7.13).

En ligevægtssituation blev beskrevet ved følgende parameterværdier:

$$\begin{array}{lll} \text{I} & \sigma = 0,02 & b_{\infty} = 0,1 \times 10^{-7} & \delta = 243 \\ \text{II} & \sigma = 0,015 & b_{\infty} = 0,1 \times 10^{-7} & \delta = 226 \end{array}$$

(se figur 7.11).

Med disse parameterværdier bliver begyndelsestilstanden ( $w(a,0)$ ) som vist på figur 7.12. Den teoretiske øvre grænse for parasitbelastningen ( $w'$ ) blev i forrige kapitel fundet til at være 23,3. Af figur 7.12 fremgår det, at kurven, der beskriver situation I går mod en vandret asymptote ( $w=28$ ), mens kurven, der beskriver situation II går mod  $w=35$ .

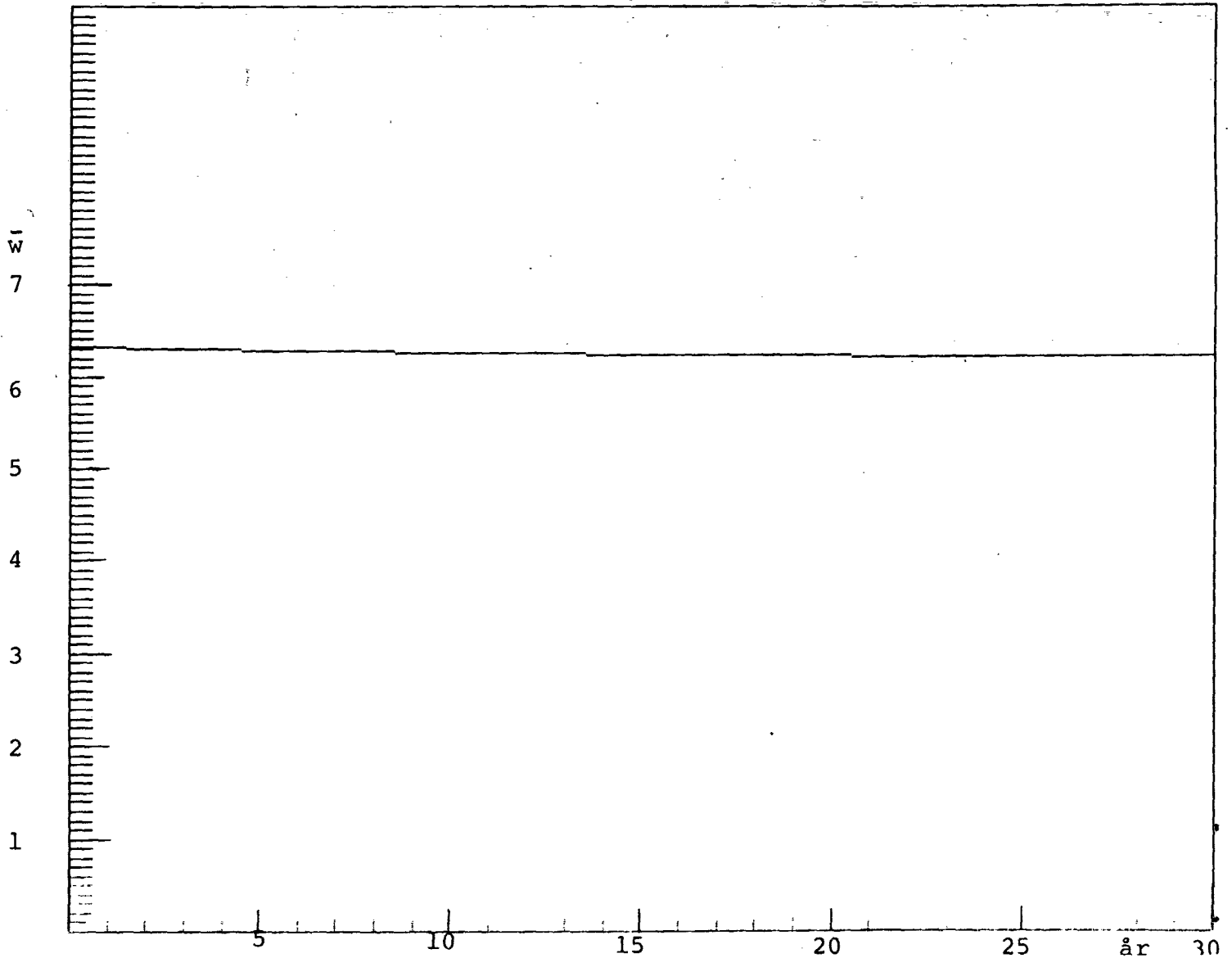
Situation I vil derfor her være udgangspunkt for simuleringen af de tre kontrolstrategier og for en følsomhedsanalyse.

På figur 7.13 er begyndelsestilstanden i modellen sammenlignet med den faktiske parasitbelastning ( $w$ ) fordelt på alder i området.

FIGUR 7.11:

Den gennemsnitlige mikrofilarietæthed ( $\bar{w}$ ) i Østafrika i 30 år med uændret ABR = 23800.

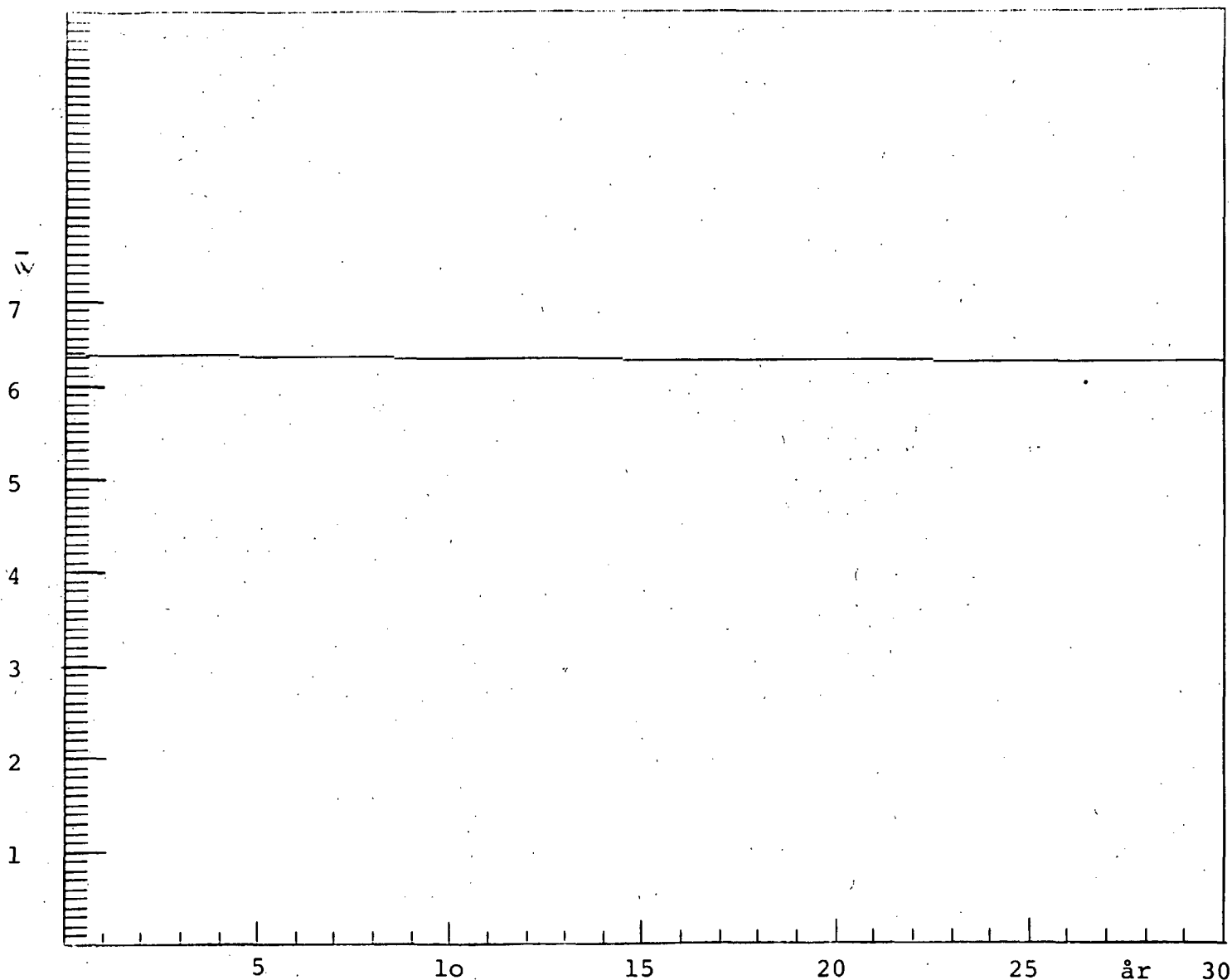
Situation I:  $\sigma = 0,02$   $b_{\infty} = 0,1 \times 10^{-7}$   $\delta = 243$



år	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$
0-3	6.32131	6.31353	6.30534	6.29744
4-7	6.29589	6.28668	6.28078	6.27516
8-11	6.26981	6.26472	6.25956	6.25524
12-15	6.25083	6.24664	6.24265	6.23886
16-19	6.23526	6.23185	6.22861	6.22554
20-23	6.22264	6.21989	6.21729	6.21483
24-27	6.21252	6.21033	6.20828	6.20634
28-30	6.20453	6.20293	6.20124	

Figur 7.11 fortsat:

Situation II:  $\sigma = 0,015$      $b_{\infty} = 0, = 10^{-7}$      $\delta = 226$

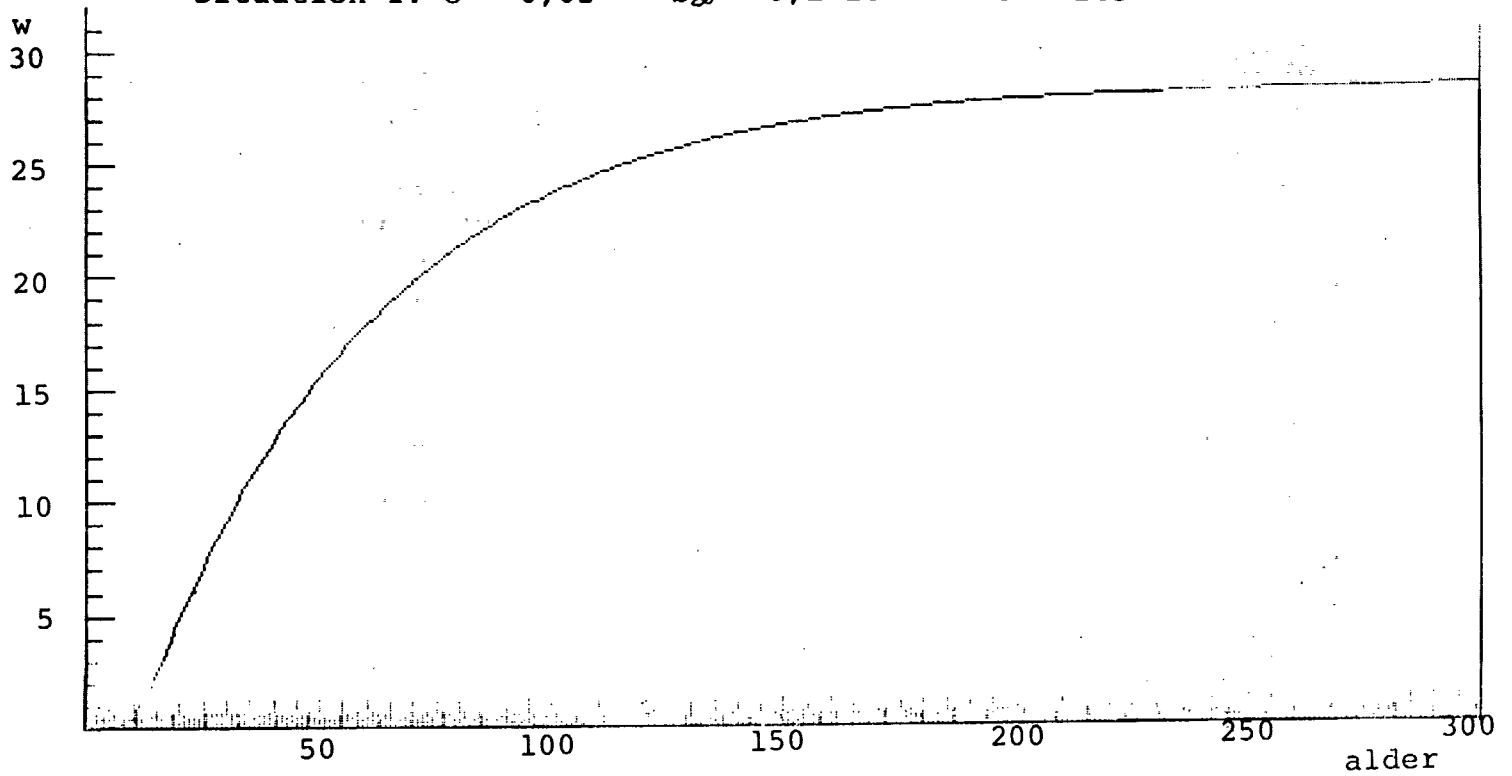


år	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$	$\bar{w}$
0- 3	6.33791	6.33127	6.32498	6.31891
4- 7	6.31317	6.3077	6.30248	6.29749
8-11	6.29272	6.28816	6.2838	6.27963
12-15	6.27563	6.27181	6.26817	6.26469
16-19	6.26137	6.25821	6.2552	6.25234
20-23	6.24962	6.24703	6.24458	6.24225
24-27	6.24004	6.23795	6.23598	6.23412
28-30	6.23236	6.23071	6.22916	

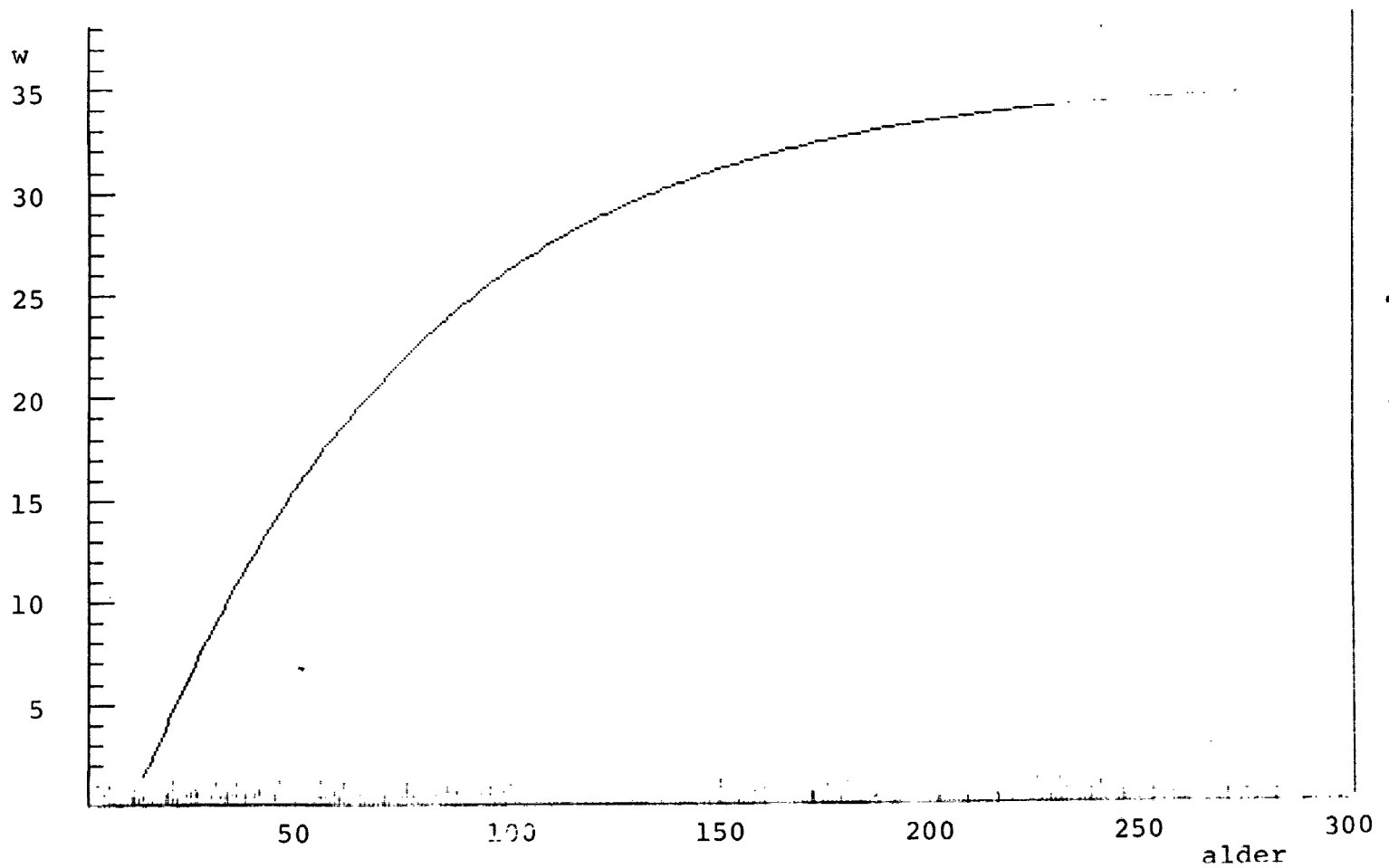
FIGUR 7.12.

Begyndelsestilstanden  $w(a,0)$ :

Situation I:  $\sigma = 0,02$      $b_{\infty} = 0,1 \times 10^{-7}$      $\delta = 243$



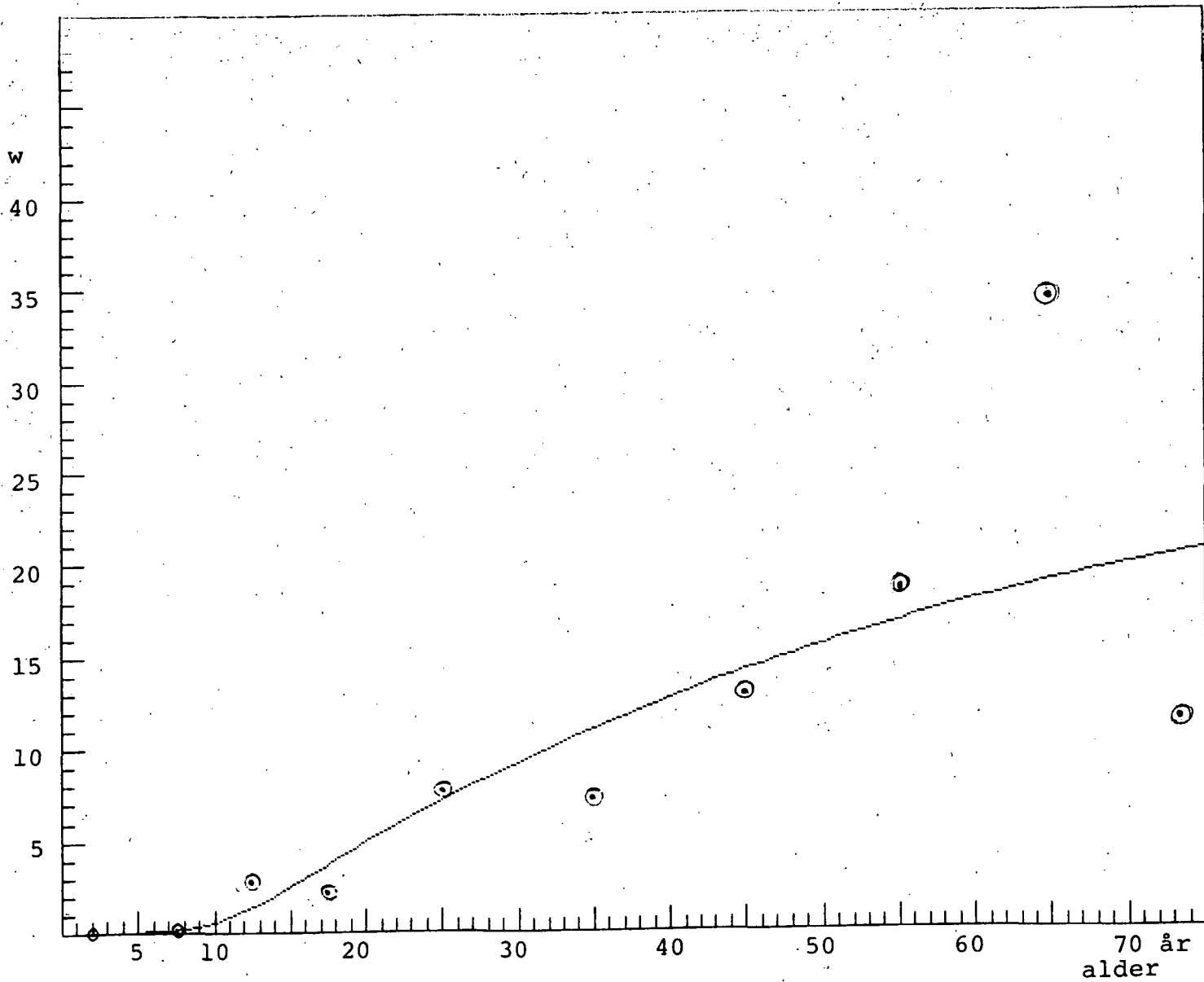
Situation II:  $\sigma = 0,015$      $b_{\infty} = 0,1 \times 10^{-7}$      $\delta = 226$





FIGUR 7.13.

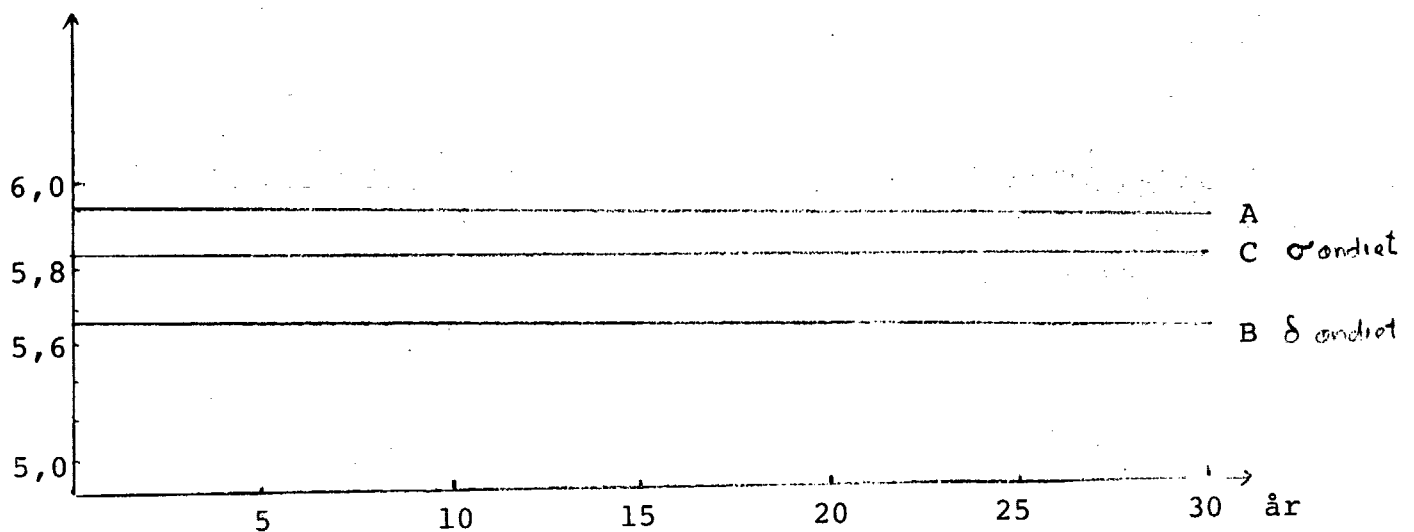
Mikrofilariebelastningen i år 0 afhængig af alder ( $w(a,0)$ ) i Østafrika med parameterverdierne fra situation I.  
Kurven = modellens beskrivelse af begyndelsestilstanden  
Punkterne = den faktiske belastning i de enkelte aldersgrupper.



## Følsomhed.

Figur 7.14 viser ændringerne i  $\bar{w}$  i forhold til "ligevægts-situationen" ved ændring af parametrene  $\delta$  og  $\sigma$  med 10%. Ændringer forårsaget af en 10%'s ændring af  $b_{\infty}$  vil være minimale.

A = ligevægtstilstanden	$\delta = 243$	$\sigma = 0,02$
B = $\delta$ ændret	$\delta = 219$	$\sigma = 0,02$
C = $\sigma$ ændret	$\delta = 243$	$\sigma = 0,022$

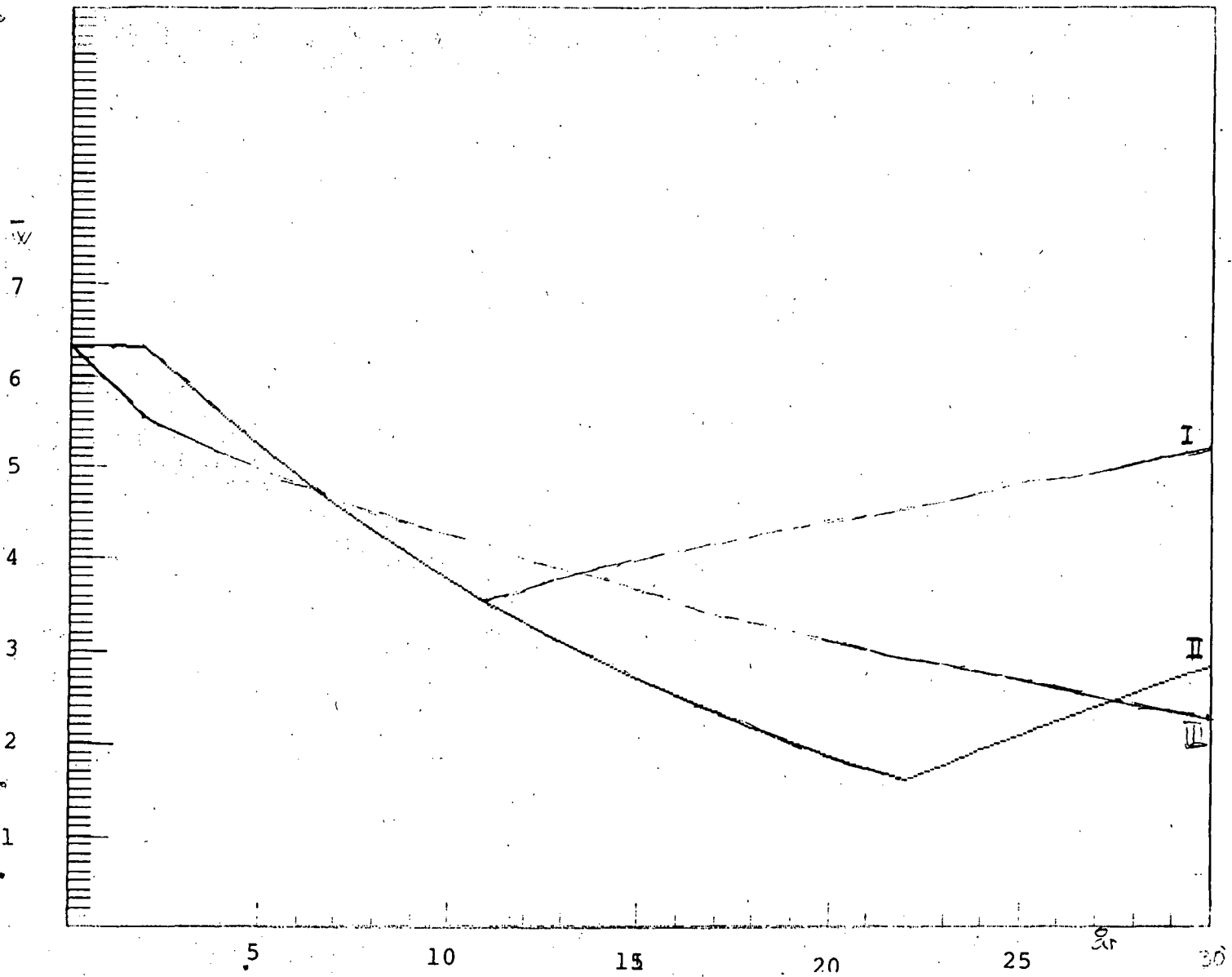


Modellen er mest følsom overfor ændringer i  $\delta$ -værdien, men ligevægten bevares. Niveaulet ændres en anelse. Også for Østafrika gælder, at variationen i  $\bar{w}$  er mindre end variationen i parameterverdierne.

En kørsel af modellen efter samme tre kontrolstrategier som Dietz og med parameterverdier som i situation I er vist i figur 7.15 - 7.16.

FIGUR 7.15.

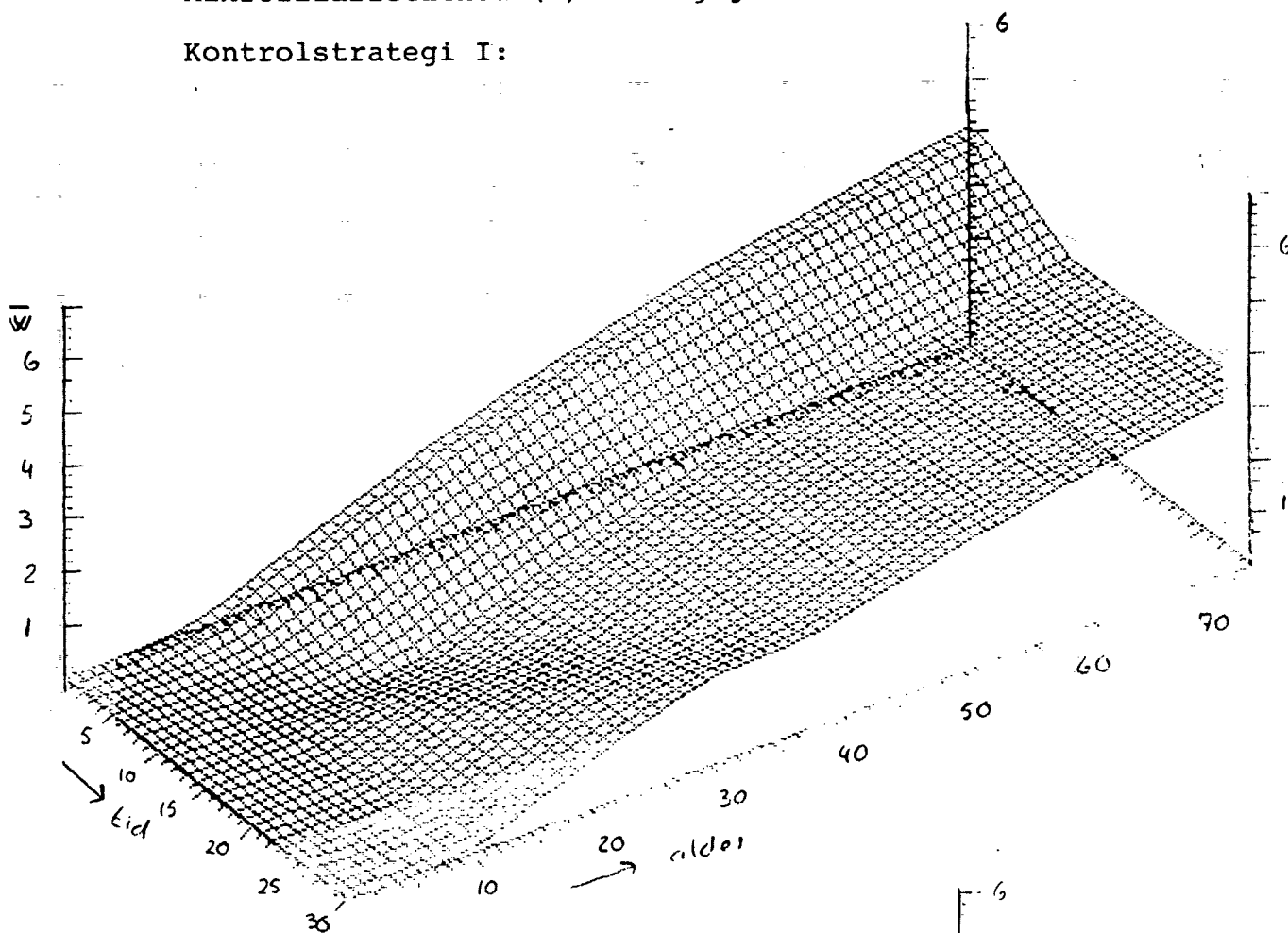
Den gennemsnitlige mikrofilarietæthed ( $\bar{w}$ ) som funktion af tiden, ved kontrolstrategi I, II og III.



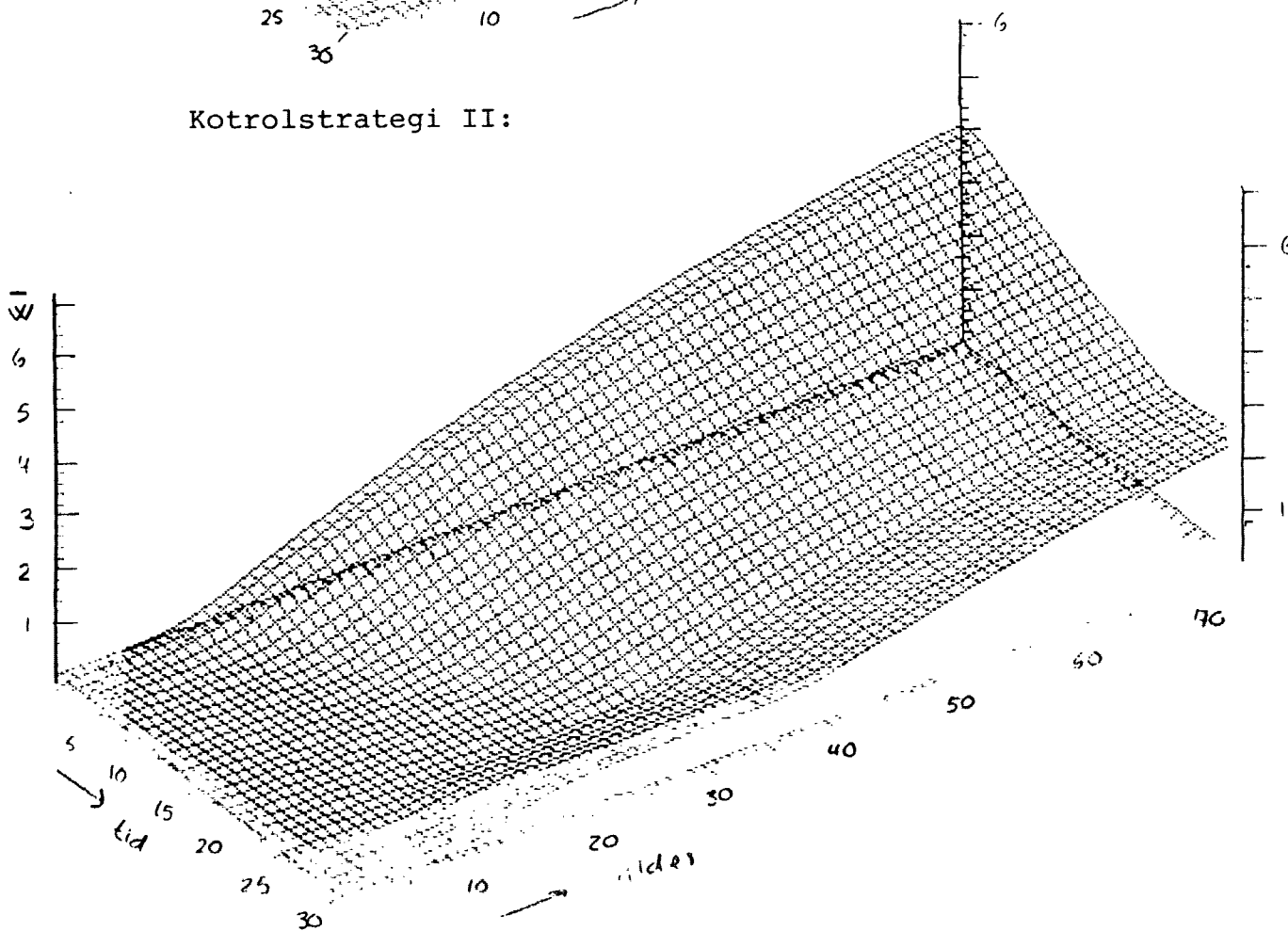
FIGUR 7.16

Mikrofilarietæthed ( $w$ ) afhængig af alder og tid.

Kontrolstrategi I:

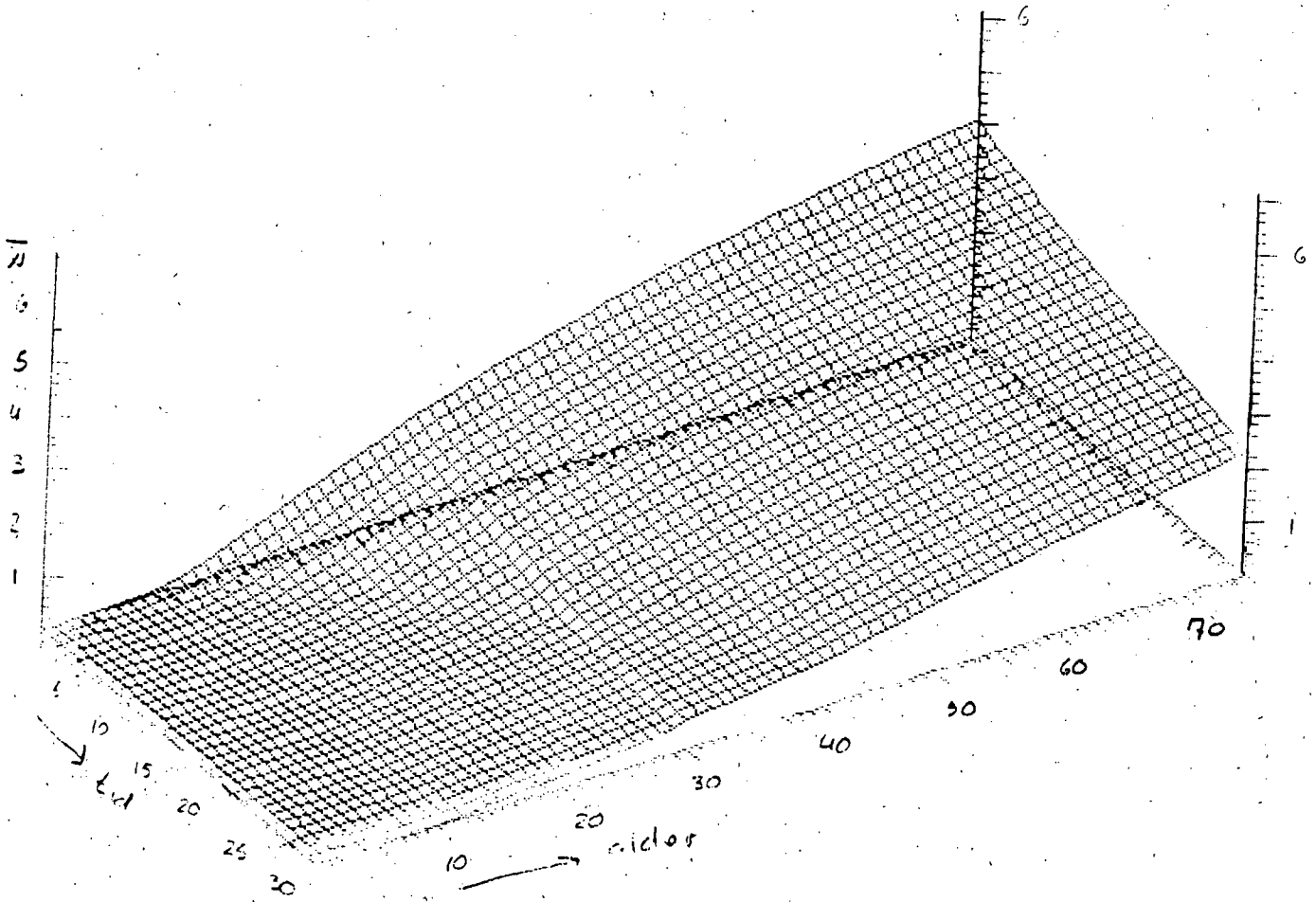


Kontrolstrategi II:



Figur 7.16 fortsat:

Kontrollstrategi III:



### 7.3. Vurdering af simulationerne.

Vi vil først se, om modellen er anvendelig til at simulere udviklingen i Østafrika. Derefter vil vi vurdere resultaterne af simulationen og deres brugbarhed ved en mere overordnet vurdering af den numeriske model.

Ved anvendelse af modellen på den østafrikanske virkelighed måtte vi kalibrere værdierne for  $b_\infty$  og  $\delta$ . Disse værdier blev ret forskellige fra Dietz' værdier for Vestafrika, og vi må nu afgøre om værdierne for Østafrika ser rimelige ud.

Værdierne  $b_0$ ,  $\delta$  og  $b_\infty$  hang sammen med sammenhængen mellem ATP og  $\bar{w}$ . Sandsynligheden for, at en  $l_3$ -larve bliver voksen er en funktion af hældningskoefficienten til den kurve, der beskriver sammenhængen mellem ATP og  $\bar{w}$ . Denne sandsynlighed benævnes  $c(\lambda)$  (se s.55).

$b_0$  var sandsynligheden for at larven blev voksen når ATP=0 (dvs  $c(0)$ ), der er en funktion af hældningskoefficienten for ATP = 0.

$b_0$  i Østafrika (=0,00236) er betydelig lavere end  $b_0$  for Vestafrika (0,16)

$\delta$  var den ATP-værdi, der svarer til den gennemsnitlige sandsynlighed for at en larve bliver voksen, der igen er en funktion af kurvens gennemsnitlige hældningskoefficient.  $\delta$  var betydelig større i Øst (243) end i Vest (28,3)

$b_\infty$  svarer til  $c(\infty)$ , dvs. en funktion af hældningskoefficienten ved meget store ATP-værdier.

$b_\infty$  er i Østafrika ( $0,1 \times 10^{-7}$ ) betydelig mindre end i Vestafrika (0,0043).

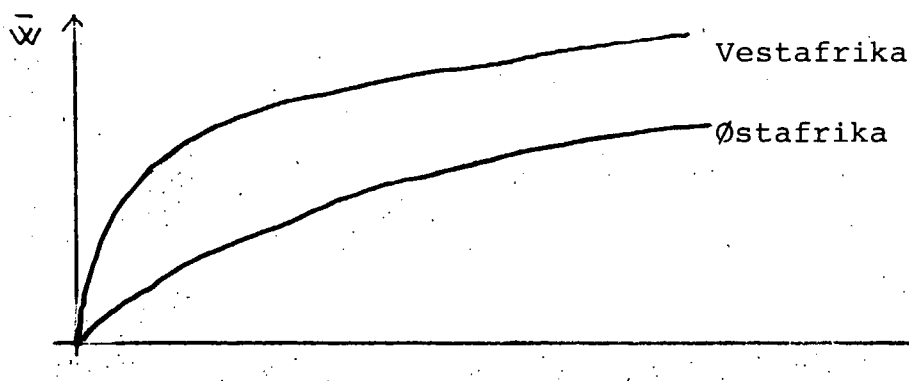
Dietz parameter-værdier beskriver en relation mellem ATP og  $\bar{w}$ , hvor hældningskoefficienten er stejl omkring 0 ( $b_0$ ), og hvor den gennemsnitlige hældningskoefficient findes ved en lav ATP-værdi. (Se figur 7.17).

Vores parameter-værdier beskriver en "fladere" kurve med

mindre stejl hældning i 0 og en gennemsnitlig hældningskoefficient ved en højere ATP værdi.

FIGUR 7.17.

Forholdet mellem  $\bar{w}$  og ATP i Vest og Østafrika.



Dette svarer meget godt overens med de forskellige data fra Vest og Øst (se s.71), hvor Østafrika netop er karakteriseret ved en "fladere" kurve. I Østafrika svarer der til den samme parasitbelastning en større ATP end i Vestafrika.

De estimerede værdier for Østafrika parametrene ser derfor sandsynlige ud på baggrund af forskellighederne i datamaterialet.

Beskrivelsen af begyndelsestilstanden.

De to figurer (fig. 7.9 og 7.12) beskriver modellens begyndelsestilstand i forhold til de faktiske forhold. For Østafrika er udsvingene for de ældste aldersgrupper store, men dette kan skyldes statistiske tilfældigheder, da der optræder få personer i disse grupper.

Ses der bort herfra forekommer modellen at være bedre i stand til at beskrive tilstanden i Østafrika end i den enkelte landsby i Vestafrika, der er tal for.

Vi kan konkludere, at på det foreliggende datamateriale kan modellen med lige så god ret anvendes til at beskrive

situationen i Østafrika som i Vestafrika.

Men et andet spørgsmål er om modellen overhovedet kan beskrive udviklingen i Vest- og Østafrika.

Ligevægtssituation?

Forudsætningen for Dietz model er, at sygdommen befinder sig i en ligevægtssituation.

Dietz skriver selv herom, at der ikke findes data taget over en årrække, der viser ændringer i mikrofilariebelastning og øjenlæsioner i forhold til ABR i de pågældende år. Han fremfører ikke særskilte argumenter for, at der er tale om en ligevægtssituation, men går ud fra det, fordi data om det mangler.

For Østafrika eksisterer de samme begrænsninger i datamaterialet. Der er ikke systematiske målinger taget over en længere årrække. Vi ved, at sygdommen i området har eksisteret i mindst 50 år, da den blev konstateret i 1932 (Pedersen & Kolstrup, p.2). Der er grund til at tro, at der i to af de tre områder i Østafrika er tale om en ligevægtssituation, da landsbyerne har eksisteret længe. Ligeledes er landsbyen Kibole i de tredje område gammel, mens Kilugu og især Kifunda er forholdsvis nyanlagte (ca. 30 år gamle). Disse landsbyer ligger i et område med de største ABR-værdier, og det kan ikke udelukkes, at sygdommen her er i vækst.

Der er derfor en usikkerhed i det forhold, at sygdommen måske i virkeligheden ikke er i ligevægt, som modellen forudsætter. Vi har imidlertid ikke mulighed for at afgøre, hvor stor denne usikkerhed er.

Vurdering af den numeriske model.

Simuleringen er et resultat af den numeriske model, der er beskrevet i afsnit 4.5. En stillingtagen til resultaterne af simuleringen, om de er anvendelige ved sygdomsbekæmpelse, afhænger af en nærmere vurdering af den numeriske model.



En samlet vurdering af den numeriske model vanskeliggøres af flere forhold:

For det første redegør Dietz kun i meget ringe omfang for de antagelser, der ligger til grund for de matematiske udtryk, ligesom det ofte er uklart, hvordan disse overhovedet fremkommer.

For det andet lægger artiklens præsentation af den analytiske og den numeriske model op til, at sidstnævnte bygger på de teoretiske overvejelser, der udvikles i forbindelse med opstillingen af den analytiske model. Man bliver derfor som læser højst forvirret, når/hvis man prøver at sammenligne de to. Tilsyneladende bruges den analytiske model kun meget lidt ved opstillingen af den numeriske. Ganske vist er der som nævnt (s.53) en vis overensstemmelse mellem 7.1a fra den analytiske model og de to første ligninger i den numeriske. Man kunne derfor måske fristes til at tro, at den numeriske model henter sin styrke i den analytiskes teoretiske baggrund.

Det der overføres er imidlertid blot nogle biologisk set næsten banale forhold, nemlig at antal mikrofilarien af-tager proportionalt med parasitdødeligheden, og at antallet stiger som en funktion af ATP og parasittens overlevelsessandsynlighed ved overførsel til og udvikling i mennesket. Men ved den matematiske beskrivelse af sidstnævnte samt ved beskrivelsen af parasitoverførslen fra menneske til myg, lægges udelukkende de empiriske observationer til grund. Det samme gælder udtrykket for de forskellige aldersgruppers ekspositionsgrad. Risiko for øjenlæsioner og blindhed behandles slet ikke i den analytiske model, og de matematiske udtryk for disse (modellens sidste fire ligninger) bygger således udelukkende på empirisk materiale.

Den numeriske models værdi er derfor i stor udstrækning afhængig af det statistiske materiale. Da dette er spinkelt (se kap. 5.2) både for Vest- og Østafrika, og da en

del af parameterestimeringerne derfor også er usikre (se kap.6.3), kan vi ikke have stor tiltro til simuleringen. Selvfølgelig kan modellen kun vise sin formåen ved en længerevarende sammenligning mellem dens forudsigelse og de faktiske forhold, men før en sådan foreligger, vil det efter vores mening være halsløs gerning at tillægge dens forudsigelser større betydning, endsige planlægge kontrolprogrammer på grundlag af den.

## 8. KONKLUSION.

Vi vil nu forsøge at besvare nogle af de spørgsmål, som vi opstillede i begyndelsen af projektet.

Med hensyn til den mere overordnede modelvurdering må vi konkludere, at denne model er en ad-hoc model. Vi mener imidlertid, at den grove opdeling mellem teoretiske modeller, som blev nævnt i indledningen, er for unuanceret til at vurdere en konkret model. Det er forsvindende få matematiske modeller, der vil kunne opfylde Jens Højgård Jensens strenge krav til en teoretisk model. Vi forstår teori lidt bredere end JHJ. Der er f.eks. en væsensforskel mellem den viden Dietz har om parasiternes livscyklus på den ene side, og den viden han har ud fra kurveaflysning om sygdommen i de 7 landsbyer, på den anden side.

Den første type viden vil vi kalde teori, fordi den bygger på mange års undersøgelser af sygdommen. Den anden type viden, som indgår i modellen, vil vi kalde ad-hoc - viden. Begge typer er baseret på empiriske erfaringer, men den første type repræsenterer en stor mængde universelle erfaringer, mens den anden type kun repræsenterer specifikke erfaringer fra 7 landsbyer.

Hvor godt beskriver modellen virkeligheden?

Til en vurdering af modellens sandhedsværdi vil vi se nærmere på nogle idealiseringer, der er foretaget i forbindelse med modelopstillingen (se kap. 4.3).

I opstillingen af ligningssystemet, ser Dietz bort fra den mængde parasitter, der forsvinder ved overførsel til hhv. menneske og myg.

At man i "menneskeligningen" ser bort fra den mængde parasitter, der optages af myggene, er umiddelbart en rimelig idealisering, da denne andel er forsvindende lille i forhold til menneskets samlede parasitbelastning.

I "myggeligningen" er det vanskeligere at vurdere, hvor

stor en del af parasitterne, der forsvinder fra myggene ved overførsel til mennesket - i forhold til, hvor mange der dør.

Modellen forklarer de høje ATP-værdier og de relativt lave  $\bar{w}$ -værdier i Østafrika udelukkende med en lille  $b_1$ -værdi ( $b_0, b_\infty$ ). Da  $b_1$  dækker over flere muligheder fortæller modellen os ikke noget om, hvilke af disse muligheder, der især betinger den lave parasitbelastning.

Den idealisering, der ligger i, at man betragter koncentrationen af mikrofilariier i huden, som et direkte mål for mængden af voksne parasitter, kan også skjule en forklaring på forskellen mellem de to områder. Den lille  $\bar{w}$ , som reelt er udtryk for mængden af mikrofilariier (men som tolkes som et mål for mængden af voksne parasitter), behøver ikke at være et udtryk for, at mængden af voksne parasitter er lille, men kan lige så vel være et udtryk for at de østafrikanske parasitters fertilitet er meget ringe - en meget plausibel forklaring.

Denne forklaring rummer modellen ikke - den er, så at sige, bortidealiseret.

Den idealisering, der ligger i at vælge en forøget dødsrate for mennesket, som den eneste tæthedafhængige regulering af parasitdødeligheden i mennesket er meget problematisk. I Tanzania f.eks. sker der ingen forøgelse af menneskets dødsrate, men man kunne godt forestille sig en forøgelse af de voksne parasitters dødsrate, som følge af menneskers immunreaktion.

Med hensyn til modellens evne til at beskrive sygdommen - modellens sandhedsværdi - må vi konkludere, at på grund af:

- 1) de idealiseringer, der er foretaget (og hvis betydning vi ikke kan afgøre),
- 2) det spinkle datamateriale, som modellen er konstrueret ud fra (Vestafrika) og afprøvet på (Østafrika) og endelig
- 3) usikkerheden omkring parameterestimeringen i både øst

og vest,

kan vi ikke afgøre, i hvilken udstrækning modellens konklusioner - f.eks. med hensyn til de centrale bestemmelser af kritiske ABR-værdier - er troværdige.

En yderligere følsomhedsanalyse, der systematisk afprøver udsving i alle parameterværdier, kunne give et bedre grundlag at konkludere på.

Modellens ad-hoc karakter gør, at den kun kan verificeres på baggrund af en lang række empiriske undersøgelser og datamateriale, der beskriver sygdomsudviklingen efter givne indgreb. Modellen kan ikke gøres til genstand for en teoretisk verifikation, og på det eksisterende grundlag kan vi således ikke afgøre modellens universalitetsgrad, forudsigelsesevne eller sandhedsværdi.

Giver modellen et bidrag til bekæmpelsen af sygdommen?

Hvad angår de krav, som Bradley opstiller (s.11) til matematiske epidemiologimodeller, må man konkludere at

- 1) Modellen har givet et bidrag til forståelsen af en kompleks virkelighed, idet den har struktureret og bearbejdet eksisterende viden om sygdommen.
- 2) Modellen har henledt opmærksomheden på andre - og væsentlige - sider af sygdomsbilledet end man traditionelt har hæftet sig ved. I arbejdet med onchocerciasis har man traditionelt koncentreret sig om ATP og myggesiden af parasittens livscyklus. Dietz fremhæver med dette arbejde ABR og R som centrale størrelser til beskrivelse af sygdomsbilledet.

Ved at kombinere eksisterende viden om sygdommen med anden epidemiologisk teori, konstruerer Dietz nye begreber som 'kritisk ABR-værdi' - et begreb, som konkret kan anvendes som målestok for, hvor omfattende et indgreb skal være i et givet område, for at sygdommen udryddes. Endelig fremhæver modellen, at det er menneskesiden af parasittens livscyklus og specielt b-faktoren

$(b_1, b_0, b_\infty)$ , der er afgørende for parasitbelastningen i mennesket.

- 3) Modellen forudsiger konsekvensen af forskellige former for indgreb - hvilket er Bradleys tredje krav til matematiske modeller. Om disse forudsigelser er vildledende eller vejledende kan vi imidlertid ikke afgøre på det foreliggende grundlag.

Vi kan således konkludere, at modellen giver et bidrag til sygdommen ved at samle og strukturere eksisterende viden om sygdommen og ved at give ny erkendelse om centrale og anvendelige begreber som 'kritisk ABR' og lignende. Modellen burde altså ved at opstille hypoteser og påpege nøglepunkter - relevante for nærmere undersøgelse - kunne give et bidrag til den fortløbende udforskning af sygdommen - om ikke andet som inspirationskilde.

Imidlertid er artiklen udformet på en måde, som gør den meget utilgængelig for ikke matematikere. Den uigennemskuelige parameterestimering, den omstændighed, at den algoritme, der anvendes til fremskrivning af sygdomsbilledet ikke kan rekonstrueres direkte ud fra artiklerne mm. gør, at artiklens bidrag til bekæmpelsen af sygdommen - uanset dens sandhedsværdi - formodentlig er meget ringe, idet den simpelthen ikke vil blive læst af andre end matematikere. Dietz model opfylder således ikke Bradleys sidste og centrale krav om, at de matematiske modeller skal være fuldstændig forståelige for epidemiologerne (s.16).

## KAPITEL 9 .

PÆDAGOGISKE OVERVEJELSER.

En væsentlig del af dette projekt har været det praktiske arbejde med at omsætte modellen fra ligninger på papir, til ligninger i en datamaskine. I dette kapitel beskæftiger vi os med dette arbejde, set i lyset af den omsiggribende anvendelse af EDB i gymnasiet.

9.1. Samspillet matematik/datalogi.

Anvendelsen af dette projekt indenfor en fagdidaktisk tilgang kan ses i lyset af den nye studieordning for matematik i gymnasiet, samt den måde hvorpå man har valgt at lade faget datalære indgå i gymnasiet.

Studieordningen for matematik indfører nye begreber som "algoritmisk matematik" og "numerisk analyse". Det kan tolkes som tegn på, at man ønsker at styrke grundlaget for en forståelse af en del af datalogiens baggrund hos eleverne. Og dermed at gøre det lettere for eleverne senere (eller samtidigt) at tilegne sig viden om informationsteknikken og specielt datamaskinens anvendelser. Denne tolkning går i spænd med den efterhånden fremherskende holdning blandt politikere, embedsmænd og deres rådgivere om, at en form for grunduddannelse indenfor datalære er ønskværdig som en del af den almindelige og studieforberedelse, som foregår i skole og gymnasium.

Man har valgt at indføre faget datalære, ikke som et selvstændigt fag, abstrakt og løsrevet fra dets naturlige anvendelsesområder, men som et fag der, efter et grundkursus på ca. 30 timer, skal indgå i de enkelte fag, og hvor undervisningen og sammenkoblingen hovedsageligt skal varetages af de pågældende fags egne lærere.

Dette valg begrundes i, at man - med rette - ikke mener, at det er gymnasiets opgave at uddanne egentlige programmører,

men at det væsentligst må være datateknikkens anvendelse og muligheder i forskellige fagkombinationer, der skal belyses.

Et spørgsmål, der naturligt opstår i denne situation, er lærerens rolle og funktion i dette nye samspil imellem matematik og datalære. Til trods for den gængse folkløse eksisterer den tætte sammenhæng imellem matematik og datalogi, bortset fra i den abstrakte teoretiske forskning, kun på et historisk plan. Der er derfor ikke noget automatisk, allerede eksisterende samarbejde imellem disse to fag, som vil give matematiklæreren en naturlig baggrund for en tværfaglig undervisning. Det højeste man normalt kan håbe på er, at den pågældende lærer, igennem sin studietid, har erhvervet sig et kendskab til anvendelsen af en datamaskine og/eller en programmerbar lommeregner, som en avanceret afløser for regnestokken.

Hvad selve undervisningen i "datalogisk matematik" angår, er problemet nok overskueligt. Det er mere alvorligt når talen falder på datamakinens anvendelser som hjælpemiddel i undervisningen. Her er lærere uden egne forkundskaber nødt til at støtte sig enten til den i gymnasiet tilbudte efteruddannelse, som kun, med meget milde øjne kan kaldes andet en nødtørftig, eller til programmel leveret af EDB-firmaer. De fleste, som har prøvet at være offer for et EDB-firmas løfter om snarlige fremkomster af, revision af og hjælp med firmaprogrammel og/eller dokumentation af samme, ved, hvilken risikabel tilværelse dette kan være.

Derfor er det vigtigt at afgøre, om der eksisterer områder indenfor gymnasimatematikken, der egner sig til at blive illustreret af eller klargjort med simple eksempler på anvendelsen af EDB. Dvs. om der kan udarbejdes hjælpeprogrammer af læreren f.eks. over en weekend eller to, som ikke kræver noget kendskab til avancerede programmeringssprog, måske er så simple at de kan forstås af eleverne efter deres 30 timers kursus og som kan bibringe dem nogle erfaringer, der ligger udover, hvad de ellers ville have opnået.



## 9.2. Inddragelse af andre fag.

Siden matematikkens morgen, det vil for de flestes vedkommende sige folkeskolen, er der opstået et behov for at få en afklaring på spørgsmålet: hvorfor? Hvad skal vi med matematikken? Når man hen til gymnasietiden er dette spørgsmål blevet mere aktuelt, men ikke bedre besvaret af den grund. Jo, man har set eksempler på praktiske opgaver:

To kvinder graver....

Man har to kvadratiske stykker....

men det er nok ikke lige dette, der bliver opfattet som budskabet.

Spørgsmålet om matematikkens almindelige karakter skal vi ikke komme ind på her, men vi vil nøjes med at betragte spørgsmålet om de praktiske anvendelser.

Det forholder sig heldigvis sådan, at matematikken ikke bare er et abstrakt hjernespid, men faktisk også har nogle praktiske anvendelser. På gymnasieniveau kan man f.eks. illustrere dette ved at se på fagets anvendelse i de andre fag. De naturvidenskabelige kan formodentligt se dette i forbindelse med fag som biologi, kemi og fysik og på enkelte gymnasier er man da også begyndt at se på dets brug indenfor f.eks. samfundsfag.

En egentlig tværfaglig undervisning behøver der ikke være tale om, for at eleverne kan få et udbytte af sådanne eksempler.

En anden begrundelse for at indrage praktiske eksempler er det rent pædagogiske. Ole Skovsmose arbejder i hans "Didaktiske arbejdsopgaver 1-3", med forskellige eksempler på erfaringsbaseret pædagogik og på eksemplarisk undervisning.

I disse arbejdsopgaver diskuterer han muligheden af en "ny" form for matematikundervisning, som ikke har helt samme strukturalistiske form som den nuværende undervisning. En problemorienteret, eksemplarisk undervisningsform kunne

være en metode til at komme bort fra, hvad Skovsmose kalder matematikkens "sorterende" funktion ved at give eleverne en intuitiv, redskabsmæssig forståelse af nogle af matematikkens dele.

Det kunne i denne forbindelse være interessant for eleverne at støde på praktisk orienterede løsninger af f.eks. differential- og integralligninger. Disse (numeriske) løsninger kunne f.eks. gennemføres på en datamaskine i forbindelse med nogle datalære timer. De stillede problemer kunne godt tænkes at være problemer som kunne løses af analytisk vej, men hvor løsningen lå udenfor gymnasiepensummet. Dette ville måske gøre det muligt at inddrage flere "realistiske" eksempler, end hvis man blev bundet af kravet om, at eleverne selv skulle kunne løse ligningerne.

### 9.3. Onchocerciasisprojektet set i lyset af 9.1 og 9.2.

Dette projekt er som sådan et projekt under modul II, modelmodulet, med det indeholder flere af de aspekter som er omtalt i de to foregående afsnit.

Det program, som er udarbejdet efter Dietz' model, er i sin grundlæggende form meget simpelt. Det er en næsten "ordret" oversættelse af modelbeskrivelsen i Dietz (1982). Tilføjes af den grafiske del skete med datamatens grafiske manual i hånden og blev lavet uden forkundskab til grafiske metoder og algoritmer. De BASIC-instruktioner, som benyttes, vil blive mødt på ethvert begynderkursus i programmering og findes fuldstændigt tilsvarende i andre undervisningsprog som f.eks. Pascal.

Samtidig kan programmet bruges til at bibringe eleverne et indtryk af det biologiske og matematiske systems udvikling, og den tredimensionale fremstilling kan give et indtryk af, hvordan et plan i rummet kan afbildes.

Projektet er samtig et eksempel på, hvad et tværfagligt arbejde kan indeholde:

En model af et biologisk system, evt. beskrevet i et SD-diagram, udtrykkes matematisk. De fremkomne differential-ligninger kan forstås/forklares af eleverne, men er for svære at løse analytisk. Derfor bruges en numerisk metode til at simulere forløbet. Læreren fremstiller, evt. i samarbejde med eleverne, et program til datamaskinen, og eleverne kan nu lave en række kørsler, hvorunder de evt. kan ændre på nogle af modellens parametre. Resultatet kan så tolkes både biologisk, matematisk og datalogisk.

Det kan være, at netop den onchocerciasismodel, der er benyttet i dette projekt, er for svær for en gymnasieklasse at forstå rent matematisk. Men der er mulighed for at bruge simple biologiske modeller eller at forsimplere modellerne mere. Herigennem kan man også lægge op til en mere generel diskussion af modelbegrebet.

**BILAG:**

1. Beskrivelse af program
2. Programmet
3. Brev fra K. Dietz af 1/3 1985
4. Brev fra Betty Kirkwood af 7/3 1985
5. Diskretisering af den partielle differential-ligningsmodel.

## BILAG 1.

BESKRIVELSE AF PROGRAM.

Det i forbindelse med simuleringen konstruerede program, falder i tre dele:

1. Initialisering af konstanter og variable.
2. Simuleringsprocessen.
3. Udtegning af kurver.

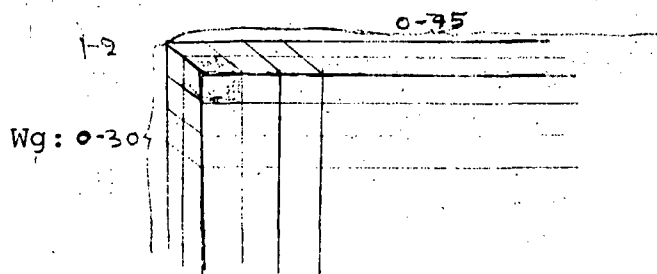
Før gennemgangen af de enkelte dele vil vi se på programets datastrukturer. Ligningerne refererer til Dietz (1982).

1. Datastrukturen.

De grundlæggende variable i programmet er otte matricer ( $W_g, W_b, E_g, E_b, S_g, S_b, W, E$ ) og en vektor ( $\bar{w}$ ).

I Dietz' artikel er  $W_g, \dots, S_b$  erklæret som  $2 \times 76 \times 31$  matricer, dvs. køn (1-2)  $\times$  alder (0-75)  $\times$  tid (0-30).

Eks:



$W$  og  $E$  er derimod kun  $76 \times 31$  matricer, idet de ikke er kønsopdelte.  $\bar{w}$  er en vektor:  $\bar{w} = (\bar{w}_0, \bar{w}_1, \dots, \bar{w}_{30})$ , med en indgang for hver tidsskridt.

I vores datamaskine (HP 9845A) er der ikke plads til alle disse matricer. Derfor har vi udeladt tidsdimensionen ( $t$ ) af matricerne  $W_g, \dots, S_b$ . Det kan vi gøre, fordi vi ikke er interesseret i at beholde oplysninger om  $W_g, \dots, S_b$  til udtegning. Det er kun  $W$  og  $E$  vi ønsker at tegne (den praktiske forklaring følger).

Udover de førnævnte variable findes der hjælpevariable og

konstanter. Nogle af disse er erklærede som vektorer:

$$N(a) = (n_0, \dots, n_{75}), \quad V(t) = (V_0, \dots, V_{30}) \text{ og}$$

Wh, Eh, Lam og Gam er to-dimensionelle vektorer, svarende til  $i=1$  og  $i=2$ . (Lam er  $\lambda_i$  og Gam er  $\gamma_i$ ).

## 2. Initialisering.

Først tildeles alle konstanterne deres værdier. Herunder sættes  $V(t)$  til området ABR, værdien sænkes til det ønskede niveau i kontrol perioden og  $N(a)$  indlæses fra datalinier. Dernæst skal  $Wg, \dots, Sb$  initialiseres. Det gøres i to skridt. Først sættes startværdierne for aldersgruppen 0 (til tiden 0):

$$Wg(i,0) = Wb(i,0) = Eg(i,0) = Eb(i,0) = Sb(i,0) = 0 \\ \text{og } Sg(i,0) = 1 \text{ for } i=1,2.$$

Det andet skridt er lidt mere kompliceret. Nu kendes situationen for  $a=0$  og situationerne svarende til  $a=1,2, \dots, 75$  skal findes. Dette gøres iterativt udfra ligningerne i 7.18.

$\lambda_i$  og  $\gamma_i$  er dog først bestemt udfra 7.23 og 7.24.

Nu er  $Wg, \dots, Sb$  blevet initialiseret for alle  $a$ , til tiden  $t=0$ . Dvs. at aldersfordelingen i ligevægtstilstanden er kendt. Programmet er så klart til den første simulerings-tidsfremskrivning ( $t=0$ ).

## 3. Simuleringsprocessen.

Simuleringen foregår ved tidsfremskrivninger med  $t=0,1, \dots, 30$ . For hver tidsfremskrivning sker der følgende:

- 1)  $\bar{W}(a,t)$ ,  $\bar{w}(t)$  og  $E(a,t)$  findes for  $a=0,1, \dots, 75$ , udfra 7.19-7.21.
- 2)  $\bar{w}(t)$  bruges til at finde  $\bar{l}(t)$ , som bruges til at finde  $\lambda$ , som bruges til at finde  $\lambda_i$ , som bruges til at finde  $\gamma_i$ . Det gøres udfra ligningerne 7.17 og 7.22-7.24

3)  $Wg, \dots S_b$  opdateres således at deres værdier svarer til  $t+1$ . Hvordan dette foregår udfra ligningerne i 7.18 vil blive illustreret her:

I vores program, bruger vi af pladshensyn en lidt anden metode end Dietz. Da vi repræsenterer  $Wg(1, a)$  som en vektor, der indeholder de til  $t$  svarende værdier, skal vi bare opdatere denne vektor. Dvs. at

$$Wg(1, a+1) = Wg(1, a) * (1 - \dots) + \dots$$

Hvis vi foretager dette i en løkke, hvor  $a=74, 73, \dots, 1, 0$ , vil først  $Wg(1, 75)$  blive opdateret ud fra den gamle værdi af  $Wg(1, 74)$ , dernæst vil  $Wg(1, 74)$  blive opdateret ud fra  $Wg(1, 73)$  osv.

Forskellen fra Dietz er, at da han repræsenterer hver tidsskridt som en særskilt vektor ( $Wg_1(t, a)$ ), kan han opdatere værdierne i "naturlig" rækkefølge.

### 3. Udtegning af kurverne.

Når beregningen af  $\bar{w}$ ,  $W$  og  $E$  er foretaget kan den grafiske repræsentation af tallene laves.

Først udskrives tabelværdierne af  $\bar{w}$  for at give et "nøjagtigt" mål. Dernæst følger tre grafer.

- 1) Der tegnes et to dimensionalt  $t/\bar{w}(t)$  diagram.
- 2) Der tegnes et tre dimensionalt  $t/a/W(a, t)$  diagram.
- 3) Der tegnes et tre dimensionalt  $t/a/E(a, t)$  diagram.

For både 2 og 3 er der tale om en simpel direkte projektion.

Alle graferne vises på skærmen og udtegnes på papir.

#### 4. Brug af programmet.

Når programmet er hentet ind i arbejdslageret, fra bånd eller diskette, startes kørslen med "run".

Programmet vil nu spørge om kontrolperiodens længde og ABR i perioden. Man kan afprøve diverse kombinationer af kontrolperioder og ABR, bare man husker at kontrolperiodens længde ikke må være over 29 år. Dette skyldes at kontrolperioden først starter i år 2. F.eks. kan ligevægtssituationen testes ved at sætte længden og ABR til 0.



BILAG 2.PROGRAMMET.

## Initialisering:

```

.....
PROGRAMMET
20  SHORT Wg(2,0:75),Wb(2,0:75),Eg(2,0:75),Eb(2,0:75),Sg(2,0:75)
30  SHORT Sb(2,0:75),W(0:75,0:30),E(0:75,0:30),N(0:75),V(0:30)
40  SHORT Wstreg(0:30),Wh(2),Eh(2),Lam(2),Gam(2)
50  LET P=.5
60  LET R=.2
70  LET B0=.16
80  LET B8=.0043
90  LET Delta=28.3
100 LET Ra=10
110 LET Beta=.55
120 LET Sigma=.08
130 LET Ro=.04
140 LET Fi=5E-10
150 LET J=4
160 LET Psi=.0001
170 LET K=3
180 LET F=.0037
190 LET Q=.09
200 LET W1=49
210 FOR I=1 TO 2
220   LET Wg(I,0)=0
230   LET Wb(I,0)=0
240   LET Eg(I,0)=0
250   LET Eb(I,0)=0
260   LET Sg(I,0)=1
270   LET Sb(I,0)=0
280 NEXT I
290 PRINTER IS 16
300 INPUT "SKRIV KONTROLPERIODENS LAENGDE OG TRYK 'CONT': ",Rar
310 INPUT "SKRIV ABR I KONTROLPERIODEN OG TRYK 'CONT': ",Abr
320 Rar=Rar+1
330 FOR T=0 TO 30
340   V(T)=21000
350 NEXT T
360 FOR T=2 TO Rar
370   V(T)=Abr
380 NEXT T
390 Lambda=1350
400 FOR I=1 TO 2
410   Lam(I)=((2-I)*R+I-1)*Lambda/(R*P+(1-P))
420   Gam(I)=(B8*Lam(I)+B0*Delta)/(Lam(I)+Delta)
430 NEXT I
440 FOR A=0 TO 74
450   FOR I=1 TO 2
460     Ex=1+EXP(-Beta*(A-Ra))
470     Wg(I,A+1)=Wg(I,A)*(1-Sigma)+Lam(I)*Gam(I)/Ex
480     Wb(I,A+1)=Wb(I,A)*(1-(Sigma+Ro))+Lam(I)*Gam(I)/Ex
490     Eg(I,A+1)=Eg(I,A)+Fi*Wg(I,A)^J
500     Eb(I,A+1)=Eb(I,A)*(1-Ro)+Fi*Wb(I,A)^J
510     Sg(I,A+1)=Sg(I,A)*EXP(-Psi*Eg(I,A)^K)
520     Sb(I,A+1)=Sb(I,A)*(1-Ro)+Sg(I,A)*(1-EXP(-Psi*Eg(I,A)^K))
530   NEXT I
540   READ N(A)

```

## Simuleringsprocessen:

```

570 FOR T=0 TO 30
580   Wstreg1=0
590   Wstreg2=0
600   FOR A=0 TO 75
610     S=P*(Sg(1,A)+Sb(1,A))+(1-P)*(Sg(2,A)+Sb(2,A))
620     FOR I=1 TO 2
630       B=Sb(I,A)/(Sg(I,A)+Sb(I,A))
640       Wh(I)=(1-B)*Wg(I,A)+B*Wb(I,A)
650       Eh(I)=(1-B)*Eg(I,A)+B*Eb(I,A)
660       Eh(I)=1-EXP(-Eh(I))
670     NEXT I
680     W(A,T)=(P*Wh(1)*(Sb(1,A)+Sg(1,A))+(1-P)*Wh(2)*(Sb(2,A)+Sg(2,A)))/S
690     E(A,T)=(P*Eh(1)*(Sb(1,A)+Sg(1,A))+(1-P)*Eh(2)*(Sb(2,A)+Sg(2,A)))/S
700     Wstreg1=Wstreg1+W(A,T)*N(A)*S
710     Wstreg2=Wstreg2+N(A)*S
720   NEXT A
730   Wstreg(T)=Wstreg1/Wstreg2
740   Lstreg=F*Wstreg(T)/(1+EXP(Q*(Wstreg(T)-W1)))
750   Lambda=V(T)*Lstreg
760   FOR I=1 TO 2
770     Lam(I)=((2-I)*R+I-1)*Lambda/(R*P+(1-P))
780     Gam(I)=(B0*Lam(I)+B0*Delta)/(Lam(I)+Delta)
790   NEXT I
800   FOR A=74 TO 0 STEP -1
810     FOR I=1 TO 2
820       Ex=1+EXP(-Beta*(A-Ra))
830       Wg(I,A+1)=Wg(I,A)*(1-Sigma)+Lam(I)*Gam(I)/Ex
840       Wb(I,A+1)=Wb(I,A)*(1-(Sigma+Ro))+Lam(I)*Gam(I)/Ex
850       Eg(I,A+1)=Eg(I,A)+Fi*Wg(I,A)^J
860       Eb(I,A+1)=Eb(I,A)*(1-Ro)+Fi*Wb(I,A)^J
870       Sg(I,A+1)=Sg(I,A)*EXP(-Psi*Eg(I,A)^K)
880       Sb(I,A+1)=Sb(I,A)*(1-Ro)+Sg(I,A)*(1-EXP(-Psi*Eg(I,A)^K))
890     NEXT I
900   NEXT A
910 NEXT T
920 DATA 2.5,2.5,2.5,2.5,2.5,2.96,2.96,2.96,2.96,2.96,2.9,2.9,2.9,2.9,2.9
930 DATA 1.82,1.82,1.82,1.82,1.82,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43,1.43
940 DATA 1.43,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.33,1.04,1.04,1.04
950 DATA 1.04,1.04,1.04,1.04,1.04,1.04,1.04,0.74,0.74,0.74,0.74,0.74,0.74,0.74,0.74

```

### Udtegning af kurver:

```

220  PRINTER IS 0
1000 PRINT "W-STREG, K.PERIODE: ";Aa-1;" ABR: ";Abr
1010 MAT PRINT Wstreg
1020 PLOTTER IS 13,"GRAPHICS"
1030 GRAPHICS
1040 SCALE 0,30,0,100
1050 AXES 1,1,0,0,5,5,5
1060 FRAME
1070 FOR T=0 TO 30
1080   PLOT T,Wstreg(T)
1090 NEXT T
1100 DUMP GRAPHICS
1110 PRINT
1120 PRINT "W(A,T)"
1130 MAT H=W
1140 Scal=200
1150 GOSUB 1220
1160 MAT H=E*(100)
1170 PRINT
1180 PRINT "E(A,T)"
1190 Scal=200
1200 GOSUB 1220
1210 STOP
1220 PLOTTER IS 13,"GRAPHICS"
1230 GRAPHICS
1240 SCALE 0,100,0,Scal
1250 FRAME
1260 X0=0
1270 Y0=25
1280 GOSUB 1710
1290 X0=X
1300 Y0=Y
1310 GOSUB 1820
1320 X0=X
1330 Y0=Y
1340 GOSUB 1930
1350 X0=0
1360 Y0=25
1370 GOSUB 1930
1380 X0=0
1390 Y0=25
1400 GOSUB 1820
1410 Yh=Y
1420 X0=X
1430 Y0=Y
1440 GOSUB 1930
1450 Y0=Yh
1460 GOSUB 1710
1470 FOR T=0 TO 30
1480   Xt=T*.71
1490   Yt=25-T*.71
1500   PLOT 0,25,-2
1510   PLOT Xt,Yt,-1
1520   FOR A=0 TO 75
1530     X1=Xt+.92*A
1540     Y1=Yt+.4*A+H(A,T)
1550     PLOT X1,Y1

```

```
590 Xa=A*.92
600 Ya=25+A*.4+H(A,0)
610 PLOT Xa,Ya,-2
620 Ya=Ya-H(A,0)
630 FOR T=1 TO 30
640   X1=Xa+.71*T
650   Y1=Ya-.71*T+H(A,T)
660   PLOT X1,Y1,-1
670 NEXT T
680 NEXT A
690 DUMP GRAPHICS
700 RETURN
710 REM T LINIE
720 PLOT X0,Y0,-2
730 FOR T=1 TO 30
740   X=X0+T*.71
750   Y=Y0-T*.71
760   PLOT X,Y,-1
770   PLOT X-.5,Y-.5
780   IF INT(T/5)*5=T THEN PLOT X-1,Y-1
790   PLOT X,Y,-2
800 NEXT T
810 RETURN
820 REM A-LINIE
830 PLOT X0,Y0,-2
840 FOR A=1 TO 75
850   X=X0+A*.92
860   Y=Y0+A*.4
870   PLOT X,Y,-1
880   PLOT X+.5,Y-.5
890   IF INT(A/5)*5=A THEN PLOT X+1,Y-1
900   PLOT X,Y,-2
910 NEXT A
920 RETURN
930 REM LODRET LINIE
940 PLOT X0,Y0,-2
950 FOR Z=1 TO 75
960   LET Y=Y0+1.4*Z
970   PLOT X0,Y,-1
980   PLOT X0+.5,Y
990   IF INT(Z/5)*5=Z THEN PLOT X0+1.5,Y
000   PLOT X0,Y,-2
010 NEXT Z
020 RETURN
030 END
```

BILAG 8.

UNIVERSITÄT TÜBINGEN  
INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE BIOMETRIE  
DIREKTOR: PROF. DR. K. DIETZ

7400 TÜBINGEN 1, 1.3.1985  
WESTBAHNHOFSTRASSE 55  
TELEFON (0 70 71) 29 21 12

Mr E.M. Pedersen  
IMFUFA, hus 17.2  
RUC  
POSTBOX 260  
DK-4000 Roskilde  
Danmark

Dear Mr Pedersen,

Thanks to your insistence you helped me in detecting a printing error in Table 7.6: The numerical estimate of  $b_{\infty}$  should read 0.0043 instead of 0.00043. The derivation is as follows:

For large  $\lambda$  (=ATP) the average microfilarial density  $\bar{w}$  has a linear relationship with  $\lambda$  (see Fig. 7.8):

$$\bar{w} = c + b_{\infty} \lambda / (\sigma + \mu).$$

If you select Péndié and Fétékro, then you get:

$$\text{Fétékro: } 66 = c + b_{\infty} (1948)(8.3)(0.69)$$

$$\text{Péndié: } 41.5 = c + b_{\infty} (959)(8.3)(0.69).$$

The factor 8.3 is the life expectancy of one worm and 0.69 relates the maximum ATP as measured on adults to the average ATP which refers to all age groups. From this you can derive

$$b_{\infty} = 0.0043.$$

The model was run with the correct parameters for  $b_{\infty}$ . I am sorry that this caused some confusion.

Your second point about Eq. (7.18a,b) is also valid. In fact  $b_0$  should be dropped from these equations and Eq. (7.24) should be replaced by

$$\gamma_i(t) = \left[ (b_0\delta + b_\infty\lambda_i(t)) / (\delta + \lambda_i(t)) \right].$$

The computer equations used a different notation and I changed the definition of the parameters in the proof-reading stage. In the hurry I did not notice that some equations still contained the old notation.

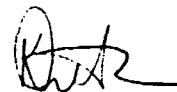
In order to get prevalence  $\underline{E}$  from averages  $\underline{e}$  I assume for an individual in a certain class  $i$  and age  $\underline{a}$  a Poisson distribution:

$$\underline{E} = 1 - \exp(-\underline{e}).$$

It seems that I forgot to mention this assumption explicitly. I enclose a reprint of a paper where the Poisson assumption is derived rigorously.

Please don't hesitate to query any further obscurities in my preliminary attempt to model onchocerciasis.

Yours sincerely,,



Prof. Dr. K. Dietz

Encl.

London School of Hygiene and Tropical Medicine  
(University of London)



Keppel Street London WC1E 7HT  
Telephone 01-636 8636 • Cables Hygower London WC1 • Telex 8953474

Division of Medical Statistics and Epidemiology

7th March 1985

Dr Erling M Petersen  
Saergeslippen No 1  
2620 Albergslund  
Denmark

Dear Dr Petersen

I enclose a copy of my comments on Dietz's onchocerciasis model, which were based on a draft for his chapter in the book "Population Dynamics of Infectious Diseases" edited by Roy Anderson. I also enclose a copy of Dietz's reply, but please treat this as confidential.

Yours sincerely

*Betty Kirkwood*

BETTY KIRKWOOD

Encs

P.S. I should be interested in any comments you may have.

## COMMENTS ON THE 'POPULATION DYNAMICS OF ONCHOCERCIASIS' BY KLAUS DIETZ

Betty Kirkwood, Tropical Epidemiology Unit, London School of Hygiene  
and Tropical Medicine

### INTRODUCTION

In these notes a critique is made of the model proposed by Dietz for the transmission of onchocerciasis. Certain aspects of the presentation of the model are obscure and no justification is given for a number of assumptions which underly its construction. Furthermore, some parts of the structure of the model and some of the assumptions on which it is based appear to be either incorrect or, at least, open to serious question. For these reasons it is suggested that the model, as presently formulated, does not serve as a reliable tool to investigate the consequences of onchocerciasis control activities.

### OUTLINE OF DIETZ'S PAPER

To clarify this commentary on Dietz's model, a brief outline of his paper is first presented. Following the Introduction and Summary and a description of the life cycle of Onchocerca volvulus, an account is given by Dietz of general aspects of modelling the transmission of filarial diseases. In this, Dietz emphasizes the relevance of taking into account both the magnitude of the worm load in the human host and the number of infective larvae in the vector. In pages 10-16, a general formal approach to modelling the dynamics of filarial infections is presented, although the results of this section of the paper do not appear to be used directly in the subsequent specific model for onchocerciasis. No discussion is presented here, therefore, of this section of the paper.



The next two sections of Dietz's paper are the ones which are the subject of these notes. The first describes the data base for the modelling of onchocerciasis and the second sets out the details of the model itself. The final section of the paper considers the projections, derived from the model, for various alternative strategies of control.

#### SUMMARY OF THE MODEL

The model gives a relationship between

- $\lambda$  - the annual transmission potential (ATP)
- $\bar{w}$  - the average number of adult worms per person
- $\bar{x}$  - the average number of infective larvae per fly, and
- $V$  - the annual biting rate (ABR)

It also gives a relationship between the prevalence of eye lesions, the prevalence of blindness and the above, but this part of the model will not be discussed here.

The primary aim of the model is to predict the effect on the average worm load and ATP of altering ABR by means of control measures on the population of flies. The model is derived, however, in the reverse order by means of the following steps:

1. Split the ATP ( $\lambda$ ) into separate terms  $\lambda_1$  for males and  $\lambda_2$  for females, reflecting the differential exposure of the sexes. It was arbitrarily assumed that  $\lambda_1 = 5\lambda_2$ .
2. Calculate the probability  $b\gamma_i$  ( $i=1$  for males,  $i=2$  for females) of an infective larva becoming a mature worm, assuming  $\gamma_i = (c\lambda_i + \delta)/(\lambda_i + \delta)$ , where  $b$ ,  $c$ ,  $\delta$  are constants and  $c \ll 1$ .

3. Generate a set of difference equations giving  $w$  (average worm load per person) for persons aged  $a + 1$  years at time  $t + 1$  years in terms of  $w$  for persons aged  $a$  at time  $t$ . Separate equations are generated for blind and non-blind persons and for males and females of each age.

Solve these equations for the equilibrium case where  $w$  is the same at times  $t + 1$  and  $t$  and is taken to be zero at birth.

Averaging  $w$  over all age groups for both sexes and for blind and non-blind persons gives the overall average worm load,  $\bar{w}$ . Thus,  $\bar{w}$  is related to  $\lambda$ , the ATP.

4. Calculate the average number of infective larvae per fly,  $\bar{l}$ , assuming

$$\bar{l} = f\bar{w}(1 + e^{q(\bar{w}-W)}) \text{ where } f, q, W \text{ are constants}$$

5. Calculate  $V$  (annual biting rate) =  $\lambda/\bar{l}$ .

Thus, the model relates ATP,  $\bar{w}$ ,  $\bar{l}$  and ABR under the assumption that the equilibrium solutions of the difference equations are valid and subject to other assumptions mentioned above and discussed in more detail later. The application of the model consists of postulating various changes in ABR through different control strategies and predicting the resultant changes in average worm load (from the difference equations) and ATP.

#### DATA BASE FOR THE MODEL

Data from seven villages were used to estimate the relationship between  $V(=ABR)$ ,  $\bar{l}$  and  $\bar{w}$ . The villages were in two sets and were from two separate studies. One set of three villages was in Cameroon; the other four villages, referred to as West African villages, were outside Cameroon and were in the area of the Onchocerciasis Control Programme. Since there were differences between the two studies, various adjustments were made by Dietz to make the two sets of data more comparable.

The first adjustment was to divide the microfilarial (mf) densities for the Cameroon villagers by 2 and to multiply those for the West African villagers by 2. This was done to make the relationship between average mf density and prevalence of eye lesions similar in the two sets of villages. This assumes, of course, that the true relationships were indeed comparable and that technical variations were responsible for the four-fold difference in mf count. (NB: It is doubtful whether it was correct for Dietz to attribute half this difference to the use of 2 mg snips in the Cameroon villages, since the average weight of a Holth punch skin snip, as used in the West African villages, has been estimated as 2.8 mg).

The second adjustment made by Dietz was to the estimates of ABR. In the West African villages, catching sites for flies were all close to the river where the biting rate would be high, whereas in the Cameroon villages a variety of sites was used. Thus, the ABR estimates for the West African villages were reduced by a factor of 2.5, this being the ratio between the ABR of the most productive catching site and the average AMR in the Cameroon villages.

The ABR's were also adjusted on the basis of Dietz's figure 4 showing the relationship between the average mf density (adjusted figures) and the average number of infective larvae per fly. Dietz claimed that this figure showed two curves, one for the Cameroon villages and one for the West African villages, whose slopes at the origin differ by a factor of 2.5. This seems a highly questionable interpretation of the seven scattered data points, especially as the indicated relationship for the West African villages implies a sharp fall in average number of infective larvae per fly when  $\bar{w}$  goes above about 40. (NB: It was assumed in the model that the number of mf per snip was proportional to the number of mature worms and here and elsewhere 'mf density' and 'worm load' were used interchangeably.)

Accepting for the moment Dietz's claim that his figure 4 shows two curves whose slopes at zero differ by the factor 2.5, the argument continues (pp 21-22) as follows: "This discrepancy can either be explained by a different human host choice probability or by different vector survival or both. The proportion of larvae of non-human origin in the vector of the West African villages is about 1% as compared to 50% in the Cameroon villages. This suggests that the vector in West Africa is more anthropophilic. If the human host choice probability of the two sets of villages differs by a factor of 2.5, then the reproduction rate will differ by a factor of  $2.5^2 = 6.25$ . Since the Annual Biting Rate in the West African villages has been over-estimated by a factor of 2.5 we only have to divide the Annual Biting Rates of the Cameroon villages by a factor of 2.5 in order to obtain a common scale which is proportional to the reproduction rate". The average number of infective larvae per fly were similarly adjusted to preserve the defined relationship between ABR and ATP.

The reproduction rates for the seven villages were then calculated as the ratio of the ABR to the critical ABR needed for a non-zero endemic level. The value of this critical ABR was found from Dietz's figure 5c showing the relationship between the prevalence of eye lesions and the adjusted ABR (on a log scale). The curve linking the 7 points gives 0% eye lesions at an ABR of 288 (corresponding to an unadjusted ABR of 720 for the Cameroon villages), which is taken as the critical ABR. However the curve appears to have been fitted purely by eye and there are no data points in the critical region. It is easy to see that the curve could have been drawn quite differently, particularly at the lower end, and still be equally consistent with the data, though giving a very different value for the critical ABR.

Other aspects of Dietz's use of the data from the seven villages relating to the fitting of the model will be discussed in the relevant sections below.

DERIVATION OF RELATIONSHIP BETWEEN THE PROBABILITY AN INFECTIVE LARVAE TURNS INTO A MATURE WORM AND  $\lambda$

The expression  $b(c\lambda_i + \delta)/(\lambda_i + \delta)$  for the probability that an infective larvae turns into a mature worm was chosen on the basis of Dietz's figure 8a relating average mf density to ATP.  $b, c,$  and  $\delta$  are constants with  $c \ll 1$  so that the probability decreases from a value of  $b$  (at very low ATP) to  $bc$  (at very high ATP). The probability is related to the slope of the curve in the figure, although Dietz did not make this relationship explicit.

The parameters  $c$  and  $\delta$  were estimated by Dietz from the figure as  $c = 0.027$  and  $\delta = 28.3$ , but no details of the estimation procedure were given. The value of  $b$  was estimated from the following equation (derivation not given) for the critical reproduction rate, assuming that the degree of exposure to onchocerciasis is not dependent on age:

$$R = \frac{\text{critical ABR} \times fb}{(\text{worm death rate} + \text{human death rate})} = 1$$

The death rates for humans and worms were taken by Dietz to be 0.04 and 0.08, respectively. The human death rate gives an expected lifespan of only 25 years, which seems surprisingly low. The critical ABR was previously estimated as 288 and  $f$  was estimated from the relationship between  $\bar{w}$  and  $\bar{\lambda}$  (see below) as 0.0037, giving  $b = 0.11$ . Dietz then stated that, as the above equation contains no age-specific exposure and as full exposure is only attained by adults,  $b$  should be increased to 0.16 to keep the critical ABR at the desired level. Again, no explanation for this adjustment was given.

## DIFFERENCE EQUATIONS FOR WORM LOADS

The difference equations were set up in the form:

(Worm load per person, age  $a + 1$ , time  $t + 1$ ) = (Worm load per person, age  $a$ , time  $t$ )  $\times$  (Fraction of worms surviving through year  $t \rightarrow t + 1$ ) + (average number of new worms gained during year  $t \rightarrow t + 1$ ).

Separate equations were given for the blind ( $b$ ) and non-blind ( $g$ -for good eyes) and for males (suffix  $i = 1$ ) and females ( $i = 2$ ).

The equations for the non-blind were

$$w_{gi}(a + 1, t + 1) = w_{gi}(a, t)(1 - \sigma) + b\gamma_i(t)/(1 + e^{-\beta(a - A)})$$

$\sigma$  is the death rate of the worms, so  $(1 - \sigma)$  is the fraction of worms surviving through the year.  $b\gamma_i(t)$  is the probability that an infective larva turns into a mature worm (see above).  $1/(1 + e^{-\beta(a - A)})$  represents the degree of exposure to onchocerciasis at age  $a$ , expressed as a proportion of full exposure and assumed to increase with age, being roughly proportional to body surface.  $A$  and  $\beta$  were chosen to have values 10 and 0.55 so that 50% of full exposure was reached at age 10 and 99% of full exposure was reached by age 18.

The correct expression for the average number of new worms gained during the year should, however, be (average no. of infective larvae received at full exposure)  $\times$  (degree of exposure)  $\times$  (probability infective larva becomes a mature worm). In Dietz's formulation, the first of these terms appears to be missing.

The difference equations for the blind were similar to those for the non-blind and were

$$w_{bi}(a + 1, t + 1) = w_{bi}(a, t)(1 - \sigma - \rho) + b\gamma_i(t)/(1 + e^{-\beta(a - A)}).$$

The only difference here is that the term  $\rho$ , representing the excess death rate among the blind\*, has been added to  $\sigma$ , the death rate of the worms.

---

\* It is this excess death rate which is assumed to be the cause of an observed decrease in mf density in the older age groups.

However, this is inappropriate. Firstly,  $\rho$  is a death rate of humans, not of worms, and the equations deal with the average number of worms per person. Secondly, an adjustment for the excess death rate of the blind would only be needed if the worm load of those blind who died was different from that of those who remained alive. This assumption has not been stated by Dietz and it is not clear that the necessary adjustment can be made easily to the above equation.

Finally, neither set of difference equations makes any allowance for the conversion of persons from being non-blind to blind during the year  $t \rightarrow t + 1$ .

#### CALCULATION OF OVERALL AVERAGE WORM LOAD

The worm loads calculated from the difference equations were first averaged over blind and non-blind persons to give

$$w_i(a,t) = (1-B_i(a,t))w_{gi}(a,t) + B_i(a,t) w_{bi}(a,t)$$

where  $B_i(a,t)$  is the prevalence of blindness in persons of sex  $i$ , aged  $a$  years at time  $t$ .

The descriptions by Dietz of the probability terms used in calculating the prevalences need to be revised as they are neither consistent with each other nor with the definition of prevalence. These descriptions were:

$$B_i(a,t) = s_{bi}(a,t)/s_i(a,t)$$

$s_{gi}(a,t)$  is the probability at time  $t$  that an individual of age  $a$  and sex  $i$  is not yet blind

$s_{bi}(a,t)$  is the probability at time  $t$  that a blind individual of age  $a$  and sex  $i$  is still alive

$s_i(a,t) = s_{gi}(a,t) + s_{bi}(a,t)$  is the probability that an individual of age  $a$  and sex  $i$  has not died due to blindness.

Alternative definitions of  $s_{gi}$ ,  $s_{bi}$  and  $s_i$  that would be properly consistent are:

$s_{gi}(a,t)$  is the probability that an individual of sex  $i$  who would be age  $a$  at time  $t$  is alive and not blind

$s_{bi}(a,t)$  is the probability that an individual of sex  $i$  who would be age  $a$  at time  $t$  is alive and blind

$s_i(a,t)$  is the probability that an individual of sex  $i$  who would be age  $a$  at time  $t$  is alive (i.e. this is simply a survival probability).

The worm loads were then averaged over age and sex to give the overall average worm load

$$\bar{w} = \frac{\sum_a p w_1(a,t) n(a) s_1(a,t) + \sum_a (1-p) w_2(a,t) n(a) s_2(a,t)}{\sum_a n(a) \{p s_1(a,t) + (1-p) s_2(a,t)\}}$$

$p$  is the proportion of males in the population, which Dietz assumed to be 0.5 for all ages.  $n(a)$  is the percentage of persons of age  $a$ ; this was taken from the age distribution of the standard population used by the Onchocerciasis Control Programme (OCP)

Two comments apply to this equation, one being minor and the other major. The minor point is that it would be preferable instead of assuming  $p = 0.5$  to use the actual age-sex distribution of the OCP standard population. The major criticism is that since the  $s_i(a,t)$  are survival probabilities, they also reflect the age structure of the population in the same way as the  $n(a)$ . Thus the equation incorrectly includes a double decrease in the contribution of older age groups leading to underestimation of the overall average worm load.



## DERIVATION OF RELATIONSHIP BETWEEN THE AVERAGE NUMBER OF INFECTIVE LARVAE PER FLY AND THE AVERAGE NUMBER OF WORMS PER PERSON

The average number of infective larvae per fly,  $\bar{x}$ , was assumed to equal  $f\bar{w}/(1 + e^{q(\bar{w}-W)})$  where  $f, q, W$  are constants. This relationship is illustrated in Dietz's figure 4 and has already been questioned in the discussion of the data base for the model as it implies a sharp fall in the average number of infective larvae per fly when  $\bar{w}$  goes above about 40. This also implies that a particular  $\bar{x}$  may result from either a low or a high  $\bar{w}$ .

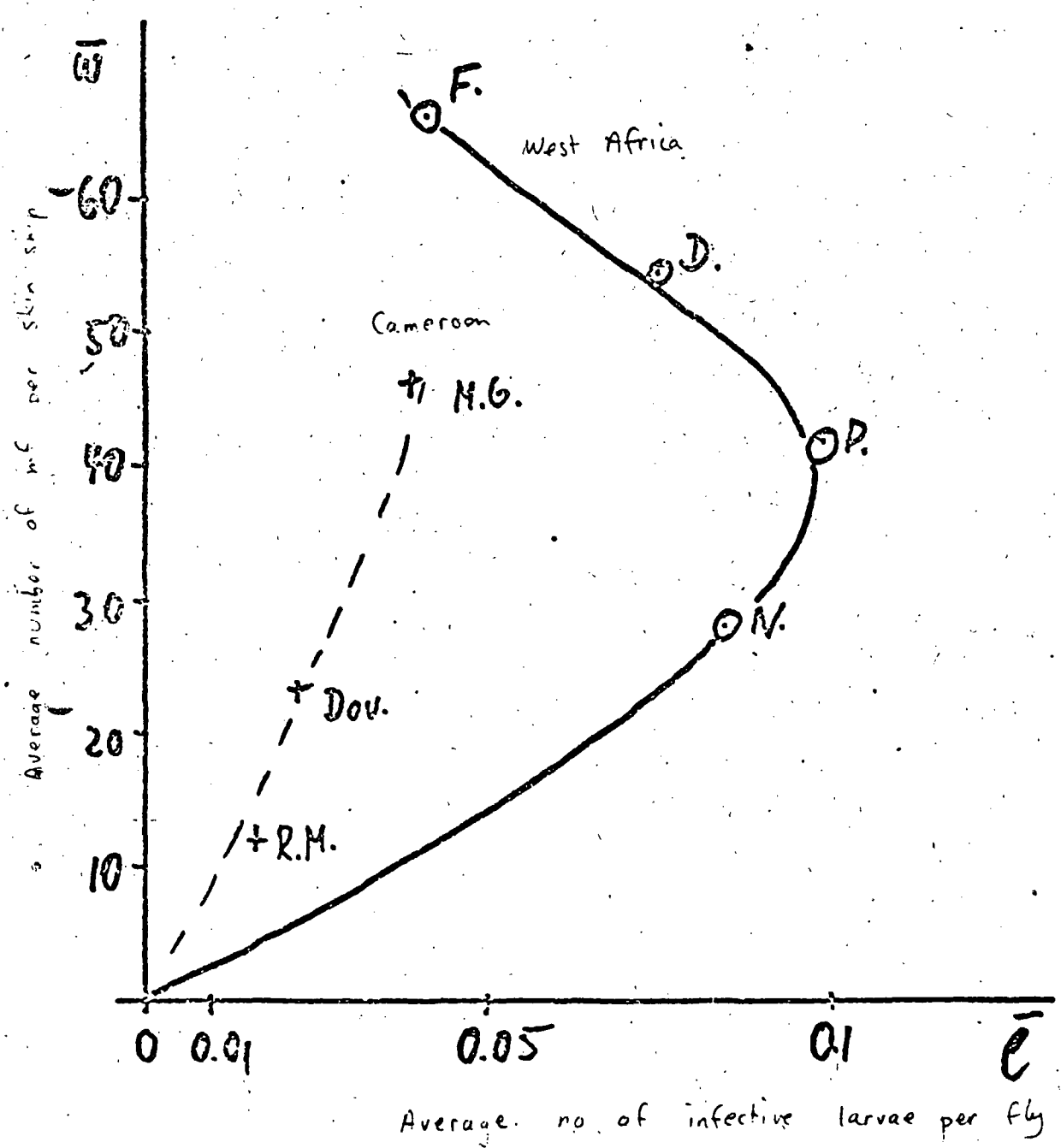
For low values of  $\bar{w}$  this expression equals  $f\bar{w}$  and so  $f$  equals the slope of the curve at the origin. It was estimated as 0.0037. Values of  $q = 0.09$  and  $W = 49$  were estimated in an unspecified way.

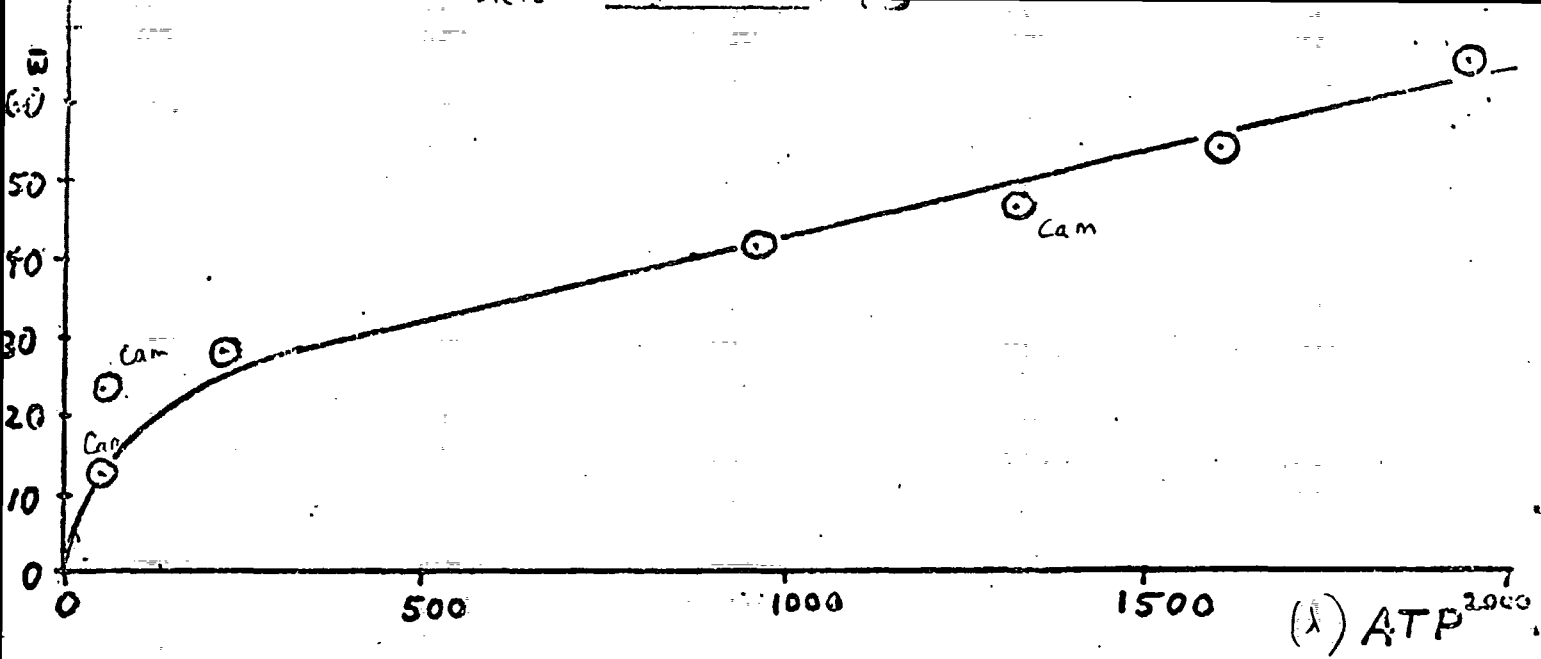
## CONCLUSIONS

In summary there seem to be important errors in the construction of the model, and some of the functional relationships used are questionable. The values of the parameters were either assumed with no reasons given or estimated from data from only 7 villages, the methods used rarely being described. 3 of these 7 villages were from a study in the Cameroon and 4 were from other West African countries in the Onchocerciasis Control Programme area. Several adjustments were necessary, some of which are questionable, to make the 2 sets of data compatible.

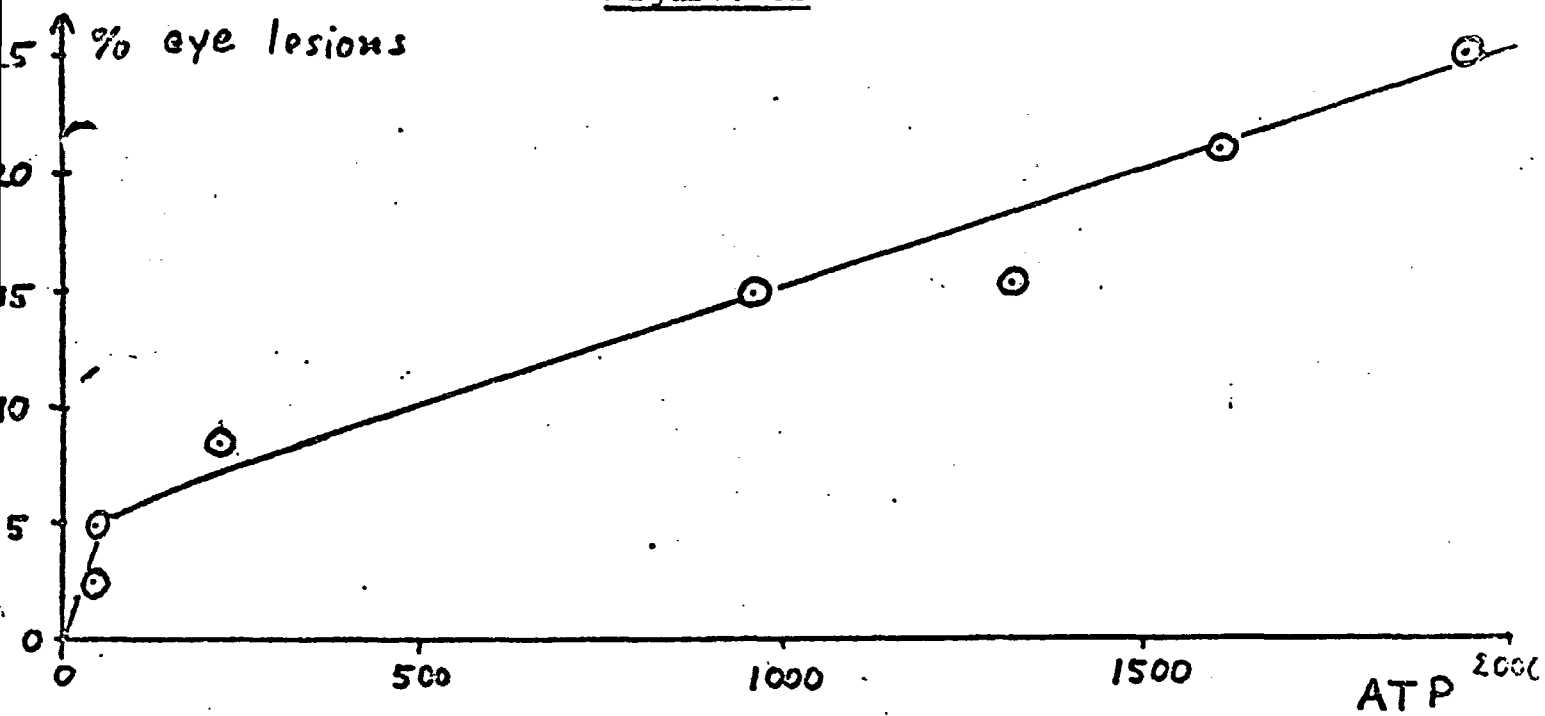
For these reasons, the present version of the model cannot be regarded as a valid or useful description of the population dynamics of onchocerciasis.

It is necessary that (i) errors in the model are corrected (ii) the various assumptions and unstated procedures are explained and justified more carefully and (iii) a study is made of the sensitivity of the model's predictions to changes in the assumptions and to the statistical uncertainties in the estimation of its parameters. It is also desirable that the data base for the model be expanded and that the compatibility of the derived functional relationships be tested with other data. Until these corrections and checks have been made no weight can safely be attached to the model's predictions.

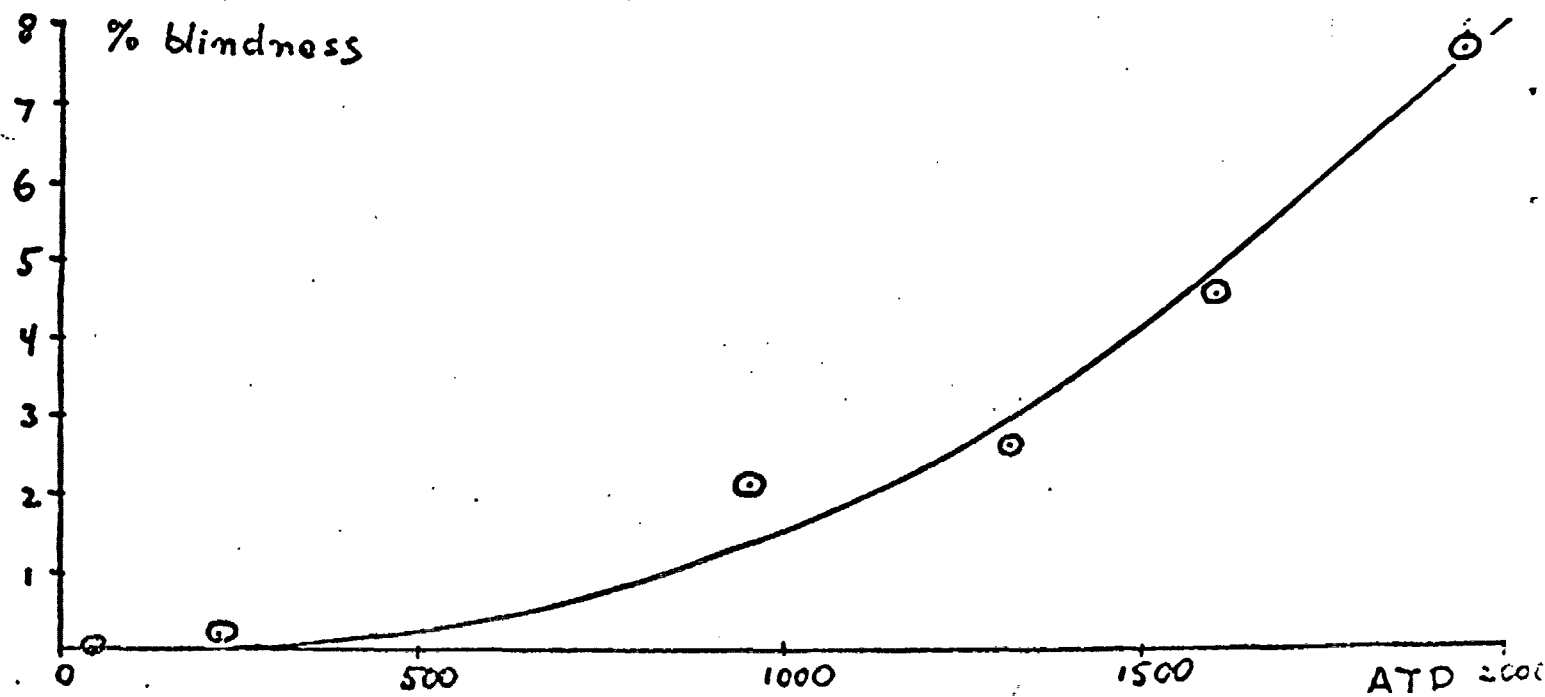


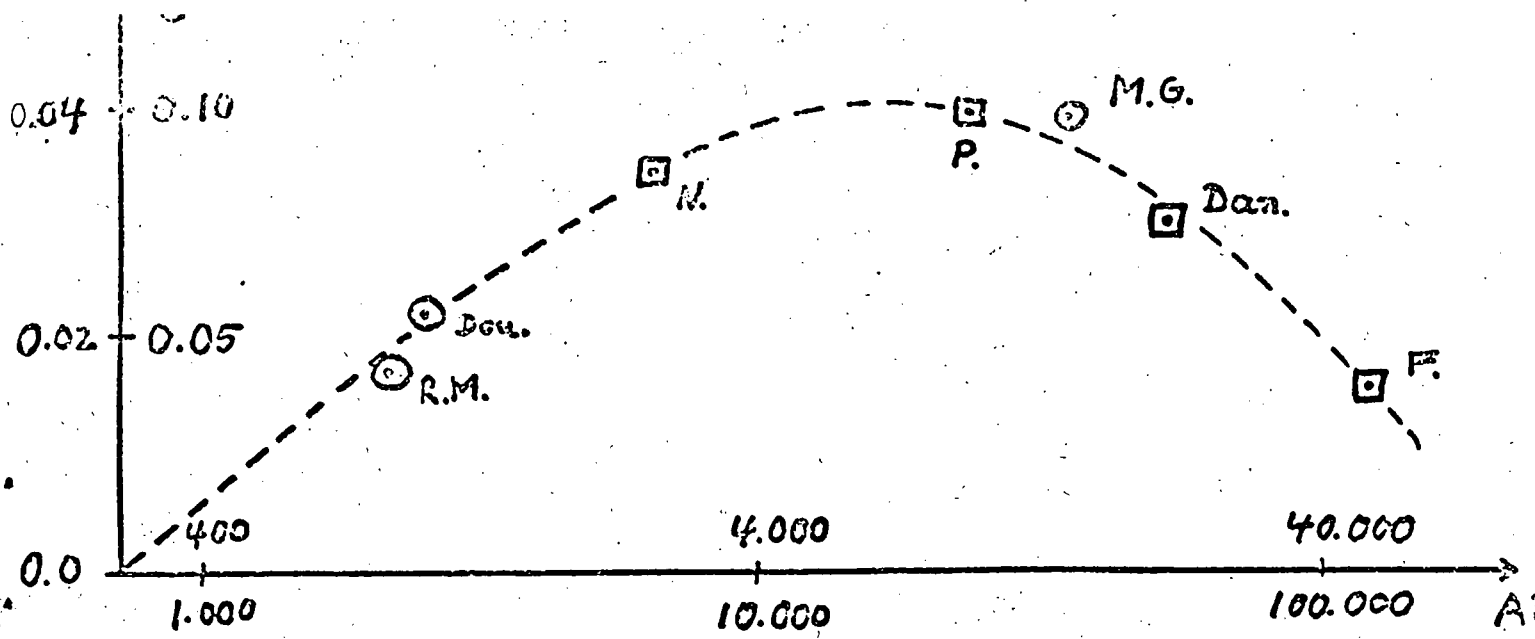


Dietz Figure: 8b

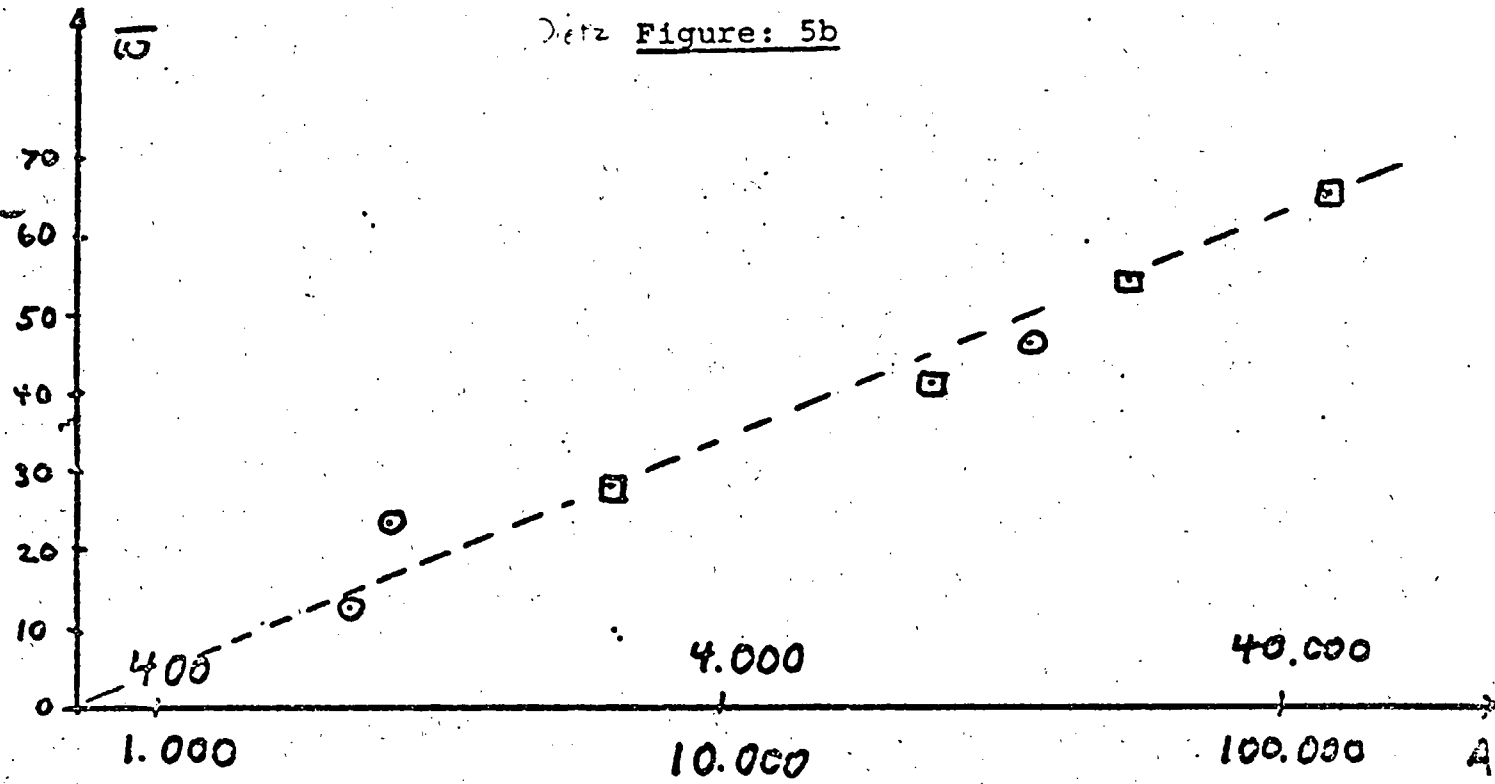


Dietz Figure: 8c

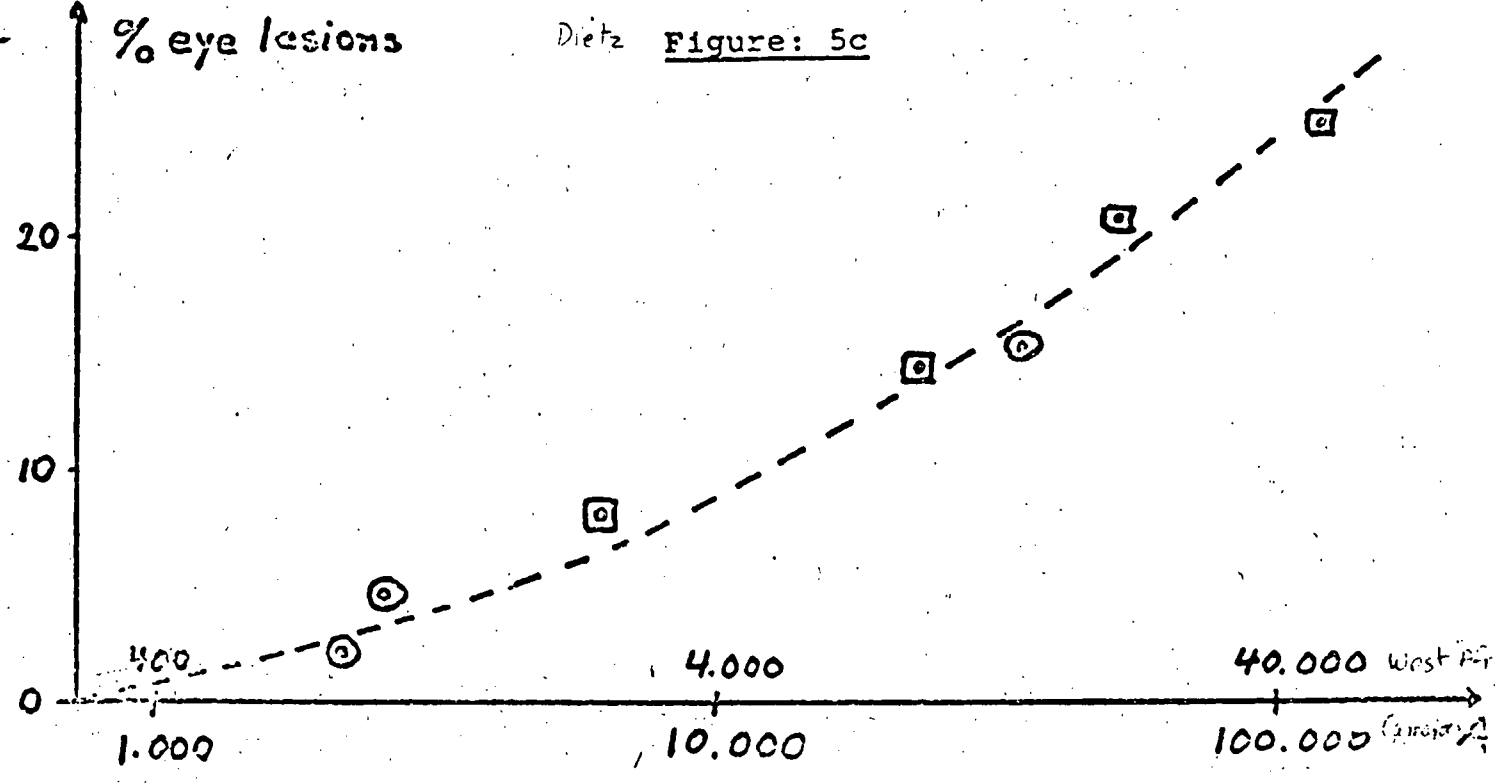




Dietz Figure: 5b



Dietz Figure: 5c



## BILAG 5.

### Diskretisering af den partielle differentiaalligningsmodel.

Udgangspunktet er to partielle differentiaalligninger (7.1), hvoraf vi kun viser diskretiseringen af den ene (den anden foretages på samme måde):

$$\frac{\partial w_{gi}}{\partial t} + \frac{\partial w_{gi}}{\partial a} = -\sigma w_{gi} + \frac{\lambda_i(t) \gamma_i(t)}{1 + \exp(-\beta(a-A))}$$

Skridtlængden  $(\partial t, \partial a)$  sættes lig 1:

$$\frac{w_{gi}(a+1, t+1) - w_{gi}(a+1, t)}{1} + \frac{w_{gi}(a+1, t) - w_{gi}(a, t)}{1} = \text{do.}$$

$$\downarrow$$
$$w_{gi}(a+1, t+1) = (1 - \sigma) w_{gi}(a, t) + \lambda_i(t) \gamma_i(t) / (1 + \exp(-\beta(a-A)))$$

LITTERATUR.

- Andersen, H.L. m.fl.: "Matematiske modeller for periodisk selektion i escherichia coli", Tekst nr. 66, IMFUFA, RUC 1983.
- Anderson, R.M., ed.: "The Population Dynamics of Infectious Diseases: Theory and Applications", London 1982.
- Anonymous: "Onchocerciasis Control in the Volta River Basin Area", OCP/73.1 - Report of the Mission for Preparatory Assistance to the Governments of: Dahomey, Ghana, Ivory Coast, Mali, Niger, Togo and Upper Volta. WHO, Geneva 1973.
- Bailey, Norman T.J.: "The Mathematical Theory of Infectious Diseases and its Applications", London 1975.
- Bailey, Norman T.J.: "The Biomathematics of Malaria", London 1982.
- Bradley, D.J.: "Epidemiological Models - Theory and Reality", i Anderson, R.M., ed.: "The Population Dynamics...".
- Dietz, K.: "Models for Vektor-borne Parasitic Diseases", Lecture notes in Biomathematics, bd. 39, 1980.
- Dietz, K.: "The Population Dynamics of Onchocerciasis", i Anderson, R.M., ed.: "The Population Dynamics...".
- Gade, L.O. m.fl.: "Stokastiske modeller i populationsgenetik", Tekst nr. 68, IMFUFA, RUC 1983.
- Heefelt, M.B.: "Kursusmateriale til Matematik B", Tekst nr. 80, IMFUFA, RUC 1984.
- Jensen, J.H.: "Matematiske modeller - vejledning eller vildledning?", Naturkampen nr 18, 1980.
- Lange, Troels: "En - to - mange", Tekst nr. 56, IMFUFA, RUC 1982.

Molineaux, L.: "Dynamics of Transmission", Oncho/WP/75.23,  
WHO, Geneva 1975.

Müller: "Worms and diseases", Heinemann, London 1975.

Pedersen, E.M., Kolstrup, N.: "Onchocerciasis in Tanzania,  
a Question of Control?",  
DANIDA, København 1982.

Roberts, J.M.D. m.fl.: "Onchocerciasis in Kenya, 9, 11 and 18  
Years After Elimination of the Vector",  
Bull. WHO, 37, p.195-212, 1967.

Skovsmose, Ole: "Didaktiske arbejdsopgaver 1-3", København  
1980-81.



- 1/78 "TANKER OM EN PRAKSIS" - et matematikprojekt.  
Projekt rapport af Anne Jensen, Lena Lindenskov, Marianne Kesselhahn og Nicolai Lomholt.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 2/78 "OPTIMERING" - Menneskets forøgede beherskelsesmuligheder af natur og samfund.  
Projekt rapport af Tom J. Andersen, Tommy R. Andersen, Gert Kreinøe og Peter H. Lassen.  
Vejleder: Bernhelm Booss.
- 3/78 "OPGAVESAMLING", breddekursus i fysik.  
Lasse Rasmussen, Aage Bonde Kræmmer, Jens Højgaard Jensen. Nr. 3 er a jour ført i marts 1984
- 4/78 "TRE ESSAYS" - om matematikundervisning, matematiklæreruddannelsen og videnskabsrindalismen.  
Mogens Niss. Nr. 4 er p.t. udgået.
- 5/78 "BIBLIOGRAFISK VEJLEDNING til studiet af DEN MODERNE FYSIKS HISTORIE".  
Helge Kragh. Nr. 5 er p.t. udgået.
- 6/78 "NOGLE ARTIKLER OG DEBATINDLÆG OM - læreruddannelse og undervisning i fysik, og - de naturvidenskabelige fags situation efter studenteroprøret".  
Karin Beyer, Jens Højgaard Jensen og Bent C. Jørgensen.
- 7/78 "MATEMATIKKENS FORHOLD TIL SAMFUNDSØKONOMIEN".  
B.V. Gnedenko. Nr. 7 er udgået.
- 8/78 "DYNAMIK OG DIAGRAMMER". Introduktion til energy-bond-graph formalismen.  
Peder Voetmann Christiansen.
- 9/78 "OM PRAKSIS' INDFLYDELSE PÅ MATEMATIKKENS UDVIKLING". - Motiver til Kepler's: "Nova Stereometria Doliorum Vinariorum".  
Projekt rapport af Lasse Rasmussen.  
Vejleder: Anders Madsen.
- 
- 10/79 "TERMODYNAMIK I GYMNASIET".  
Projekt rapport af Jan Christensen og Jeanne Mortensen.  
Vejledere: Karin Beyer og Peder Voetmann Christiansen.
- 11/79 "STATISTISK MATEMATIK"  
red. Jørgen Larsen
- 12/79 "LINEÆRE DIFFERENTIALLIGNINGER OG DIFFERENTIALLIGNINGSSYSTEMER".  
Mogens Brun Heefelt Nr. 12 er udgået
- 13/79 "CAVENDISH'S FORSØG I GYMNASIET".  
Projekt rapport af Gert Kreinøe.  
Vejleder: Albert Chr. Paulsen

14/79 "BOOKS ABOUT MATHEMATICS: History, Philosophy, Education, Models; System Theory, and Works of Reference etc. A Bibliography".

Else Høyrup.

Nr. 14 er p.t. udgået.

15/79 "STRUKTUREL STABILITET OG KATASTROFER i systemer i og udenfor termodynamisk ligevægt".

Specialeopgave af Leif S. Striegler.

Vejleder: Peder Voetmann Christiansen.

16/79 "STATISTIK I KRÆFTFORSKNINGEN".

Projektrapport af Michael Olsen og Jørn Jensen.

Vejleder: Jørgen Larsen.

17/79 "AT SPØRGE OG AT SVARE i fysikundervisningen".

Albert Christian Paulsen.

18/79 "MATHEMATICS AND THE REAL WORLD", Proceedings of an International Workshop, Roskilde University Centre, Denmark, 1978. Preprint.

Bernhelm Booss & Mogens Niss (eds.).

19/79 "GEOMETRI, SKOLE OG VIRKELIGHED".

Projektrapport af Tom J. Andersen, Tommy R. Andersen og Per H.H. Larsen.

Vejleder: Mogens Niss.

20/79 "STATISTISKE MODELLER TIL BESTEMMELSE AF SIKKE DOSER FOR CARCINOGENE STOFFER".

Projektrapport af Michael Olsen og Jørn Jensen.

Vejleder: Jørgen Larsen.

21/79 "KONTROL I GYMNASIET - FORMAL OG KONSEKVENSER".

Projektrapport af Crilles Bacher, Per S. Jensen, Preben Jensen og Torben Nysteen.

22/79 "SEMIOTIK OG SYSTEMEGENSKABER (1)".

1-port lineært response og støj i fysikken.

Peder Voetmann Christiansen.

23/79 "ON THE HISTORY OF EARLY WAVE MECHANICS - with special emphasis on the role of reality".

24/80 "MATEMATIKOPFATTELSE HOS 2.G'ERE".  
a+b 1. En analyse. 2. Interviewmateriale.

Projektrapport af Jan Christensen og Knud Lindhardt Rasmussen.

Vejleder: Mogens Niss.

Nr. 24 a+b er p.t. udgået.

25/80 "EKSAMENSOPGAVER", Dybdemodulet/fysik 1974-79.

26/80 "OM MATEMATISKE MODELLER".

En projektrapport og to artikler.

Jens Højgaard Jensen m.fl.

27/80 "METHODOLOGY AND PHILOSOPHY OF SCIENCE IN PAUL DIRAC'S PHYSICS".

Helge Kragh.

28/80 "DIELEKTRISK RELAXATION - et forslag til en ny model bygget på væskernes viscoelastiske egenskaber".

Projektrapport, speciale i fysik, af Gert Krætnøe.

Vejleder: Niels Boye Olsen.

- 29/80 "ODIN - undervisningsmateriale til et kursus i differentiallyigningsmodeller".  
 Projekt rapport af Tommy R. Andersen, Per H.H. Larsen og Peter H. Lassen.  
 Vejleder: Mogens Brun Heefelt
- 30/80 "FUSIONSENERGIEN - - ATOMSAMFUNDETS ENDESTATION".  
 Oluf Danielsen. Nr. 30 er udgået.  
 Udkommer medio 1982 på Fysik-, Matematik- og Kemilærer-  
 nes forlag.
- 31/80 "VIDENSKABSTEORETISKE PROBLEMER VED UNDERVISNINGSSY-  
 STEMER BASERET PÅ MENGDELÆRE". Nr. 31 er p.t. udgået  
 Projekt rapport af Troels Lange og Jørgen Karrebæk.  
 Vejleder: Stig Andur Pedersen.
- 32/80 "POLYMERE STOFFERS VISCOELASTISKE EGENSKABER - BELYST  
 VED HJÆLP AF MEKANISKE IMPEDANSMÅLINGER OG MOSSBAUER-  
 EFFEKTMÅLINGER".  
 Projekt rapport, speciale i fysik, af Crilles Bacher og  
 Preben Jensen.  
 Vejledere: Niels Boye Olsen og Peder Voetmann Chri-  
 stiansen.
- 33/80 "KONSTITUERING AF FAG INDEN FOR TEKNISK-NATURVIDENSKA-  
 BELIGE UDDANNELSER. I-II".  
 Arne Jakobsen.
- 34/80 "ENVIRONMENTAL IMPACT OF WIND ENERGY UTILIZATION".  
 ENERGY SERIES NO.1. Nr. 34 er udgået.  
 Bent Sørensen. Publ. i "Renewable Sources of Energy and the Environment",  
 Tycooli International Press, Dublin, 1981.
- 35/80 "HISTORISKE STUDIER I DEN NYERE ATOMFYSIKS UDVIKLING".  
 Helge Kragh.
- 36/80 "HVAD ER MENINGEN MED MATEMATIKUNDERVISNINGEN ?".  
 Fire artikler.  
 Mogens Niss.
- 37/80 "RENEWABLE ENERGY AND ENERGY STORAGE".  
 ENERGY SERIES NO.2.  
 Bent Sørensen.
- 
- 38/81 "TIL EN HISTORIE TEORI OM NATURERKENDELSE, TEKNOLOGI  
 OG SAMFUND". Nr. 38 er p.t. udgået  
 Projekt rapport af Erik Gade, Hans Hedal, Henrik Lau  
 og Finn Physant.  
 Vejledere: Stig Andur Pedersen, Helge Kragh og  
 Ib Thiersen.
- 39/81 "TIL KRITIKKEN AF VÆKSTØKONOMIEN".  
 Jens Højgaard Jensen.
- 40/81 "TELEKOMMUNIKATION I DANMARK - oplæg til en teknolo-  
 givurdering". Nr. 40 er p.t. udgået  
 Projekt rapport af Arne Jørgensen, Bruno Petersen og  
 Jan Vedde.  
 Vejleder: Per Nørgaard.
- 41/81 "PLANNING AND POLICY CONSIDERATIONS RELATED TO THE  
 INTRODUCTION OF RENEWABLE ENERGY SOURCES INTO ENERGY  
 SUPPLY SYSTEMS".  
 ENERGY SERIES NO.3.  
 Bent Sørensen.

- 42/81 "VIDENSKAB TEORI - SAMFUND - En introduktion til materialistiske videnskabsopfattelser".  
Helge Kragh og Stig Andur Pedersen.
- 43/81 1. "COMPARATIVE RISK ASSESSMENT OF TOTAL ENERGY SYSTEMS".  
2. "ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF DECENTRALIZATION".  
ENERGY SERIES NO.4.  
Bent Sørensen.
- 44/81 "HISTORISK UNDERSØGELSE AF DE EKSPERIMENTELLE FORUØS-  
NINGER FOR RUTHERFORDS ATOMMODEL".  
Projektrapport af Niels Thor Nielsen.  
Vejleder: Bent C. Jørgensen.
- 
- 45/82
- 46/82 "EKSEMPLARISK UNDERVISNING OG FYSISK ERKENDELSE -  
I+II ILLUSTRERET VED TO EKSEMPLER".  
Projektrapport af Torben O. Olsen, Lasse Rasmussen og  
Niels Dreyer Sørensen.  
Vejleder: Bent C. Jørgensen.
- 47/82 "BARSEBACK OG DET VÆRST OFFICIELT-TÆNKELIGE UHELD".  
ENERGY SERIES NO.5.  
Bent Sørensen.
- 48/82 "EN UNDERSØGELSE AF MATEMATIKUNDERVISNINGEN PÅ AD-  
GANGSKURSUS TIL KØBENHAVNS TEKNIKUM".  
Projektrapport af Lis Eilertzen, Jørgen Karrebæk,  
Troels Lange, Preben Nørregaard, Lissi Pedersen, Laust  
Rishøj, Lill Røn, Isac Showiki.  
Vejleder: Mogens Niss.
- 49/82 "ANALYSE AF MULTISPEKTRALE SATELLITBILLEDER".  
Projektrapport af Preben Nørregaard.  
Vejledere: Jørgen Larsen & Rasmus Ole Rasmussen.
- 50/82 "HERSLEV - MULIGHEDER FOR VEDVARENDE ENERGI I EN  
LANDSBY". ENERGY SERIES NO.6.  
Rapport af Bent Christensen, Bent Hove Jensen, Dennis  
B. Møller, Bjarne Laursen, Bjarne Lillethorup og Ja-  
cob Mørch Pedersen.  
Vejleder: Bent Sørensen.
- 51/82 "HVAD KAN DER GØRES FOR AT AFHJÆLPE PIGERS BLOKERING  
OVERFOR MATEMATIK?"  
Projektrapport af Lis Eilertzen, Lissi Pedersen, Lill  
Røn og Susanne Stender.
- 52/82 "DESUSPENSION OF SPLITTING ELLIPTIC SYMBOLS"  
Bernhelm Booss & Krzysztof Wojciechowski.
- 53/82 "THE CONSTITUTION OF SUBJECTS IN ENGINEERING  
EDUCATION".  
Arne Jakobsen & Stig Andur Pedersen.
- 54/82 "FUTURES RESEARCH" - A Philosophical Analysis of Its  
Subject-Matter and Methods.  
Stig Andur Pedersen & Johannes Witt-Hansen.

55/82 "MATEMATISKE MODELLER" - Litteratur på Roskilde  
Universitetsbibliotek.  
En bibliografi.  
Else Høyrup.

Vedr. tekst nr. 55/82:  
Se også tekst 62/83.

56/82 "ÉN - TO - MANGE" -  
En undersøgelse af matematisk økologi.  
Projektrapport af Troels Lange.  
Vejleder: Anders Madsen.

57/83 "ASPECT EKSPERIMENTET" -  
Skjulte variable i kvantemekanikken?  
Projektrapport af Tom Juul Andersen.  
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen.

Nr. 57 er udgået.

58/83 "MATEMATISKE VANDRINGER" - Modelbetragtninger  
over spredning af dyr mellem småbiotoper i  
agerlandet.  
Projektrapport af Per Hammershøj Jensen &  
Lene Vagn Rasmussen.  
Vejleder: Jørgen Larsen.

59/83 "THE METHODOLOGY OF ENERGY PLANNING".  
ENERGY SERIES NO. 7.  
Bent Sørensen.

60/83 "MATTEMATISK MØDEKSPERTISE" - et eksempel.  
Projektrapport af Erik O. Gade, Jørgen Karrebæk og  
Preben Nørregaard.  
Vejleder: Anders Madsen.

61/83 "FYSIKS IDEOLOGISKE FUNKTION", som et eksempel på  
en naturvidenskab - historisk set.  
Projektrapport af Annette Post Nielsen.  
Vejledere: Jens Høyrup, Jens Højgaard Jensen og  
Jørgen Vogelius.

62/83 "MATEMATISKE MODELLER" - Litteratur på Roskilde  
Universitetsbibliotek.  
En bibliografi. 2. rev. udgave  
Else Høyrup

63/83 "CREATING ENERGY FUTURES: A SHORT GUIDE TO  
ENERGY PLANNING".  
ENERGY SERIES No. 8  
David Crossley & Bent Sørensen

64/83 "VON MATHEMATIK UND KRIEG".  
Bernhelm Booss og Jens Høyrup

65/83 "ANVENDT MATEMATIK - TEORI ELLER PRAKSIS".  
Projektrapport af Per Hedegård Andersen, Kirsten  
Habekost, Carsten Holst-Jensen, Annelise von Moos,  
Else Marie Pedersen, Erling Møller Pedersen.  
Vejledere: Bernhelm Booss & Klaus Grünbaum

66/83 "MATEMATISKE MODELLER FOR PERIODISK SELEKTION I  
ESCHERICHIA COLI".  
Projektrapport af Hanne Lisbet Andersen, Ole  
Richard Jensen og Klavs Frisdahl.  
Vejledere: Jørgen Larsen og Anders Hede Madsen

- 67/83 "ELIPSOIDE METODEN - EN NY METODE TIL LINEÆR PROGRAMMERING?"  
Projektrapport af Lone Biilmann og Lars Boye  
Vejleder: Mogens Brun Heefelt
- 68/83 "STOKASTISKE MODELLER I POPULATIONSGENETIK"  
- til kritikken af teoriladede modeller.  
Projektrapport af Lise Ogdgård Gade, Susanne Hansen, Michael Hviid, Frank Mølgård Olsen.  
Vejleder: Jørgen Larsen.
- 69/83 "ELEVFORUDSÆTNINGER I FYSIK"  
- en test i l.g med kommentarer  
Albert Chr. Paulsen
- 70/83 "INDLÆRINGS- OG FORMIDLINGSPROBLEMER I MATEMATIK PÅ VOKSENUNDERVISNINGSNIVEAU"  
Projektrapport af Hanne Lisbet Andersen, Torben J. Andreasen, Svend Åge Houmann, Helle Glerup Jensen, Keld Fl. Nielsen, Lene Vagn Rasmussen.  
Vejleder: Klaus Grünbaum & Anders H. Madsen
- 71/83 "PIGER OG FYSIK"  
- et problem og en udfordring for skolen?  
Karin Beyer, Sussanne Blegaa, Birthe Olsen, Jette Reich & Mette Vedelsby
- 72/83 "VERDEN IFØLGE PEIRCE" - to metafysiske essays, om og af C.S. Peirce.  
Peder Voetmann Christiansen
- 73/83 "EN ENERGIANALYSE AF LANDBRUG"  
- økologisk contra traditionelt  
ENERGY SERIES No. 9  
Specialeopgave i fysik af Bent Hove Jensen  
Vejleder: Bent Sørensen
- 
- 74/84 "MINIATURISERING AF MIKROELEKTRONIK" - om videnskabeliggjort teknologi og nytten af at lære fysik  
Projektrapport af Bodil Harder og Linda Szkotak Jensen.  
Vejledere: Jens Højgaard Jensen og Bent C. Jørgensen
- 75/84 "MATEMATIKUNDERVISNINGEN I FREMTIDENS GYMNASIUM"  
- Case: Lineær programmering  
Projektrapport af Morten Blomhøj, Klavs Frisdahl, Frank Mølgaard Olsen  
Vejledere: Mogens Brun Heefelt & Jens Bjørneboe
- 76/84 "KERNEKRAFT I DANMARK?" - Et høringssvar indkaldt af miljøministeriet, med kritik af miljøstyrelsens rapporter af 15. marts 1984.  
ENERGY SERIES No. 10  
Af Niels Boye Olsen og Bent Sørensen
- 77/84 "POLITISKE INDEKS - FUP ELLER FAKTA?"  
Opinionsundersøgelser belyst ved statistiske modeller  
Projektrapport af Svend Åge Houmann, Keld Nielsen, Susanne Stender  
Vejledere: Jørgen Larsen & Jens Bjørneboe

- 78/84 "JÆVNSTRØMSLEDNINGSEVNE OG GITTERSTRUKTUR I AMORFT GERMANIUM"  
Specialerapport af Hans Hedal, Frank C. Ludvigsen og Finn C. Physant  
Vejleder: Niels Boye Olsen
- 79/84 "MATEMATIK OG ALMENDANNELSE"  
Projektrapport af Henrik Coster, Mikael Wennerberg Johansen, Povl Kattler, Birgitte Lydholm og Morten Overgaard Nielsen.  
Vejleder: Bernhelm Booss
- 80/84 "KURSUSMATERIALE TIL MATEMATIK B"  
Mogens Brun Heefelt
- 81/84 "FREKVENSafhængig LEDNINGSEVNE I AMORFT GERMANIUM"  
Specialerapport af Jørgen Wind Petersen og Jan Christensen  
Vejleder: Niels Boye Olsen
- 82/84 "MATEMATIK- OG FYSIKUNDERVISNINGEN I DET AUTOMATISEREDE SAMFUND"  
Rapport fra et seminar afholdt i Hvidovre 25-27 april 1983  
Red.: Jens Højgaard Jensen, Bent C. Jørgensen og Mogens Niss
- 83/84 "ON THE QUANTIFICATION OF SECURITY" nr. 83 er p.t. udgået  
PEACE RESEARCH SERIES NO. 1  
af Bent Sørensen
- 84/84 " NOGLE ARTIKLER OM MATEMATIK, FYSIK OG ALMENDANNELSE".  
Jens Højgaard Jensen, Mogens Niss m. fl.
- 85/84 "CENTRIFUGALREGULATORER OG MATEMATIK"  
Specialerapport af Per Hedegård Andersen, Carsten Holst-Jensen, Else Marie Pedersen og Erling Møller Pedersen  
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 86/84 "SECURITY IMPLICATIONS OF ALTERNATIVE DEFENSE OPTIONS FOR WESTERN EUROPE"  
PEACE RESEARCH SERIES NO. 2  
af Bent Sørensen
- 87/84 "A SIMPLE MODEL OF AC HOPPING CONDUCTIVITY IN DISORDERED SOLIDS"  
af Jeppe C. Dyre
- 88/84 "RISE, FALL AND RESURRECTION OF INFINITESIMALS"  
af Detlef Laugwitz
- 89/84 "FJERNVARMEOPTIMERING"  
af Bjarne Lillethorup & Jacob Mørch Pedersen
- 90/84 "ENERGI I I.G- en teori for tilrettelæggelse"  
af Albert Chr. Paulsen
- 
- 91/85 "KVANTETEORI FOR GYMNASIET"  
1. Lærervejledning  
Projektrapport af: Birger Lundgren, Henning Sten Hansen og John Johansson  
Vejleder: Torsten Meyer

92/85 "KVANTETEORIER FOR GYMNASIET  
2. Materiale

Projektrapport af: Birger Lundgren, Henning  
Sten Hansen og John Johansson

Vejleder: Torsten Meyer

93/85 "THE SEMIOTICS OF QUANTUM-NON-LOCALITY"

af Peder Voetmann Christiansen

94/85 "TREENIGHEDEN BOURBAKI - generalen, matematikeren  
og ånden"

Projektrapport af: Morten Blomhøj, Klavs Frisdahl  
og Frank M. Olsen

Vejleder: Mogens Niss

95/85 "AN ALTERNATIV DEFENSE PLAN FOR WESTERN EUROPE"

Peace research series no. 3

af Bent Sørensen

96/85 "ASPEKTER VED KRAFTVARMEFORSYNING"

af Bjarne Lillethorup

Vejleder: Bent Sørensen

97/85 "ON THE PHYSICS OF A.C. HOPPING CONDUCTIVITY"

Jeppe C. Dyre

98/85 "VALGMULIGHEDER I INFORMATIONSAALDEREN"

af Bent Sørensen

99/85 "Der er langt fra Q til R"

Projektrapport af: Niels Jørgensen og Mikael Klintorp

Vejleder: Andur Pedersen

100/85 "TALSYSTEMETS OPBYGNING"

af Mogens Niss

101/85 "EXTENDED MOMENTUM THEORY FOR WINDMILLS  
IN PERTURBATIVE FORM"

af Ganesh Sengupta

102/85 "OPSTILLING OG ANALYSE AF MATEMATISKE MODELLER, BELYST VED  
MODELLER OVER KØERS FODEROPTAGELSE OG - OMSÆTNING"

Projektrapport af: Lis Eilertzen, Kirsten Habekost, Lill Røn  
og Susanne Stender

Vejleder: Klaus Grünbaum

103/85 "ØDSLE KOLDKRIGERE & VIDENSKABENS LYSE IDEER"

Projektrapport af: Niels Ole Dam og Kurt Jensen

Vejleder: Bent Sørensen

104/85 "ANALOGREGNEMASKINEN OG LORENZLIGNINGER"

af: Jens Jæger