

2 projekter om modellering af influenzaepidemier

**Influenzaepidemier-
et matematisk
modelleringsprojekt**

Af:

Claus Jørgensen
Christina Lohfert
Martin Mikkelsen
Anne-Louise H. Nielsen

**Influenza A:
Den tilbagevendende
plage- et
modelleringsprojekt**

Af:

Beth Paludan Carlsen
Christian Dahmcke
Lena Petersen
Michael Wagner

Vejleder: Morten Blomhøj

TEKSTER fra

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

IMFUFA · Roskilde Universitetscenter · Postboks 260 · DK-4000 Roskilde
Claus Jørgensen, Christina Lohfert, Martin Mikkelsen, Anne-Louise H. Nielsen,
Beth Paludan Carlsen, Christian Dahmcke, Lena Petersen, Michael Wagner.

Vejleder: Morten Blomhøj: 2 projekter om modellering af influenzaepidemier.
Influenzaepidemier – et matematisk modelleringsprojekt og Influenza A: Den
tilbagevendende plage – et modelleringsprojekt.

IMFUFA tekst nr. 410/2002

159 sider

ISSN 0106-6242

Abstract:

Influenzaepidemier- et matematisk modelleringsprojekt

En deterministisk aldersstruktureret SIR-model opstilles med henblik på at undersøge om man, ved at vaccinere anderledes end i dag, helt kan undgå influenzaepidemier. Vores fokus er, at undersøge kontaktraternes og vaccinationsgradens betydning for udviklingen af en epidemi. I modellen tages der udgangspunkt i en befolkning med en jævn aldersfordeling, som fx den danske. Befolkningen opdeles i fem aldersgrupper: 1- til 5-årige, 6- til 15-årige, 16- til 25-årige, 26- til 64-årige og 65- til 75-årige. Befolkningens kontaktmønstre er modelleret ved at aldersgrupperne tildeles forskellige kontaktrater indenfor og mellem grupperne.

Simuleringer i modellen reproducerer en række observerede influenzafænomener, herunder at børn (6- til 15-årige) er den gruppe, der rammes først under en epidemi, og at denne gruppe har den højeste angrebsrate. Modellens resultater ses det at vaccination i den gruppe med de største kontaktrater, i dette tilfælde de 6- til 15-årige, har den største effekt i nedbringelse af den samlede angrebsrate for befolkningen. Fuld vaccinationsdækning af de 6- til 15-årige kan i modellen reducere angrebsraten for den samlede befolkning fra 51% til 2,7%. Det er muligt at forhindre en epidemi (en angrebsraten mindre end 2%) ved fuld vaccinationsdækning af de 1- til 5-årige og de 6- til 15-årige, svarende til at en femtedel af befolkningen vaccineres.

Keywords: Influenza A, matematisk modellering, SIR-model, vaccination, epidemiologi, kontaktmønstre.

Influenza A: Den tilbagevendende plage- et modelleringsprojekt

Denne rapport omhandler epidemiologisk modellering af influenza A. Der fokuseres på antigenetisk drift og skift og deres sammenhæng med epidemier og pandemier. Den biologiske viden om disse fænomener, matematiseres derefter og indføres i en udbygget SIR-model. I videreudviklingen af modellen, fokuseres der på den afbrudte immunitet, som drift og skift bevirker, og der indføres en deimmuniseringsproces, således at der bliver tale om en SIRS-model.

Resultatet af modellen sammenholdes med et givent datasæts kvalitative mønster, som omfatter indberetningen af influenzatilfælde fra 1965-93, samt standardmål for mængden af inficerede under epidemier og pandemier.

Vi har fundet at det ikke er muligt, udelukkende på grundlag af den biologiske viden, at opstille en model der viser influenza As drift og skift. Det er dog lykkedes, med data-baserede estimater for kontakt- og deimmuniseringsraten, at gengive forekomsten af epidemier og pandemier.

Keywords: Epidemiologi, influenza A, SIRS-model, Kermack-Mckendrick model, HA-protein, epitoper, deimmunisering.

Indholdsfortegnelse:

<i>Forord til tekst</i>	4
<i>Influenzaepidemier- et matematisk modelleringsprojekt</i>	5
1 Forord.....	6
2 Motivation	6
3 Metode	10
4 Modeller og muligheder	13
5 SIR-modellen.....	16
6 Faktorer.....	28
7 Opstilling af model.....	48
8 Resultater	56
9 Diskussion.....	69
10 Konklusion	73
11 Perspektivering.....	74
12 Referenceliste.....	76
13 Bilag 1.....	80
14 Bilag 2.....	81
<i>Influenza A: Den tilbagevendende plage- et modelleringsprojekt</i>	86
1 Forord.....	87
2 Indledning	87
3 Metodeafsnit.....	88
4 Det kvalitative mønster	90

5	Epidemier og pandemier.....	90
6	Vores biologiske tese.....	100
7	Introduktion til matematisk epidemimodellering.....	102
8	Udbygningen af SIR-modellen.....	109
9	Parametre.....	115
10	Vores biologiske og matematiske antagelser.....	124
11	Modellering.....	125
12	Resultater.....	134
13	Diskussion.....	138
14	Konklusion.....	139
15	Perspektivering.....	140
16	Litteraturliste.....	141
17	Bilag 1: Indberettede influenza tilfælde.....	145
	Bilag 2: Matlab skript.....	148
	Bilag 3: Matlab skript.....	149
	Bilag 4: Aminosyreændringer.....	150
	Bilag 5: v varieres mens c holdes konstant.....	151
	Bilag 6: Danmarks befolkning.....	152
	Bilag 7: Diagram 1-10.....	153

Forord til tekst

Denne tekst indeholder to projekter der er skrevet på 4. semester på Naturvidenskabelige basisuddannelse på Roskilde Universitetscenter i foråret 2002. De to projekter omhandler begge modellering af influenza. Projekter benyttet hver sin indfaldsvinkel. Det første projekt er en matematisk modellering af en influenzaepidemi i en aldersstruktureret befolkning. Den opstillede model kan bruges til at evaluere forskellige vaccinationsstrategier. Det andet projekt er en matematisk modellering af influenza A virus evolution. Modellen beskriver samspillet mellem antigenetisk drift og skift og størrelsen af årligt tilbagevendende influenza epidemier.

I forbindelse med udarbejdelsen af denne tekst kan enkelte elementer været gået tabt i forhold til originalteksten, fx forside og bilag. Begge projekter findes dog, i deres originale form, på Roskilde Universitetsbibliotek (RUB).

Influenzaepidemier- et matematisk modelleringsprojekt

Af:

Claus Jørgensen

Christina Lohfert

Martin Mikkelsen

Anne-Louise H. Nielsen

Vejleder:

Morten Blomhøj

Den naturvidenskabelige basisuddannelse på Roskilde Universitetscenter, foråret 2002

1 Forord

Gennem projekt processen har vi haft kontakt til eksterne personer der har tilføjet projektet interessante tanker og drejninger. Vi vil gerne takke Lone Simonsen, Staff Epidemiologist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases og Ira Longini, Professor in Biostatistics, Emory University.

Endelig en stor tak til vores vejleder Morten Blomhøj.

1.1 Målgruppe

Rapporten er henvendt til andre studerende, med en vis matematisk og biologisk viden, som er interesseret i den erkendelses- og forståelsesmæssige proces som modelleringprocessen er, samt den generelle influenzadynamik.

Rapporten er således udformet med andre studerende som målgruppe.

Vi vil gerne fremhæve at resultatafsnittet kunne have interesse for forskere indenfor feltet. Ydermere er resultaterne i denne rapport relevante for sundhedsmyndigheder og andre institutioner, som arbejder med vaccinationsstrategier.

Rapporten er ikke direkte henvendt til denne gruppe.

2 Motivation

Undersøgelser peger på børn som drivkraften for en influenzaepidemi [Altemeier, 2000]. Ydermere har erfaringer fra Japan vist, at et vaccinationsprogram rettet særligt mod skolebørn kan nedsætte dødeligheden blandt de ældre mennesker [Reichert et al., 2001]. Dette får os til at overveje, om man ved at vaccinere anderledes end i dag, hvor det hovedsagligt kun er den ældre del af befolkningen, der vaccineres, helt kan undgå influenzaepidemier?

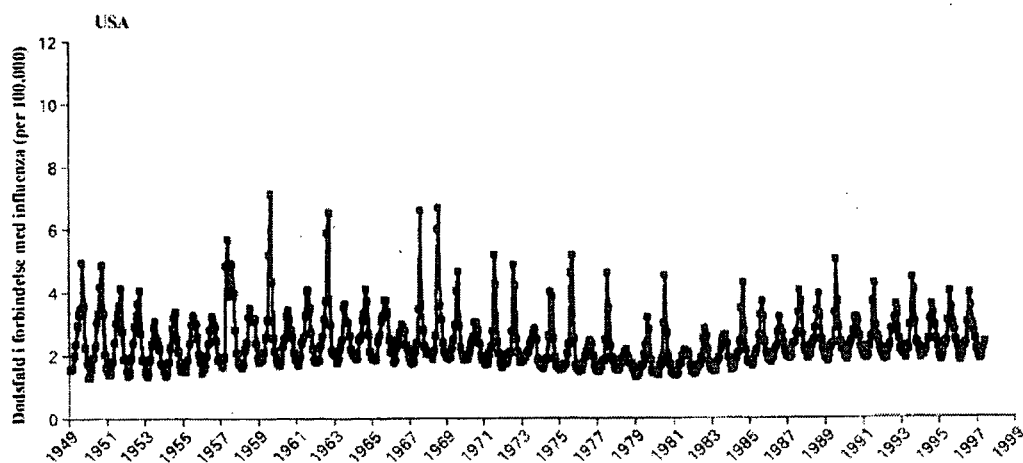
2.1 Problemfelt

Influenza er stort set den eneste infektionssygdom, der stadig optræder som epidemi i den vestlige verden. Ofte spreder epidemien sig i vinterhalvåret over den nordlige halvkugle. [Cox & Subbarao, 2000]

Influenza er en virussygdom, som smitter fra person til person. Influenzavirus sætter sig i meget små vanddråber (kaldet aerosoler), som kan svæve i luften, hvilket gør sygdommen meget smitsom. Disse aerosoler trænger ind i kroppen gennem mund og næse. Der behøver derfor ikke at være direkte fysisk kontakt mellem to individer for at der overføres smitte [Arden, 2000].

Influenza er ikke farlig i sig selv, men den kan medføre andre følgesygdomme såsom lungebetændelse og bronkitis. [Arden, 2000]. Under en influenzaepidemi ses en øget dødelighed af disse følgesygdomme [Nicholson et al., 1998]. Dødeligheden er størst hos ældre og svage mennesker [Reichert et al., 2001].

Der findes endvidere tre typer af influenza, type A, B og C. Vi vil hurtigt slå fast, at denne rapport udelukkende omhandler type A, som er mest udbredte.

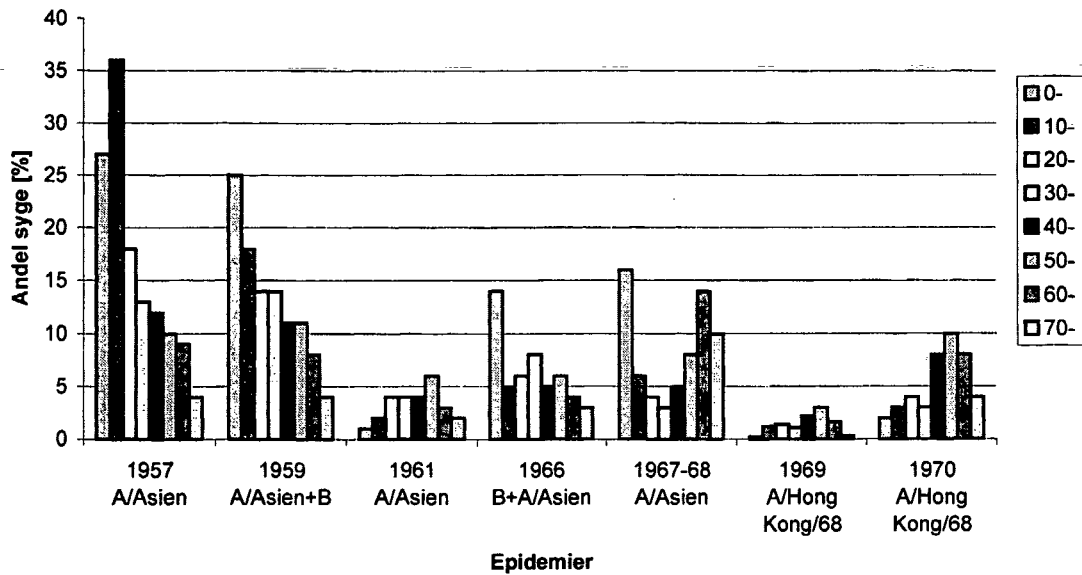


Figur 2.1 Grafen viser antallet af influenza relaterede dødsfald pr. 100.000 indbyggere i USA over en periode på 50 år. Det ses at dødeligheden som følge af influenza topper en gang årligt, hvilket indikerer at influenzaepidemier optræder netop en gang om året. [Reichert et al., 2001]

Det er iagttaget at epidemier dør ud, uden at hele befolkningen har været smittet, ligesom epidemier varierer meget i størrelse. I de sidste 100 år har man observeret enkelte meget store epidemier, kaldet *pandemier*. Disse pandemier rammer globalt og med mange syge til følge. Der har været tre veldokumenterede pandemier i det 20. århundrede. Den første fandt sted i 1918-1919 og kendes bedre som "Den Spanske Syge" (Spansk influenza A). I USA blev op mod 40% af alle skolebørn smittet. Den pandemi medførte af ukendte årsager også langt flere dødsfald end de to senere pandemier selvom antallet, der blev syge stort set var det samme. I 1957-1958 (Asian influenza A) var der igen en pandemi. Her så man at over 50% af alle børn mellem 5-19 år blev ramt. I 1968 (Hong Kong influenza A) ramte endnu en pandemi. Her var det også børnene, der blev hårdest ramt. 40% af børn mellem 10-14 år blev ramt. Dette er samtidig også den sidste observerede pandemi. [Cox & Subbarao, 2000]

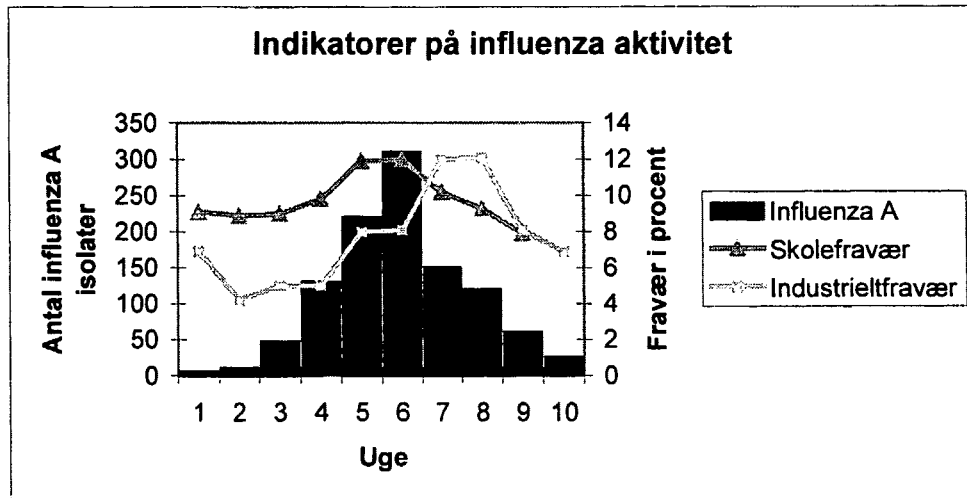
Ud fra observationer af både pandemier og epidemier ses det, at influenza rammer forskelligt i befolkningen. Ved nogle epidemier er det kun en bestemt aldersgruppe der bliver ramt, mens andre aldersgrupper ikke rammes i lige så høj grad (se Figur 2.2).

Andel smittede under epidemien afhængig af alder



Figur 2.2. Diagrammet illustrerer aldersfordelingen af de syge under flere forskellige influenzaepidemier i Londons forstæder. Det ses at der er stor forskel i det samlede antal smittede under forløbet for de forskellige aldersklasser. [Johansen et al., 1989/90]

Der er også iagttaget en forskel i, hvornår epidemiforløbene for de forskellige aldersklasser topper. Ud fra sygefravær i skoler og på arbejdspladser kan man se at epidemikurven for børn topper før den for hele samfundet. Derefter følger de voksne efter ca. 2-3 uger [Nicholson, 1998] (se Figur 2.3). Det er også observeret at der procentvis er flest børn, der rammes af sygdommen. [Altermeier 2000].



Figur 2.3 Indikatorer på influenzaaktivitet. Ud fra skolefravær og industrielfravær ses at epidemikurven for skolebørnene topper først og at epidemikurven for de voksne topper 2 til 3 uger senere. [Nicholson et al., 1998]

2.2 Problemformulering

Vi arbejder ud fra følgende problemformulering:

Kan man, ved at vaccinere anderledes end i dag, helt undgå influenzaepidemier?

Med influenzaepidemi forstås at sygdomsaktiviteten af influenza er signifikant større end resten af året. Der findes forskellige definitioner af begrebet "epidemi" bl.a. afhængig af fagområde. Inden for matematikken defineres en epidemi som at antallet af smittede i en periode stiger eksponentielt. Indenfor sundhedssektoren bruger man begrebet epidemi når der sker en markant stigning i antallet af syge, fx når antallet smittede under hele epidemiforløbet når op imellem 5 og 10% af den samlede befolkning [www.ssi.dk].

Ved at undgå en influenzaepidemi mener vi, at *angrebsraten* for den samlede befolkning er tilstrækkelig lille, fx under 2%. Med *angrebsraten* mener vi den andel, der bliver smittet i løbet af epidemiforløbet.

Vi vil forsøge at besvare problemformuleringen ved at opstille en matematisk model, der beskriver et influenzaepidemiforløb. Det skal gennem modellen være muligt at afprøve, hvad vaccination af forskellige befolkningsgrupper betyder for epidemiudviklingen. I opstillingen af modellen vil det være naturligt at diskutere og argumentere for de valg, vi bliver nødt til at træffe. Vi vil her forholde os reflektivt til modelopstillingen.

Den refleksive del.

Gennem rapporten vil vi ofte stoppe op og reflektere over de overvejelser og antagelser, vi gør os. Vi vil således ofte overveje betydningen af de beslutninger, vi tager mht. til modellen. Samtidig overvejes hvilke konsekvenser disse vil have for den endelige models anvendelighed.

Den praktiske del

Ud fra problemformuleringen, vil vi opstille en matematisk model, der beskriver en influenzaepidemis forløb. Vi vil tage udgangspunkt i en simpel model, som vi vil skitsere udbygningsforslag til. Efter at have opstillet modellen, vil vi forsøge at besvare vores problemformulering ved at simulere epidemiforløb i modellen.

Fokusering på modelleringen

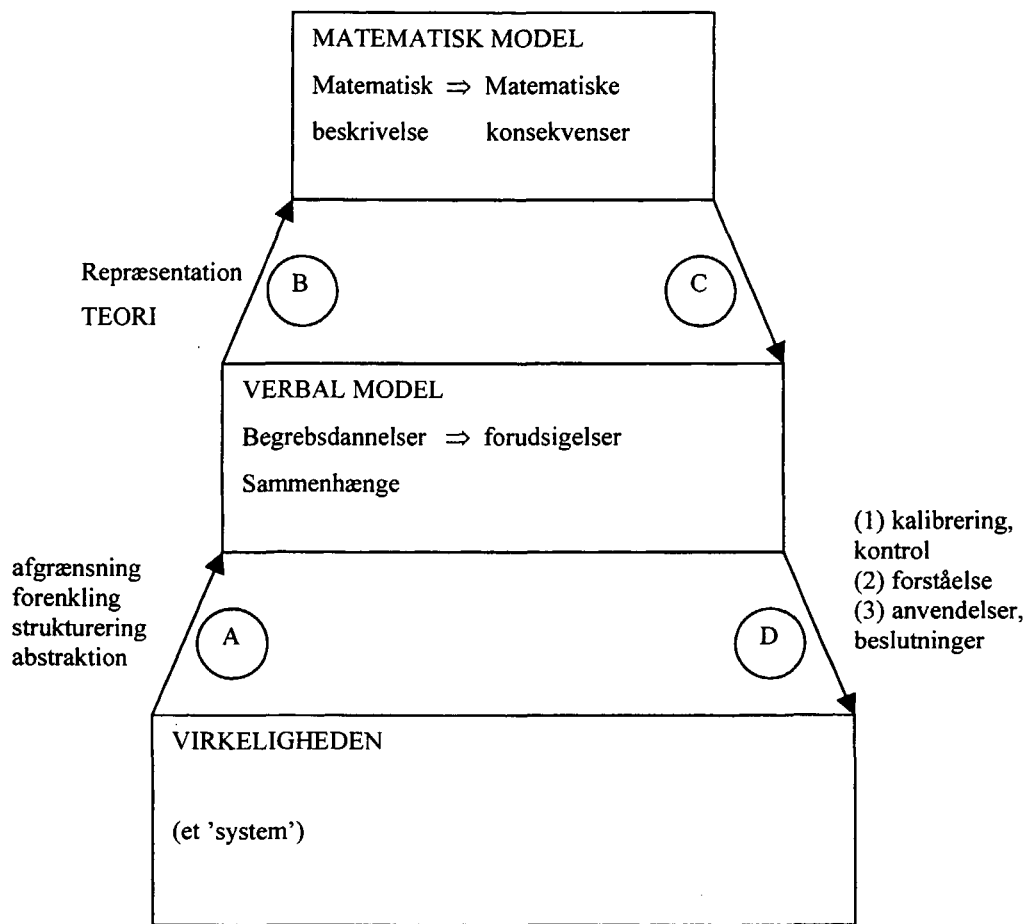
Det er vigtigt at pointere, at dette overvejende er et modelleringsprojekt. Det betyder fx, at vi kun kommer ind på de biologiske sider af influenzavirus, i det omfang det er nødvendigt for opstilling og diskussion af modellen. Samtidig vil vi i første omgang se bort fra eventuelle etiske og praktiske overvejelser vedrørende anvendelsen af vaccination. Vi vil således i modellen f.eks. kunne arbejde med, at alle 4-årige børn i Danmark vaccineres, selvom en sådan vaccinationsdækning i praksis vil være meget svær at opnå.

3 Metode

I dette kapitel vil vi ridse op, hvordan vi har tænkt os at behandle problemstillingen. Da dette er et modelleringsprojekt, er vores syn på modelleringsprocessen særdeles central. Derfor vil vi begynde med kort at skitsere, hvad vi mener, en matematisk model og modelleringsproces handler om.

3.1 Matematisk Modellering

En matematisk model er en veldefineret og velorganiseret repræsentation af en bestemt opfattelse eller forståelse af et udsnit af virkeligheden. Når man opstiller en model, forsøger man ikke at give en direkte gengivelse af den virkelighed, man ønsker at beskrive. Man søger derimod at anskueliggøre et bestemt perspektiv eller aspekt inden for denne virkelighed, så det betragtede fænomen lyser klarere igennem og bliver mere håndterligt. [Johansen et al., 1989/90]



Figur 3.1 Modelleringsprocessen. Projektet tager udgangspunkt i de fire overgange A, B, C og D. Figuren er således strukturerende for resten af rapporten og der vil blive refereret tilbage til de enkelte trin. [Poulsen, 1997]

Modelopstillingen vil blive foretaget med udgangspunkt i Figur 3.1. Figuren illustrerer først overgangen fra "virkeligheden" til en *verbal model* (trin A). Opbygningen af en verbal model indbefatter, at man sætter ord på de iagttagede fænomener, at man sætter navne på systemets enkelte dele og deres egenskaber. Opbygning af et sådant deskriptivt begrebsapparat leder således over til, at man skaber en verbal model af systemet. Ud fra denne skabes så en matematisk model, ud fra en matematisk repræsentation af den verbale model (trin B). Til sidst forsøges det ved trin C og D at beskrive modellens resultater.

3.2 Fremgangsmåde

Vi har i vores valg af metode til dels valgt at følge Figur 3.2. Trinene i figuren vil ikke blive fulgt kronologisk, vi vil fx behandle trin B før trin A. Dette gøres for at kunne diskutere nogle af modellens faktorer ud fra et modelperspektiv. Derfor vil vi senere forklare en relativt simpel matematisk model, før trin A er færdigbehandlet. Man kan inddеле vores fremgangsmåde i følgende trin:



Figur 3.2 Illustration af fremgangsmåden

Fænomener

I problemfeltet beskrives influenza og influenzaepidemier som *fænomen*. Vi har her forsøgt at beskrive, hvordan man oplever influenza, og i høj grad forsøgt at undgå at fortolke denne virkelighed. Vi har altså forsøgt at begrænse afsnittet til at dække det, der i Figur 3.1 er beskrevet som virkeligheden.

Modeller og muligheder

Vi vil her diskutere hvilke ønsker vi har til vores model. Ud fra dette vil vi diskutere valg af modeltype, og derefter skitsere en simpel epidemimodel, kaldet SIR-modellen. Denne model skal danne grundlag for, at man i de følgende to afsnit kan diskutere, hvad der er muligt indenfor en epidemimodels rammer.

Faktorer

Dernæst vil vi gennem en afgrænsning af fænomenerne forsøge at bestemme, hvilke *faktorer* der er de vigtigste for vores problem. Vi vil præsentere de faktorer, vi mener er relevante, og behandle problemstillinger vedrørende de enkelte faktorer på SIR-modellens præmisser.

Opstilling af model

Med baggrund i de forrige tre kapitler vil vi nu forsøge at opstille en model, dvs. at vi vil komme med en verbal og matematisk sammenhængende beskrivelse af de faktorer vi har fundet vigtigst. Det er her vi vælger endelige parameterverdier og afgør hvilke elementer vi ønsker at implementere i vores model.

Tilbage til virkeligheden

Endelig vil vi ud fra vores opstillede model simulere epidemiforløb og behandle disse. Med baggrund i disse simuleringer, vil vi forsøge at belyse forskellige vaccinationsstrategier, så det er muligt at vurdere, om evt. opstået sygdom vil dø ud uden at der opstår en epidemi. Vi vil her i høj grad lægge vægt på at vurdere svarets validitet.

Det er til sidst igen vigtigt at pointere at vi lægger stor vægt på den reflektive tilgang til opstillingen af en model. Vi vil således løbende stille os kritiske overfor de antagelser vi gør os.

4 Modeller og muligheder

I problemfeltet har vi gennemgået de væsentligste fænomener, der kendetegner influenza og influenzaepidemier. I dette kapitel vil vi gøre os indledende overvejelser forbundet med den proces, hvor modellen opstilles. Her præciseres målet med vores model, og modellens genstandsfelt forsøges afgrænset. Vi vil efterfølgende, med de gennemgåede fænomener i baghovedet, forsøge at beskrive, hvilke muligheder vi har for at lave en model.

4.1 Dannelse af verbal model

Modelleringsprocessen er teoretisk beskrevet i et tidligere afsnit (se Figur 3.1) I dette kapitel vil vi til dels følge trin A og B, der på figuren udgør venstre side af "trappen". Her optræder i overgangen til den verbale model (trin A) bl.a. begreber som forenkling og afgrænsning, som vi kort vil se nærmere på, inden vi begynder modelleringsprocessen.

Forenkling

Vi er meget opmærksomme på, om vi komplicerer vores model unødigt. En model bliver ikke nødvendigvis bedre, fordi den udbygges og bliver mere avanceret. Ofte er der en høj pris forbundet med en udbygning, og denne pris er hovedsageligt, at en models øgede kompleksitet medfører, at man mister overblikket. Med en øget kompleksitet hæmmes endvidere muligheden for at gå ind og vurdere den enkelte parameters betydning, både på et forståelses- og forklarings- og rent formelmæssigt plan. Hvis man komplicerer sin model uhæmmet, kan man ligeledes frygte, at man til sidst står med en model, hvis validitet man ikke kan argumentere for, samtidig med at det er svært at bruge modellen ud over den snævre referenceramme, hvortil den er tilpasset. Man kan også forestille sig at mindre vigtige parametre i modellen fjerner fokus fra de mere grundlæggende. Vi vil derfor stille os særdeles kritiske over for alle udbygningsmuligheder og overveje, om de for alvor giver mening i forhold til vores problemstilling.

Afgrænsning

En af de vigtigste ingredienser, der indgår, når vi synes, at vi forstår et fænomen, er en oplevelse af overskuelighed. For at opnå denne overskuelighed, er det imidlertid nødvendigt at foretage en *afgrænsning* af det betragtede system, ofte i mange henseender:

Afgrænsning af:	
Rumlighed	Vi vil tage udgangspunkt i en vestlig befolkning, dvs. en befolkning med en forholdsvis jævn aldersspredning og en vestlig samfundsstruktur.
Tidshorison	Projektet har to mulige tidshorisoner. Man kan opstille en model over, hvorledes man ud fra vaccination kan påvirke influenzaepidemier her og nu. Der er imidlertid langsigtede konsekvenser af en sådan vaccination, som også bør behandles af modellen.
Faktorer	I kapitel 6 vil vi behandle de faktorer, der har en betydning for spredningen af influenza. Her vil vi forsøge at afgrænse hvilke faktorer, der er relevante for vores model.
Egenskaber	Vi ønsker at vores model kan simulere et epidemiforløb. Samtidig er det vigtigt kriterium for modellen, at man ud fra denne kan sige noget fornuftigt om forskellige vaccinationsstrategier.

Figur 4.1 Vores afgrænsninger af virkeligheden

Gennem forenkling og afgrænsning kan man som tidligere nævnt danne et deskriptivt begrebsapparat, der gør det muligt at beskrive og fortolke de oplevede fænomener. Den verbale model vil kunne give svar på mange spørgsmål og kan give ny indsigt. Imidlertid er der situationer, hvor det er særdeles hensigtsmæssigt at tage matematikken til hjælp.

4.2 Opstilling af matematisk model

Hvis man ønsker at tage matematikken til hjælp, skal man repræsentere udvalgte objekter fra den verbale model ved matematiske objekter. Samtidig skal man forsøge at repræsentere relevante koblinger mellem objekterne matematisk, fx i form af ligninger. [Poulsen, 1997]

Vi har valgt at arbejde med en deterministisk matematisk model. For at kunne begrunde dette valg, vil vi beskrive, hvilke muligheder og begrænsninger dette valg bringer med sig. Senere i rapporten vil der fx blive præsenteret både stokastiske og deterministiske modeller, hvorfor en grundlæggende forståelse for forskellige modeltyper er vigtig.

Stokastiske modeller

Man kan enten vælge at beskrive hændelser som værende forudbestemte eller tilfældige. Hvis modellen indeholder tilfældige elementer, kan den betegnes som stokastisk. En stokastisk model bygger således på tilfældige elementer som

sandsynlighed og variation. En epidemis udfald vil derfor være forskellige i størrelse og varighed, fra gang til gang man simulerer epidemien i en stokastisk model.

En stokastisk model har en forståelsesmæssig fordel, da en smitteoverførsel grundlæggende kan betragtes som en stokastisk hændelse. Enten sker den, eller også sker den ikke. Og man kan ikke forudsige udfaldet. Ved at simulere en epidemi i en stokastisk model undgår man således det indtryk, at en influenzaepidemi er en forudsigelig størrelse.

Deterministiske modeller

En deterministisk model, som er den, vi hovedsageligt vil koncentrere os om, giver i modsætning til en stokastisk det samme resultat hver gang epidemiforløbet simuleres. I en deterministisk model tror man på, at hvis en hændelse med en bestemt sandsynlighed sker tilstrækkelig mange gange, så vil den andel af de gange hændelsen sker, svare til hændelsens sandsynlighed. Ved store populationer er det således muligt at reducere det stokastiske element til en rate, hvormed begivenhederne indtræffer. Den deterministiske model har mange fordele i forhold til den stokastiske. Først og fremmest er en rate matematisk set langt nemmere at arbejde med end en stokastisk hændelse. Dette gør den deterministiske model langt nemmere at analysere, ligesom det gør den nyttig i bestemmelse af følsomheden overfor ændringer i de enkelte parametre.

5 SIR-modellen

Vi vil nu gennemgå en forholdsvis simpel kompartmentmodel, den såkaldte SIR-model. Det er tanken, at de tankegange, processer og begreber, vi her introducerer, skal danne grundlag for den videre modellering og diskussionen af denne. Den model vi vil tage udgangspunkt i, bygger på arbejde af Kermack og McKendrick, der var pionerer inden for dette felt. De udviklede denne model mellem 1920 og 1930. Det skal her nævnes, at der er tale om en generel epidemimodel, der ikke er udviklet specifikt til influenza.

Man har observeret, at et individ, der smittes med influenza, gennemgår 3 stadier. I første stadie er man modtagelig for smitte, derefter et stadie hvor man smitter andre, og sidst et stadie hvor man har opnået immunitet. Det er inddelingen af en population i disse tre stadier, der danner grundlag for kompartmentmodellen

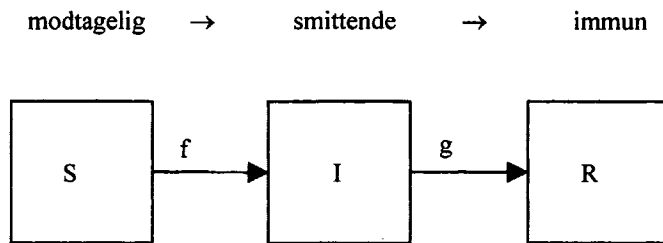
I modellen er befolkningen delt op i disse tre klasser (kompartments), som repræsenterer de tre stadier. De tre klasser er defineret således:

S-klassen	Indeholder den del af befolkningen, der er modtagelige, dvs. den del af befolkningen, der kan smittes.
-----------	--

Influenza- en tekst om modellering af influenza A

I-klassen	Indeholder den del af befolkningen, der er ramt af sygdommen og dermed kan smitte folk i S-klassen
R-klassen	Indeholder den del af befolkningen som er immune. Det antages at efter endt sygdom opnås der fuld immunitet over for sygdommen. Man kan derefter ikke smittes med sygdommen igen.

Skematisk ser modellen således ud:



Figur 5.1 Diagram over SIR-modellens klasser og flows

Et individ kan bevæge sig fra venstre mod højre i de tre klasser. Et karakteristisk træk ved kompartmentmodeller er, at pilene f og g beskriver såkaldte *flows*, som i dette tilfælde beskriver henholdsvis de der *bliver* syge og de der *bliver* raske. Et flow er her karakteriseret ved, at det kun "løber" den ene vej. Samtidig har et flow den egenskab, at det både er en størrelse, der skal fratrækkes kassen bag pilen og lægges til i kassen efter pilen. I dette tilfælde er den samlede befolkning ($N=S+I+R$) konstant. Ændringen af de tre klasser efter tiden Δt har derfor følgende udseende:

$$S(t + \Delta t) - S(t) = -f \cdot \Delta t$$

$$I(t + \Delta t) - I(t) = f \cdot \Delta t - g \cdot \Delta t \quad , \text{ hvor } f \text{ og } g \text{ ikke er negative} \quad \text{(Ligning I)}$$

$$R(t + \Delta t) - R(t) = g \cdot \Delta t$$

I ord kan ovenstående forklares som størrelsen af de enkelte klasser, plus eller minus de pile, der går ind eller ud af klassen, hvilke er afhængige af tiden Δt . En forudsætning for udviklingen af en epidemi er at f er større end g . Hvis det ikke forholder sig sådan, vil antallet af smittende falde, og epidemien vil uddø.

Fra nu af indfører vi betegnelserne F og G så de beskriver henholdsvis hvor mange nye tilfælde der kommer ind i I -klassen, og hvor mange der forsvinder ud af I -klassen i tidsrummet Δt . Vi forudsætter her at Δt er passende lille, således at f og g kan antages at være konstante i dette tidsrum. Vi får således følgende udtryk:

$$F = f \cdot \Delta t$$

$$G = g \cdot \Delta t$$

Som man måske har bemærket kan størrelsen af S -klassen kun reduceres som tiden går, hvilket umuliggør at en model kan reproducere det fænomen, at vi på den nordlige halvkugle rammes af årligt tilbagevendende influenzaepidemier.

Derfor arbejder man ofte med ny tilførsel til S -klassen i form af fødsel af nye individer eller en *deimmunisering*, altså et flow fra R -klassen tilbage til S -klassen, hvilket vi senere vil komme ind på.

5.1 Systemets differentialligninger

Et epidemiforløb kan, ved brug af opdelingen i kompartments, beskrives ved hjælp af et system af differentialligninger. Disse beskriver den udveksling af individer, der sker mellem de tre klasser, efterhånden som tiden går.

For at kunne opstille differentialligninger for de tre klasser, vil vi i første omgang se nærmere på de to flows F og G , hvor F , der behandler antallet af nye inficerede individer, er den mest komplicerede.

Smitte af modtagelige individer (F)

Hvis sygdommen flourer, flyder en vis andel fra klassen S over i klassen I i løbet af tiden Δt . I den simple SIR-model, som vi her beskriver, antager man nu, at dette sker med et flow F , der afhænger af følgende to faktorer:

Andelen af samtlige *effektive kontakter* der fører til smitte
kontaktraten, dvs. antallet af *effektive kontakter* pr. individ pr. dag

1. Andel af samtlige effektive kontakter der fører til smitte

Man antager at befolkningen blander sig homogent, dvs. at alle individer opfører sig på en sådan måde, at de mødes med et antal tilfældige andre individer og at der sker et antal *effektive kontakter*. Med effektiv kontakt menes en type af kontakt, hvor det første individ bliver smittet af det andet, såfremt det første individ er modtagelig, og det andet er smittende. Altså en kontakt hvor en modtagelig, der møder en smittet, vil blive inficeret. Vi arbejder her med en-vejs-kontakter, dvs. at en kontakt har en orientering og ikke nødvendigvis er to-vejs.

For at finde andelen af effektive kontakter, der fører til ny smitte, vil vi opstille følgende skema over resultatet af forskellige typer af effektive kontakter, hvor individerne er opdelt efter, hvilken klasse de tilhører.

	Kontakter en Modtagelig (S)	Kontakter en Smittende (I)	Kontakter en Immun (R)
En modtagelig (S)	-	Smitte	-
En smittende (I)	-	-	-
En immun (R)	-	-	-

Figur 5.2. Tabel over forskellige typer effektive kontakter. Når et individ kontakter et andet betyder det, at det kontaktede individ vil overføre virus til det første individ, hvis virus er tilstede i det kontaktede individ

Ud fra Figur 5.2 ses, at det kun er effektive kontakter mellem en modtagelig og en smittende, der fører til, at et individ bliver smittet. Det er derfor vigtigt at bestemme andelen af effektive kontakter, der foregår ml. smittende og modtagelige ud af det samtlige antal effektive kontakter. Her antager man, at befolkningen blander sig homogent, at et individs effektive kontakter er vilkårligt fordelt i befolkningen, og at smittende personers adfærd ikke adskiller sig fra resten af befolkningens.

Lad os ud fra denne antagelse se på en enkelt effektiv kontakt. Hvis α betegner hændelsen, at *en* tilfældig effektiv kontakt udføres af en modtagelig og den kontaktede er en smittende, kan sandsynligheden for, at α indtræffer skrives som:

$$P(\alpha, t) = \frac{S(t)}{N} \cdot \frac{I(t)}{N}$$

Hvis populationen er tilstrækkelig stor, kan man forsimpler sandsynligheden for denne hændelse til en andel af samtlige hændelser.

2. Kontaktraten – Antal effektive kontakter pr. individ pr. tidsenhed

Befolkningens kontaktmønstre er en meget kompleks størrelse, ikke mindst når det gælder blanding mellem forskellige alders- og socialgrupper. Vi vil senere, efter denne modelopstilling, behandle dette yderligere. Derfor vil vi i første omgang gøre os den antagelse, at alle individer har den samme *kontaktrate* c . Kontaktraten er defineret som antal effektive møder en person foretager pr. tidsenhed. [Andreasen, 2001] En kontaktrate på 3 pr. dag, vil fx svare til, at alle individer dagligt har i alt 3 effektive kontakter. Kontaktraten indeholder en række faktorer, der er sygdomsspecifikke. Fx betyder det en del for værdien, hvor god overlevelsessevne virus har udenfor individet, og hvilken mængde virus, der er nødvendig for at overføre smitte. Kontaktraten indeholder også kulturelle faktorer, fx er det ligeledes afgørende for

kontaktraten, hvorledes man opfører sig, når man er smittet. Hvis man fx tager på arbejde mens man er syg, udsætter man langt flere folk for smitte, end hvis man lå hjemme i sin seng. [Andreasen, 2001]

Homogenitet

Vi er i ovenstående definition af c gået ud fra, at befolkningen blander sig homogent, dvs. at alle individer i befolkningen har samme chance for at møde en given person. Dette er en grov antagelse som vi senere vil stille os kritiske overfor. Vi har her brugt ordet homogen både om befolkningen som størrelse og om den måde, den blander sig på. Det er vigtigt at skelne mellem de to betydninger, fx vil en aldersinddeling af befolkningen gøre den mindre homogen som størrelse, mens brugen af en kontaktrate forudsætter at befolkningen blander sig homogent.

Ligning for F

Vi er nu klar til at opstille et udtryk for flowet, som vi benævner F , fra S -klassen til I -klassen i det lille tidsrum Δt :

$$F(t) = N \cdot c \cdot P(\alpha, t) \cdot \Delta t$$

F , der kan forstås som nye smittede i tidsrummet Δt , kan således beskrives som antallet af individer i populationen gange antallet af kontakter pr. individ gange sandsynligheden for, at individet er modtageligt og at kontakten er med et inficeret individ. Hvis $P(\alpha, t)$ indsættes fås:

$$F(t) = N \cdot c \cdot \frac{S(t)}{N} \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot \Delta t = c \cdot S(t) \cdot \frac{I(t)}{N} \cdot \Delta t$$

Ofte skrives F også som

$$F(t) = \beta \cdot S(t) \cdot I(t) \cdot \Delta t, \text{ hvor } \beta = \frac{c}{N} \quad \text{Ligning II}$$

Immunisering af smittede individer (G)

Med influenza og de fleste infektionssygdomme er det heldigvis normalt sådan, at man efter en periode bliver rask og som resultat heraf har udviklet immunitet. I vores model betyder en sådan proces, at man bevæger sig fra I - til R -klassen, og dette flow betegnes G . For at være helt præcis rykker man til R -klassen, når man *ikke kan smitte mere*. Vi vil her simpelt forestille os, at en vis brøkdel af de inficerede hver dag bliver raske. Den rate, hvormed folk bliver raske

kaldes *raskraten* og betegnes b . Er raskraten fx 0,2 betyder det, at der hver dag flyder 20% af I -klassens individer over i R -klassen. Den reciproke værdi af raskraten kan fortolkes som det antal dage man i gennemsnit smitter. Fx vil en raskrate på 0,2 svare til, at smitteperioden for et individ varer 5 dage.

Vi kan nu opstille et udtryk for flowet fra I -klassen til R -klassen i tidsrummet Δt :

$$G(t) = b \cdot I(t) \cdot \Delta t \quad \text{Ligning III}$$

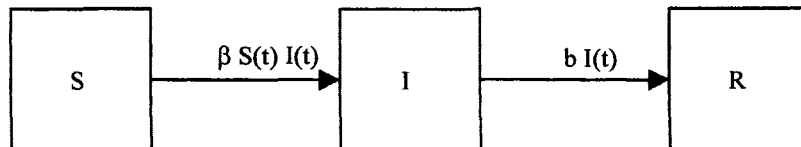
Differentialligninger for de tre kompartments

Ud fra de to flows F og G (se Ligning II og III) kan man nu opstille differentialligninger for hver af de tre kompartments:

$$S(t + \Delta t) - S(t) = -F$$

$$I(t + \Delta t) - I(t) = F - G$$

$$R(t + \Delta t) - R(t) = G$$



Hvis F og G indsættes fås:

$$S(t + \Delta t) - S(t) = \beta \cdot I(t) \cdot S(t) \cdot \Delta t \Rightarrow \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} = -\beta \cdot I(t) \cdot S(t)$$

$$I(t + \Delta t) - I(t) = (\beta \cdot I(t) \cdot S(t) - b \cdot I(t)) \cdot \Delta t \Rightarrow \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} = \beta \cdot I(t) \cdot S(t) - b \cdot I(t)$$

$$R(t + \Delta t) - R(t) = b \cdot I(t) \cdot \Delta t \Rightarrow \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} = b \cdot I(t)$$

For Δt gående mod 0 kan udtrykkene skrives som differentialligninger, da venstresiderne netop er differenskvotienter for de tre størrelser:

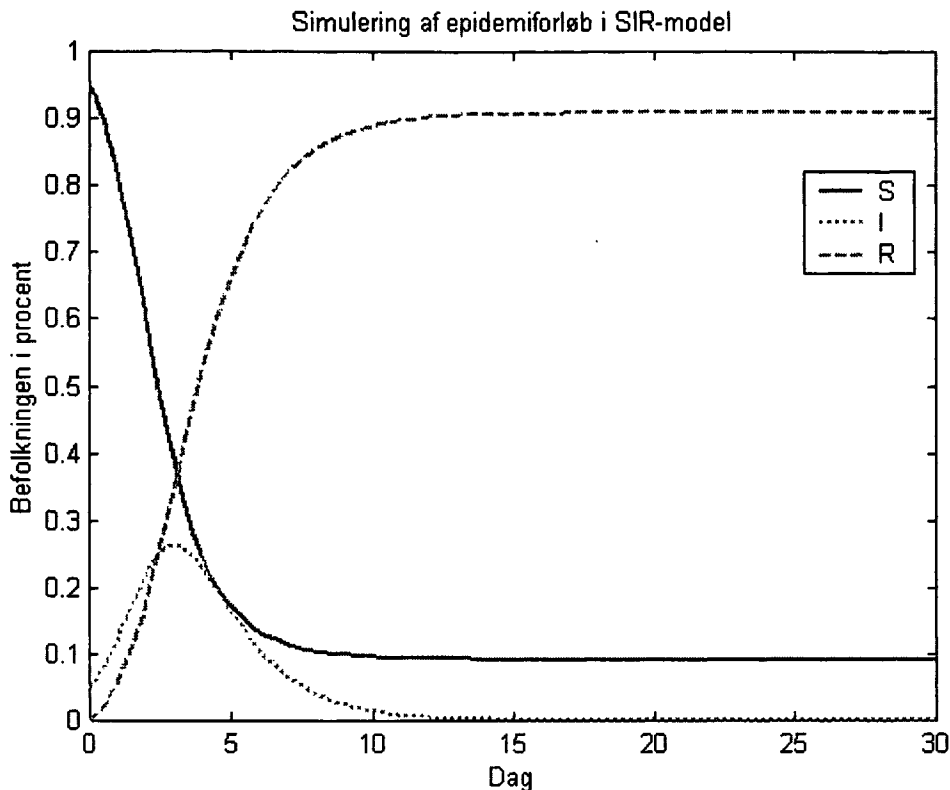
$$S'(t) = \beta \cdot I(t) \cdot S(t)$$

$$I'(t) = \beta \cdot I(t) \cdot S(t) - b \cdot I(t)$$

$$R'(t) = b \cdot I(t)$$

Dette system af differentialligninger kan ikke løse analytisk. Dvs. at det ikke er rent matematisk muligt at analysere sig frem til en løsning af systemet. Man kan derimod løse systemet numerisk. Med det menes, at man fx ud fra data definerer startbetingelserne og de parametre, der indgår i systemet, og derefter simulerer det i et computerprogram, fx Matlab (se Figur 5.3).

Det ses på Figur 5.3, at epidemien dør ud, inden alle de modtagelige er blevet immune (dvs. at de har "gennemløbet" modellen). Dette stemmer i høj grad overens med det fænomen at en epidemi dør ud, uden at alle har været smittet. Dette skyldes at der bliver for langt mellem de modtagelige efterhånden som der kommer flere immune, sygdommen vil derfor "dø" ud.



Figur 5.3 Computersimulering af epidemiforløb i den simple SIR-model. Startbetingelserne for modellen er, at 95% af befolkningen er modtagelig, mens der er 5% smittende. Der er ikke immune til at starte med. Kontaktraten og raskraten er henholdsvis sat til 1,8 og 0,7.

Selvom en analytiske løsning af differentialligningssystemet ikke er mulig, er det alligevel frugtbart at se nærmere på ligningssystemet, da det er muligt at udtrække en del information ud fra sådanne betragtninger. Fx kan man se nærmere på en potentiel epidemis startbetingelser og se, om man ud fra modellen kan forudsige, hvorvidt der vil udvikle sig en epidemi.

5.2 Epidemiens start

Til tiden t_0 består befolkningen af $S(t_0)$ modtagelige, $I(t_0)$ inficerede og $R(t_0)$ immune. Som før nævnt vil antallet af modtagelige, $S(t)$, i denne model være aftagende under hele forløbet. Dette giver sig matematisk til udtryk i, at $S'(t) < 0$ for alle t . Det tidlige forløb af $I(t)$ afhænger derimod af parameterværdier, såsom kontaktraten, raskraten osv.

Afgørende for, om en given situation udvikler sig til en epidemi, er således fortegnet for $I'(t)$. Hvis $I'(t_0)$ fx er negativ, vil antallet af smittende individer falde, hvorfor sygdommen vil uddø. Hvis $I'(t_0)$ modsat er positiv, vil antallet af

smittende individer stige. Man kan derfor konstruere en størrelse der ud fra fortegnet på I fortæller, om sygdommen vil uddø. [Andreasen, 2001]

Tærskelværdi

Hvis $I'(t_0)$ skal være positiv, gælder følgende:

$$I'(t_0) = \beta \cdot S(t_0)I(t_0) - b \cdot I(t_0) > 0$$

⇔

$$I'(t_0) = I(t_0) \cdot (\beta \cdot S(t_0) - b) > 0$$

⇔

$$\beta \cdot S(t_0) - b > 0$$

⇔

$$\beta \cdot S(t_0) > b$$

⇔

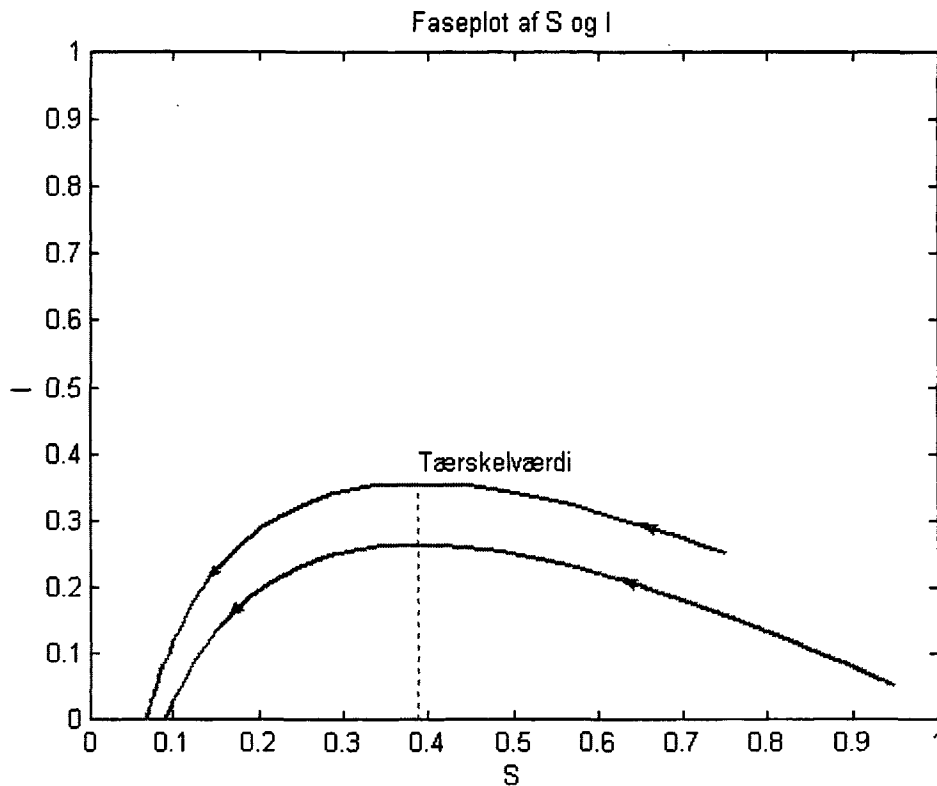
$$\frac{\beta \cdot S(t_0)}{b} = \frac{c \cdot S(t_0)}{b \cdot N} > 1$$

Venstresiden i denne ulighed kaldes for tærskelværdien \mathfrak{R} , da den styrer, hvilken af to kvalitativt vidt forskellige forløb systemet vil gennemgå. \mathfrak{R} kan også fortolkes som det gennemsnitlige antal modtagelige en smittet når at smitte under et sygdomsforløb ved epidemiens begyndelse.

Vi kan altså gøre os følgende iagttagelse: En epidemi vil kun finde sted såfremt:

$$\mathfrak{R} = \frac{\beta \cdot S(t_0)}{b} = \frac{c \cdot S(t_0)}{b \cdot N} > 1$$

Tærskelværdien er en lidt spændende størrelse. Samtidig med, at den fortæller os, om der vil udbrude en epidemi, fortæller den også *hvilke faktorer*, der afgør om der opstår en epidemi. Fx ses det, at kontaktraten, raskraten og andelen af modtagelige betyder noget, mens fx antallet af smittede individer ikke er vigtigt for, om der udbruder en epidemi.[Andreasen, 2001]



Figur 5.4 Faseplot af S og I i to simuleringer af en epidemi med forskellige startværdier. I faseplottet ses hvordan, de to størrelser afhænger af hinanden uafhængigt af tiden. Forløbet sker fra højre mod venstre. Tærskelværdien for epidemien er beregnet ud fra $c/b=3,38$, og plottet ind. Det kan ses at tærskelværdien ligger i punktet hvor I - S kurven har vandret tangent. Til højre for tærskelværdien (i starten af epidemien) ses at I stiger og S aftager, idet de modtagelige bliver syge. Til venstre for tærskelværdien (i slutningen af epidemien) aftager I hvilket betyder at epidemien dør ud. S er aftagende gennem hele forløbet idet folk bliver immune efter endt sygdomsforløb.

Ved at se på tærskelværdien for en befolkning, hvor antallet af modtagelige næsten svarer til befolkningens størrelse, det vil sige $S(t_0) \approx N$, fås følgende udtryk for tærskelværdien.

$$R_0 = \frac{c}{b} = c \cdot \frac{1}{b}$$

Denne størrelse kaldes *reproduktionsraten*. Reproduktionsraten beskriver hvor mange individer en smittende person vil smitte i løbet af en sygdomsperiode i en epidemi, hvor alle er modtagelige.

Flokimmunitet

Ud fra tæskelværdisætningen ses det, at forholdet mellem $S(t_0)$ og N er en medvirkende faktor til, om en epidemi kan udbrede sig. Tilsyneladende skal der altså være en hvis andel modtagelige til stede i befolkningen, før en epidemi kan finde sted. Man kan deraf udlede at man godt kan undgå sygdom, selvom man er modtagelig, man skal blot være sammen med tilstrækkelig mange immune. Man siger så, at man er beskyttet af flokimmuniteten.

6 Faktorer

I dette kapitel vil vi gennemgå de *faktorer*, som kan have en betydning for spredningen af influenza. Med faktorer menes de bagvedliggende mekanismer der muligvis kan forklare de fænomener, vi har ridset op i problemfeltet. Vi vil beskrive forskellige faktorerers betydning for influenzaepidemier, og forsøge at se disse i et modelperspektiv.

Vi vil altså specificere og fastholde de objekter, som vi vil undersøge nærmere og se på indbyrdes koblinger (trin A). Vi vil desuden ud fra en mere teknisk synsvinkel og med udgangspunkt i SIR-modellen vurdere, hvordan relevante faktorer kan inkorporeres i en matematisk model (trin B).

Vi har inddelt faktorerne i henholdsvis sygdomsspecifikke og socialt betingede faktorer.

Sygomsspecifikke faktorer:

- **Smitteoverførsel**, hvor lang tid smitter man og hvor meget.
- **Sygdomsforløb**, forskelle i individernes sygdomsforløb.
- **Sygdomsadfærd**, hvordan opfører man sig under sygdom.
- **Smittegrad**, individets risiko for at pådrage sig influenza.
- **Krydsimmunitet**, delvis immunitet over for influenza.

Socialt betingede faktorer:

- **Aldersstrukturerede befolkning**, beskrivelse af befolkningens aldersfordeling og muligheder for implementering af denne i en model.
- **Kontaktmønstre**, de grupper befolkningen inddeler sig i.
 - o Homogen blanding af befolkningen.
 - o Heterogen blanding af befolkningen.

Endelig behandles det, hvordan man kan påvirke en influenzaepidemi ved vaccination.

6.1 Sygomsspecifikke faktorer

I vores endelige model har vi ikke valgt at prioritere de sygdomsspecifikke faktorer så højt som de socialt betingede faktorer, dels fordi de allerede delvis er inkorporeret i den simple SIR-model og dels fordi vi har fokuseret på en

populations adfærd og dens kontaktmønstre. Afsnittet om de sygdomsspecifikke faktorer har imidlertid relevans for den afsluttende diskussion af modellens validitet.

Smitteoverførsel

En grundlæggende forudsætning for smittespredning er at virus forekommer i miljøet, men at virus er til stede er ikke ensbetydende med, at der sker en smitteoverførsel, da dette afhænger af en hel række faktorer; tilfældighed (kommer dråben i kontakt med slimhinden), modtagelighed (immunitet), ydre miljø (ude eller inde) osv. [Foldsprang et al., 1981]

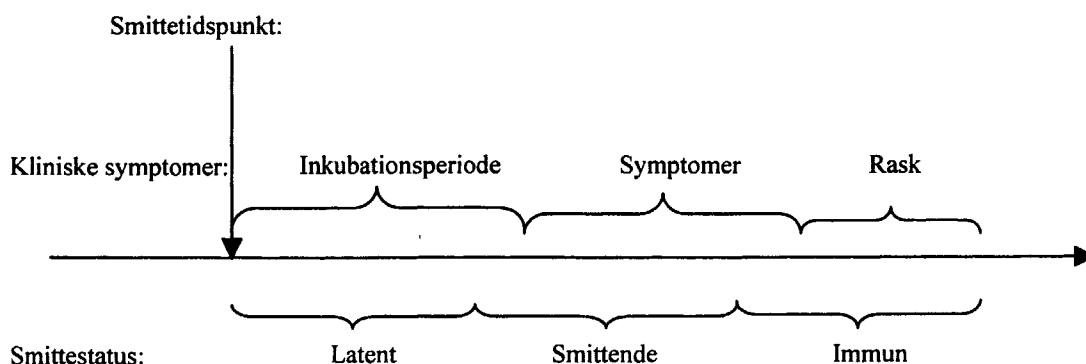
Man kan inddele en potentiel overførsel af influenzavirus i tre elementer. Det første behandler den smittendes adfærd, som indebærer alt fra om de holder sig for munden når de nyser til om de bliver hjemme i sengen når de er syge. Det andet element er den generelle tæthed i en population, mens det sidste og tredje er det ydre miljø og virus mulighed for at overleve i dette. De to sidste menes at have afgørende betydning for at influenzaepidemier primært optræder om vinteren. [Cliff et al., 1986]

”Vejr og vind” har så at sige stor betydning for spredningen af influenza. Der er i enkelt tilfælde set en umiddelbar sammenhæng mellem fx en meget kold vinter og forekomsten af en influenzaepidemi. En grund til at koldere vintre kan have en indflydelse på influenza er, at folk generelt ”kryber” tættere sammen. [Cliff et al., 1986]

Sygdomsforløb

En influenzainfektions varighed kan variere meget. Det menes også, at delvis immunitet kan være bestemmende for infektionens længde.

Et vigtigt element i et influenzasygdomsforløb er forskellen i tidsforløbet for de kliniske symptomer og individets smittestatus.



Figur 6.1 En persons influenzaforløb kan beskrives på forskellige niveauer henholdsvis personens kliniske forløb og smittestatus. Inkubationsperioden er tiden fra man bliver smittet til man får symptomer og latensperioden er tiden fra du bliver smittet til du kan smitte. Bemærk at latensperioden er kortere end inkubationsperioden.

Disse to forløb ses illustreret i Figur 6.1. Det centrale i figuren er, at man kan smitte før, man er bevidst om, man er smittet. Dette er tilfældet, da perioden fra man bliver smittet, og til man bliver syg (inkubationsperioden) er længere end perioden, der går inden man kan smitte (latensperioden). Denne tidsperiode kunne tænkes at have stor betydning for smittevidereførelsen, fordi de almindelige symptomer ikke forekommer, og den smittede derfor forsat cirkulerer i samfundet og derved udgør en smittefare.

Sygdomsadfærd

Med sygdomsadfærd menes den måde hvorpå mennesker reagerer på - og håndterer sygdomstegn. Den eksisterende sygdomsadfærd kan have afgørende betydning for udviklingen af en epidemi. Hvis fx smittende personer vælger at gå på arbejde, selvom de har symptomer, vil dette givetvis skabe en forøget risiko for at smitten videreføres. Individets adfærd må i større eller mindre grad påvirkes af sygdomsforløbet. Sygdomsadfærden må have indvirkning på videreførelsen af smitte.

Sygdomsadfærden er forskellig indenfor fx aldersgrupper og kulturer og det er derfor svært at implementere dette aspekt i en matematisk model.

Spørgeskemaundersøgelser har vist, at den danske befolkning generelt mener, at influenza er en gene man selv kan håndtere, uden at skulle opsøge en læge. Derudover overser 5-10 % i gennemsnit helt symptomerne på influenza, og undlader derfor at handle derefter. [Dean & Holst, 1981]

Smittegrad

En influenzainfektion gennemgår flere faser mht. "smittefarlighed". Undersøgelser har vist, at *smittegraden* aftager gennem sygdomsforløbet. Smittegraden ses illustreret i Figur 6.2. Denne er konstrueret ud fra omfattende sovjetiske datasæt om influenzaepidemier [Spicer, 1979]. Første dag i smitteperioden er smittegraden 1, hvorefter den løbende falder for til sidst at ende på 0, og dermed kan en person ikke længere smitte. I den mellemliggende periode har individet andre smittegrader, hvilket er et udtryk for, at man ikke er lige smitsom gennem hele perioden.

	1. dag	2. dag	3. dag	4. dag	5. dag	6. dag	7. dag
Smittegrad ψ	1,0	0,9	0,55	0,3	0,15	0,05	0

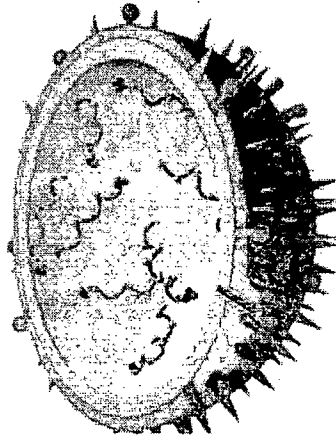
Figur 6.2. Smittegraden i dagene efter man er blevet smittet med influenza. Tallene beskriver den relative smitsomhed i forhold til den første dag. [Spicer, 1979]

Disse værdier er blevet implementeret i en model, men lidt overraskende har det vist sig, at antagelsen om en aftagende smittegrad ikke påvirker en epidemimodel væsentligt. [Spicer, 1979] Smittegraden kan indføres i en model, men da disse ikke menes at have nogen betydning for en models resultater, vil vi undlade at tage højde for disse.

6.2 Krydsimmunitet

I dette afsnit vil vi kort redegøre for fænomenet krydsimmunitet, både biologisk og hvorvidt det er muligt at modellere matematisk.

Influenzavirus har en forholdsvis høj mutationsrate i forhold til andre vira som fx børnesygdomme. Mutationerne kommer her til udtryk ved, at virusets overflademolekyler skifter udseende. Derved kan kroppens immunforsvar ikke altid genkende virus, selvom man tidligere har været inficeret med influenza. Mutationen i overflademolekylerne sker i henholdsvis proteinet hemagglutinin (HA) og enzymet neuraminidase (NA). De mutationer, der sker i NA, sker ved såkaldt *genetisk drift*. Det betyder, at der sker små punktmutationer som i det lange løb akkumuleres og repræsenterer en ændring i overflademolekylet. HA muterer anderledes. Det muterer ved *genetisk skift*. Det betyder, at store stykker af virusets RNA udskiftes med RNA fra andre influenzavira, fx fra influenza som rammer fugle. De genetiske skift i HA sker meget sjældent, der kan gå flere årtier imellem at de optræder. Den genetiske drift er mere hyppig. Det er vigtigt at pointere, at man ikke ved, hvornår mutationerne sker. Ved mutationer i HA-proteinet er ændringen så stor, at kroppens immunforsvar ikke er i stand til at genkende virus.



Figur 6.3. Snit gennem et influenzavirus. Overflademolekylerne er skitseret som pigge og dutter. I midten ses RNA-strengene med de 7 eller 8 RNA-fragmenter. [NIAID]

De små ændringer, der sker med virus i form af mutationer i NA, er så små, at kroppens immunforsvar ofte er i stand til at genkende og bekæmpe virus, selvom kroppen aldrig har været inficeret med netop denne streng af virus. Det er dette fænomen, som kaldes krydsimmunitet. Denne særlige beskyttelse er kun observeret i forbindelse med influenza, og derved adskiller influenza sig væsentligt fra andre infektionssygdomme. Det er dog ikke sikkert, at man opnår immunitet over for alle strenge af den undertype man har været smittet med. Dette afhænger nemlig af, i hvor høj grad det virus man udsættes for, ligner det virus man tidligere har været smittet med. [Andreasen et al., 1996]

Krydsimmunitet og sygdomsforløb

For individer der er beskyttet af krydsimmunitet bliver sygdomsforløbets varighed, og antallet af symptomer, reduceret, mens det stadig vil gennemgå en smitteperiode, denne vil dog også blive afkortet. [Glück, 1997] Dette er et vigtigt biologisk aspekt af krydsimmunitet, som vi ikke har medtaget i modellen.

Modellering af krydsimmunitet

Krydsimmunitet er ret komplekst at modellere. Det er fx nødvendigt at kende den modtageliges tidligere sygdomsforløb for at kunne bestemme, hvorvidt man bliver smittet igen. En simpel mulighed for at få vores model til at tage højde for krydsimmunitet er ved at udvide den til en SIRS-model. Det vil sige, at man efter et stykke tid mister sin immunitet, og vender tilbage til S-klassen af modtagelige. Dette kunne så afspejle, at en ny virus er dukket op, og at den før hen florerende er forsvundet. Man er dermed heller ikke længere immun. På denne måde vil man simpelt kunne tage højde for krydsimmunitet. Dette er dog ikke i fuld overensstemmelse med virkeligheden. Man bliver også nødt til at antage, at der kun florerer en type influenza inden for population ad gangen. Det er samtidig problematisk at krydsimmuniteten ikke forhindrer individet i at smitte og der må derfor i modellen implementeres en parameter der beskriver hastigheden af smitte der spredes fra de krydsimmune, som også er smittende, til de modtagelige.

6.3 Aldersstruktureret befolkning

Et oplagt hensyn at tage, når man skal modellere en epidemi, er befolkningens aldersstruktur. Det kan argumenteres for, at en persons alder har noget at sige i forhold til en epidemi. Fx ses det tydeligt at forskellige epidemiers angrebsrater varierer med individernes alder (se Figur 2.2). Børn har endvidere ofte mildere symptomer, hvilket også er et argument for at indføre aldersklasser, da mildere symptomer kan indvirke på sygdomsadfærden.

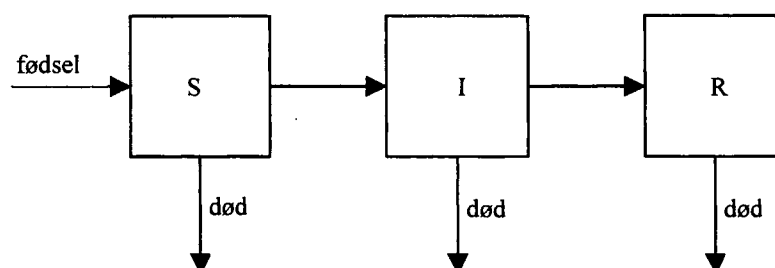
Relevans i forhold til vores problemstilling

Man kan lave udmærkede simuleringer af influenzaepidemier uden at inddele befolkningen i aldersklasser. Det er imidlertid næsten umuligt at sige noget om effekten af vaccination af den enkelte aldersklasser ud fra en model og det er derfor er det meget svært at komme uden om en opdeling i aldersklasser, hvis man ønsker at besvare vores problemstilling, der handler om, hvilke aldersgrupper det er nødvendigt at vaccinere.

Indførelse af aldersklasser

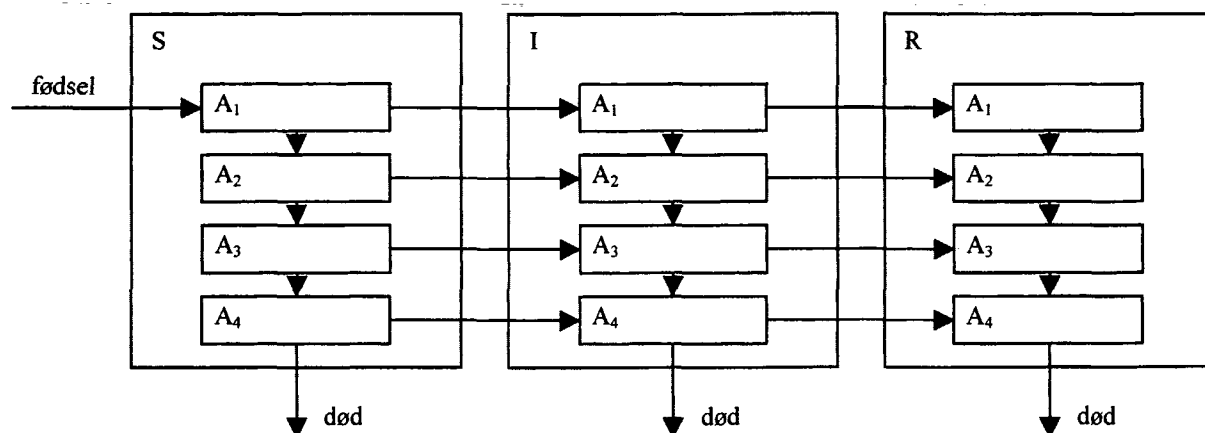
I det følgende vil vi skitsere en indførelse af aldersklasser i en epidemimodel. Vi vil tage udgangspunkt i SIR-modellen (se kapitel 5), men hovedparten af de betragtninger og erfaringer vi gør os med aldersklasser er generelle.

I en simpel SIR-model med fødsel og (naturlig) død er befolkningen fordelt i tre klasser:



Figur 6.4 Diagram af en SIR-model med fødsel og død. Individet fødes modtagelig og dør som følge af alderdom. Hvis vi regner med en konstant befolkningsstørrelse er antallet af fødsler lig antallet af dødsfald.

Individer fødes modtagelige ind i klassen S og forlader modellen fra en af de tre klasser S, I eller R. Hvis man ønsker at aldersstrukturere sin model, må man inddele hver af de tre klasser i et antal aldersklasser. I følgende illustration har vi inddelt befolkningen i 4 aldersklasser for overskuelighedens skyld, men antallet af aldersklasser er vilkårligt og vil ofte være højere, afhængig af, hvad man ønsker af modellen.



Figur 6.5 Diagram som illustrerer inddelingen i aldersklasser.

Inddeling i kohorter

Et individ fødes nu ind i den første aldersklasse, A_1 . Ligesom i SIR-modellen fødes individer modtagelige og har efterfølgende risiko for at blive inficeret og efterfølgende immune. Forskellen fra før er, at individerne nu fødes ind i en såkaldt *kohorte*. Denne kohorte er en lukket population, hvilket betyder, at et individ er forhindret i at komme ind og ud af den kohorte, det er født ind i. Der er ikke noget til hinder for, at individerne i en kohorte blander sig med andre individer i populationen, men kohorten er lukket i den forstand, at størrelsen (antallet af individer i den) kun kan ændres ved død eller migration. I denne beskrivelse vil vi dog se bort fra migration og antage at alle bliver lige gamle, før de dør.

Antallet af aldersklasser er principielt vilkårligt, men vi har valgt at have en aldersklasse for hver årgang. Vi fremskriver aldersklasserne en gang om året. I praksis betyder det, at på årets første dag fødes der et vist antal individer ind i kohorten svarende til den første aldersklasse, mens alle andre kohorter rykker en aldersklasse op i modellen, mens kohorten svarende til den sidste aldersklasse forlader modellen (dør). Hvis $S_j(d)$ betegner antallet af modtagelige i den j 'te aldersklasse på dagen d får den årlige fremskrivning på skemaform følgende udseende:

$S_1(0) = \text{Antal nyfødte}$	$I_1(0) = 0$	$R_1(0) = 0$
$S_2(0) = S_1(365)$	$I_2(0) = I_1(365)$	$R_2(0) = R_1(365)$
$S_n(0) = S_{n-1}(365)$	$I_n(0) = I_{n-1}(365)$	$R_n(0) = R_{n-1}(365)$

Tabel 6.1 Årlig fremskrivning af antallet af individer i henholdsvis S-, I- og R-klasserne.

Man har med denne fremskrivningsform gjort en del antagelser.

Antagelser og forsimplinger

De gjorte antagelser ved en årlig fremskrivning af aldersklasser er følgende:

- Alle fødsler sker på årets første dag.
- Alle lever i nøjagtig n år og dør på årets sidste dag.
- Befolkningen er i ligevægt sådan at alle årgange er lige store.

Disse tre antagelser er strengt taget ikke nødvendige, dvs. at man godt kunne lave en model, der fx tilførte individer løbende ind i de forskellige klasser og tog højde for spredningen i folks levealder. Alligevel er de tre antagelser som nævnt meget brugte i aldersstrukturerede modeller. Det er de fordi de forsimples modellen betydeligt. Men er disse antagelser rimelige? Og forringer de modellens præcision? For at besvare disse spørgsmål vil vi igen se på, hvordan influenzaepidemier rammer.

I. Alle fødsler sker på årets første dag

Influenzaepidemier rammer i perioden fra november til marts og oftest i en kortere periode (se afsnit 2.1). Således kan det konkluderes, at henholdsvis epidemiforløb og tilførsel af nye individer til populationen foregår i vidt forskellige tidsskalaer.

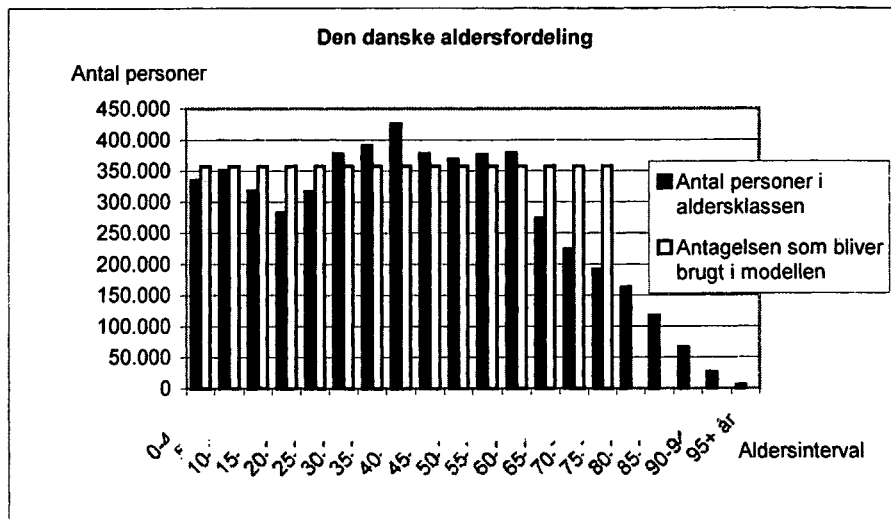
Ud fra denne observation må en årlig fremskrivning siges at bero på særdeles rimelige antagelser. Det er ikke vigtigt hvor i perioden mellem to epidemisæsoner nye individer tilføres populationen, da der ikke er nogen epidemier i denne periode. Situationen lige før en epidemi vil med andre ord være den samme, uanset om man har lavet en enkelt eller en daglig fremskrivning af populationen i den foregående periode uden epidemiudbrud.

Der er dog en situation, der kan skabe problemer. Hvis den årlige opdatering sker midt i en influenzaepidemi, vil den forøgelse af modtagelige, som den årlige fremskrivning frembringer, kunne skabe et "urealistisk" epidemiforløb. Dette er imidlertid et problem man kan beskytte sig mod, ved at lægge den årlige opdatering uden for influenzaeperioden.

II. Befolkningen er i ligevægt sådan at alle årgange er lige store

Som det ses på Figur 6.6 er der forskel på de forskellige årganges størrelser i Danmark. Forskellene afviger dog ikke meget fra gennemsnittet, specielt ligger de to til tre laveste årgange meget tæt på dette, hvilket er vigtigt, da det er disse

aldersgrupperes effekt på en epidemi, vi forsøger at vurdere. Det ses dog at antagelsen passer dårligt på de ældre årgange (over 65 år).



Figur 6.6 Befolkningens aldersfordeling pr. 1. januar 2002 angivet i 5-årsintervaller. Den gennemsnitlige levealder er 76,1 år. [Danmarks Statistik]

III. Alle lever i nøjagtig n år og dør på årets sidste dag

Det er klart at der er en hvis spredning i folks levealder. Nogen lever kortere end de 76,1 år, der er gennemsnittet, andre lever længere. Man kan dog forestille sig, at folk i aldersklasserne fra 65 år og opefter har meget tilfælles. Fra et modelperspektiv mener vi ikke at de ældre mennesker adskiller sig markant fra hinanden, og finder derfor at det er rimeligt at betragte de ældre over 75 som tilhørende gruppen af de 65- til 75-årige.

Implementering i model

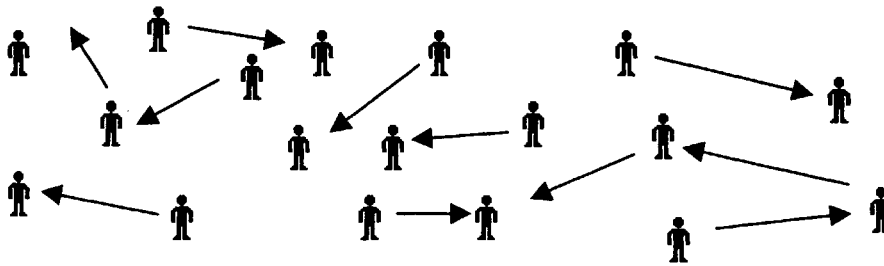
Da argumenterne for at indføre aldersklasser i modellen er meget stærke, vil vi fra nu af arbejde videre med en aldersstruktureret SIR-model. Det er klart at modellen herved bliver mere kompleks, men samtidig åbner brugen af en aldersstruktureret model fx mulighed for en mere saglig diskussion af, om modellen bør tage hensyn til at befolkningen ikke er homogent sammensat.

6.1 Kontaktmønstre

En populations kontaktmønstre dækker over alle de aspekter der spiller ind i beskrivelsen af hvordan de enkelte individer i en befolkning blander sig. Vi er interesseret i at beskrive den naturlige gruppering i befolkningen fx i institutioner.

Blander befolkningen sig homogent?

I dette afsnit vil vi behandle antagelsen om, at befolkningen antages at være homogen, dvs. at der er lige mange individer i alle aldersgrupper. Vi har, for at kunne opstille den simple SIR-model, gjort os den antagelse at samfundet er en ensartet sammenblanding af mennesker, at befolkningen er homogen. Som tidligere beskrevet gælder det for en homogen blanding af en befolkning at alle den samme risiko for at møde et smittende individ og for at blive smittet. Antagelsen om, at befolkningen er homogen, har derfor den store fordel, at det kun er antallet af smittende individer der er vigtigt – ikke hvilke individer, der er smittet. Antagelsen gør det endvidere muligt at regne med en fast kontaktrate, en størrelse der matematisk set er bekvem. Men som vi nu vil indikere, giver denne antagelse en del begrænsninger for, hvad man kan udtale sig om på baggrund af modellen. For antagelsen om en homogen befolkningen har et problem. Den er nemlig meget meget langt fra virkeligheden.



Figur 6.7 Illustration af befolkning der blander sig homogent

Samfundet er ikke homogent blandet. Menneskelige aktiviteter er ikke tilfældige. Samfundet opdeler i høj grad mennesker i alders- og socialt strukturerede grupper, såsom familier, skoler og arbejdspladser. Og det er ikke tilfældige mennesker, man møder. Man bevarer sin familie, det er de samme elever, der snakker sammen i skolen osv. Og der er store individuelle forskelle i den enkelte modtageliges mulighed for at møde en smittebærer. Fx er det ikke svært at forestille sig, at en 8-årig skoleelev har flere effektive kontakter på en dag, end en enlig hjemmeboende pensionist.

En model som tager hensyn til, hvordan befolkningen strukturerer sig, og hvilke sociale grupperinger forskellige individer indgår i, vil således give et mere nuanceret billede af, hvordan smitten spreder sig. Men at skulle tage hensyn til alle disse grupperinger, vil hurtigt gøre modellen meget kompleks. Denne problemstilling vil blive behandlet i de følgende afsnit, hvor vi vil beskrive, hvordan en heterogen befolkning kan modelleres.

Den heterogene blanding af individer

Antagelsen om at befolkningen blander sig homogent betyder, at man i modellen ser bort fra elementer som *rumlig heterogenitet* og forskellige *kontaktmønstre*. I rumlig heterogenitet ligger, at individer i populationen der er bosat langt fra hinanden (selvfølgelig) ikke kan smitte hinanden. Med kontaktmønstre mener vi, at man til en hvis grad kan beskrive, hvordan bestemte grupper i samfundet opfører sig, at der findes "mønstre" for, hvilke andre grupper de møder.

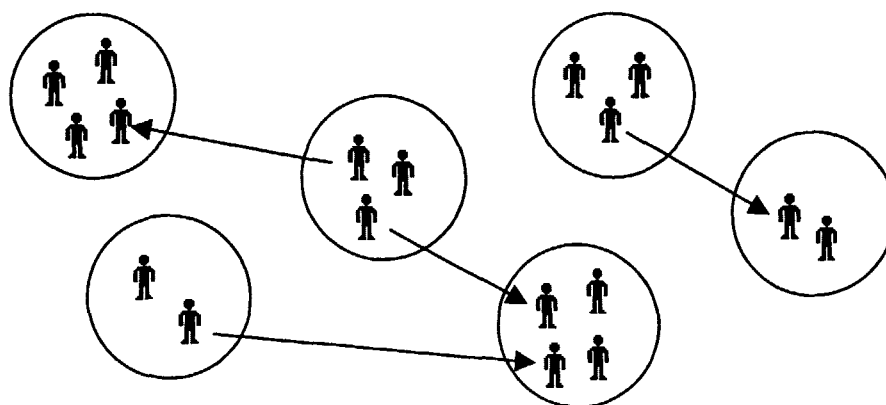
I den simple model var befolkningen homogen. Og bestod af en ensartet blanding af mennesker. Fokus var på befolkningen som helhed og ikke på det enkelte individ. Men individer handler nu engang individuelt og de indgår i sociale sammenhænge med andre individer

Fra modelleringsvinklen er det kun de kontakter, hvor smitteoverførsel kan finde sted, der er af relevans. I det følgende vil ordet kontakt således kun referere til potentielle smitsomme hændelser, såkaldt effektive kontakter.

Rumlig heterogenitet

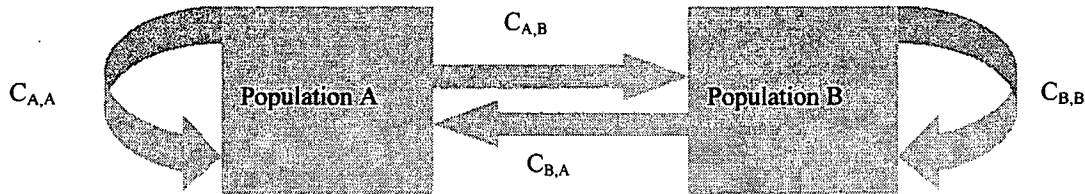
Antagelsen om at befolkningen blander sig homogent, tager ikke hensyn til den geografiske spredning af mennesker. Hvis vi negerer antagelsen om rumlig homogenitet vil sandsynligheden for at møde et smittet individ som er langt væk være mindre end sandsynligheden for at møde et individet som lever tæt på.

Der kunne tages højde for den rumlige heterogenitet ved at tænke på befolkningen som opdelt i mindre populationer.



Figur 6.8 Illustration af befolkning der hovedsageligt blander sig i sociale grupperinger, såkaldte underpopulationer. Hovedparten af kontakter foregår nu inden for underpopulationerne, mens der er kun en lille smitterisiko mellem de forskellige grupper.

Figur 6.8 illustrerer en videreudbygning af det homogene samfund. Befolkningen består nu i stedet af flere homogene grupper. Individuer i de enkelte populationer kan have en kontaktrate inden for gruppen og en anden kontaktrate med individer fra andre grupper. Den rate hvormed individer fra en gruppe kontakter individer fra en anden gruppe er ikke nødvendigvis lig den kontaktrate hvormed individer fra den anden gruppe kontakter individer fra den første gruppe, hvilket også illustreres på Figur 6.9.



Figur 6.9 Kontaktmønster for to underpopulationer. Bemærk at kontaktraterne er forskellige populationerne imellem, og at de ikke nødvendigvis er symmetriske, dvs. at der sagtens kan forekomme "en-vejs-kontakter". $C_{A,B}$ kan således godt være forskellig fra $C_{B,A}$.

Disse eksempler illustrerer den rolle, som befolkningens heterogenitet fx kan have i forhold til smittedynamikken. Det ses, at i tilfælde af en epidemi, vil en gruppe med meget høje kontaktrater, idet kontaktraten er proportional med reproduktionsraten (se afsnit Tærskelværdi), indvirke på den anden populations reproduktionsrate, og hjælpe med til at holde epidemien i denne kørende. For at en epidemi dør ud, er det således ikke tilstrækkeligt at den samlede reproduktionsrate er mindre end én, men at reproduktionsraten for de enkelte grupper er det. Man taler i denne forbindelse om kernepopulationer for smitteoverførsel.

Sociale strukturer

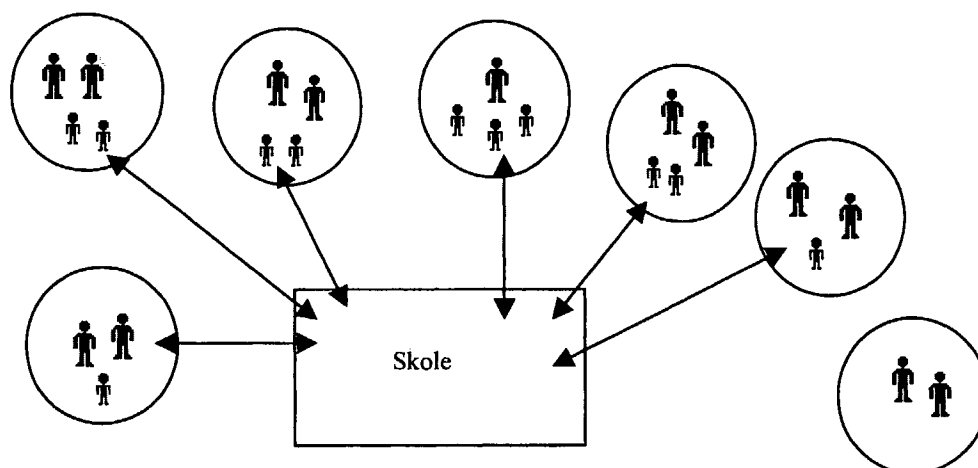
Konstellationer som familie, skole, børnehave og arbejdsplads er eksempler på, at befolkningen ikke blander sig homogent. Hvem der mødes afhænger i høj grad af den sociale struktur i samfundet. Det må dog konstateres, at det enkelte individ indgår i flere forskellige sociale sammenhænge.

De sociale grupper, som samfundsstrukturen danner, kan ansues som transmissionsenheder. Transmissionsenheder vil så udgøre de fysiske rammer for den socialt strukturerede gruppe. En sådan inddeling af befolkningen er grundlæggende forskellig fra den geografiske inddeling, hvor det enkelte individ tilhørte en gruppe af fast størrelse.

Transmissionsenhederne er derimod den fysiske ramme, hvor individer mødes. Individerne indgår i flere enheder og blandes derfor på kryds og tværs. Hvor lang tid individerne opholder sig i den enkelte enhed kan også være meget varierende.

Det er ikke svært at forestille sig, at nogle sociale grupperinger er mere smittepotentielle end andre. Og da individerne indgår i flere grupper, vil smitten blive spredt analogt til, hvad vi fandt ud af i afsnittet om rumlig heterogenitet. Med

hensyn til infektionssygdomme siger man også, at *"smittekæden kun er så svag som det stærkeste led"* [Weber, 2001]. Herudfra ses det, at hensyntagen til den heterogene befolkningen er vigtig. Epidemiologiske studier har også vist, at familier er et centralt led i smittespredningen [Longini et al, 1988]. Dette virker også fornuftigt, da forskellige aldersgrupper mødes i tætte rammer, og bringer smitten hjem fra de andre konstellationer.



Figur 6.10 Eksempel på mulige transmissionsenheder. Her med udgangspunkt i familier og skolen som samlingspunkt for børnene.

De to tilgangsvinkler kunne endeligt også tænkes kombineret, så man både tog højde for den geografiske spredning af individerne samt til konstellationer, som går på tværs af den geografiske opdeling. Et eksempel her på kunne være to personer fra hver sin bydel som arbejder på det samme kontor. Modellen bliver dog hurtig meget kompleks og specifik i det det kræves at man følger det enkelte individ. Muligheden er der, men det er imidlertid vigtigt, at man hele tiden gør sig klart, om det er nødvendigt i forhold til problemstillingen.

Implementering i model

Det er blevet undersøgt, hvordan man i modeller kan tage hensyn til, at befolkningen blander sig heterogent. Der findes flere modeller som har arbejdet med problematikken. Vi vil her beskrive to modeller, som har grebet den samme problemstilling an på to forskellige måder. Den ene model er en stokastisk model [Elveback, 1976] og den anden er en deterministisk model [Longini et al., 1978]. Man kunne undre sig over at vi vælger to så gamle modeller, men de er yderst centrale for vores problemstilling. I begge modeller undersøges ud fra modellen virkningen af forskellige vaccinationsmønstre. Modellerne præsenterer endvidere det samme samfund, og der er således grundlag for at sammenligne resultaterne af de to modeller.

Stokastiske tilgang

Et eksempel på en stokastisk model, der tager højde for en heterogen befolkning, er en model lavet af Elveback, som nu vil blive beskrevet. Modellen forsøger at beskrive en realistisk udbredelse af influenza, men den bliver hurtigt meget kompliceret. Vi har medtaget en gennemgang heraf fordi den er grundlag for den deterministiske model [Longini et al., 1978], der er central i vores projekt. Desuden giver den en god forståelse af modeluniverset.

Elvebacks model

I modellen af Elveback m.fl. arbejdes med et lille samfund bestående af 1000 individer, hvor befolkningen blander sig heterogent. De sociale strukturer i samfundet er forsimplet til kun at omfatte følgende 5 konstellationer:

- familier
- nabolag
- legegrupper
- skole
- samfundet som helhed

Samfundet består af et antal mindre nabolag, som igen består af flere familier. Der er tre typer af familier. Henholdsvis familier med børn og familier uden børn. Familiene uden børn består enten af unge eller ældre par. I modellen er befolkningen inddelt i fire aldersklasser. De fire aldersklasser er følgende :

- "førskolealderen"
- "skolealderen"
- "unge voksne"
- "ældre voksne"

På baggrund af den aldersklasse det enkelte individ tilhører indgår det i forskellige fællesskaber. Fx indgår børnene i førskolealderen i mindre legegrupper, og skolebørnene i den lokale skole. Det enkelte individ kan indgå i flere forskellige sociale konstellationer. Og det er netop det, der gør modellen interessant.

Den sociale struktur som modellen præsenterer danner grundlag for modelleringen af kontaktmønstrene. I modellen er de sociale konstellationer præsenteret ved blandingsgrupper.

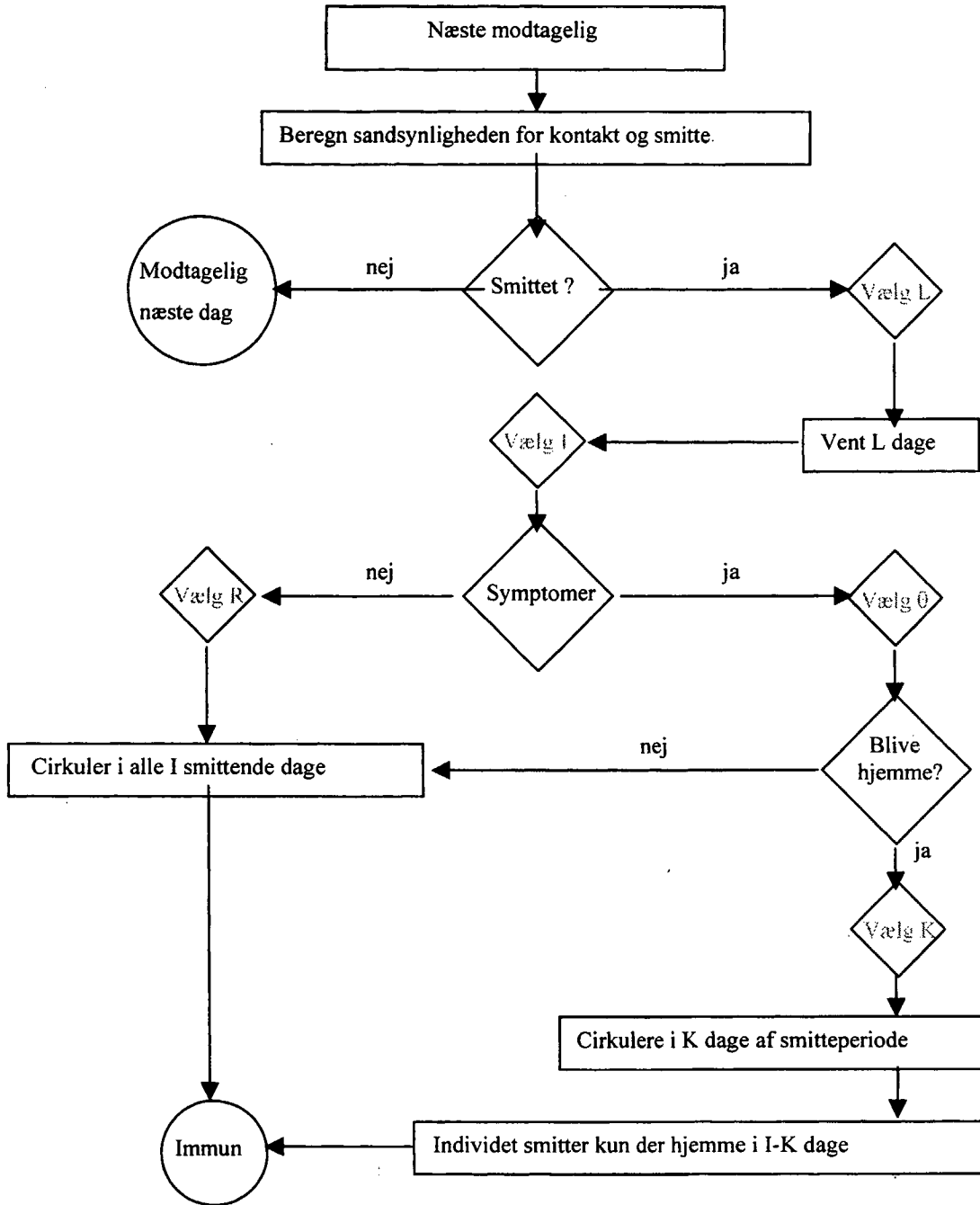
Blandingsgrupperne repræsenterer en forsimpning af kontaktmønstrene i befolkningen. Den aldersklasse som det enkelte individ tilhører afgør, hvilke blandingsgrupper individet indgår i. Et overblik over de aldersklassebaserede kontaktmønstre kan fås i Tabel 6.2. Endvidere ses i tabellen også størrelsen af de enkelte sociale konstellationer.

I modellen antages det at individerne blander sig homogent i blandingsgruppen, og at kontaktraten således er den samme indenfor gruppen. I samfundet som helhed er kontaktraten afhængig af mellem hvilke aldersgrupper mødet finder sted, samt fra hvilken aldersgruppe det smittende individ stammer. Fx har man for en bestemt epidemi fundet frem til følgende:

Aldersgruppe	Blandingsgruppe				
	Familier	Nabolag	Legegrupper	Skole	Samfundet
Førskole	0,02	0,005	0,1	-	0,00025
Skole	0,02	0,005	-	0,009	0,000125
Unge voksne	0,02	0,005	-	-	0,00025
Ældre voksne	0,02	0,005	-	-	0,000125
Gruppetørrelse:	2-6	9-30	2-6	320	1000

Tabel 6.2 De forskellige aldersgruppers kontaktrater i de forskellige blandingsgrupper estimeret for en bestemt epidemi. Kontaktraten har i denne model sammen funktion som i den simple SIR-model. En streg betyder, at disse aldersgrupper ikke kommer i den aktuelle blandingsgruppe [Elveback, 1976].

For hvert enkelt individ beregnes risikoen for at blive smittet den pågældende dag, ud fra summen af risikoer i alle de blandingsgrupper individet færdes i. Computerprogrammet, hvori modellen er implementeret, genererer et tilfældigt tal mellem 0 og 1. Er dette tal mindre end risikoen for at blive smittet bliver individet inficeret. Er tallet derimod større undgår individet at blive smittet den pågældende dag. Det er denne tilfældige fremskrivning, der gør modellen stokastisk.



Figur 6.11 Illustration af den stokastiske influenzamodel [Elveback 1976]. Det er karakteristisk at man tager udgangspunkt i det enkelte individ. Diagrammet illustrerer mulige sygdomsforløb, og der til hørende smitsomhed over for andre individer. L = latensperioden i dage = 1, 2 eller 3 dage. I = smitteperioden i dage = 3, 4, 5 eller 6 dage. R og θ = relative smitsomhed (bemærk at smitsomheden afhænger af om man får symptomer eller ej). K = antal dage et individ cirkulerer før det trækker sig tilbage = 0, 1 eller 2

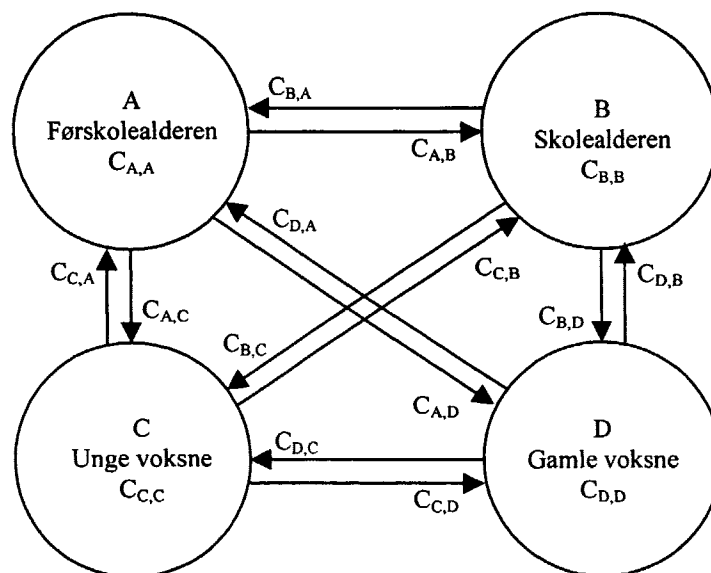
Man er i denne model endvidere gået meget detaljeret til værks mht. smitteperioden, og har forsøgt at bestemme, hvor smittefarlig en person er under et sygdomsforløb, og hvor lang tid man cirkulerer i samfundet (se Figur 6.11). Det er bl.a. ud fra disse overvejelser, at det beregnes, hvor mange inficerede der befinder sig i de forskellige blandingsgrupper og hvor smiftsomme de er.

Det lykkedes for Elveback m.fl. at få modellen til at stemme godt overens med faktiske epidemiforløb, og de bruger den efterfølgende til at vurdere effekten af forskellige vaccinationskampagner. Men i og med at det er en stokastisk model, har den en række begrænsninger, det er fx svært at få overblik over systemets følsomhed over de forskellige parameterværdier (se afsnit 4.2).

Den deterministiske tilgang

På baggrund af Elvebacks stokastiske simuleringsmodel [Elveback, 1976], er der konstrueret en deterministisk kontinuert model [Longini et al., 1978]. Denne modeltype åbner op for nye muligheder, men medfører også visse begrænsninger jf. afsnit 4.2.

I den deterministiske model blander befolkningen sig også heterogent. Kontaktmønstrene er forsimplet i forhold til den stokastiske model, mens aldersinddelingen er bevaret. Den måde, hvorpå aldersgrupperne blander sig, svarer til blandingsgruppen *samfundet*. Kontaktraterne er ikke nødvendigvis de samme som i den stokastiske model, da man i bestemmelsen af kontaktrater, har forsøgt at indbygge de kontakter, som før var i form af de diskrete enheder. Kontaktraten er altså afhængig af mellem hvilke grupper kontakten finder sted (Se Figur 6.9).



Figur 6.12. Blandingsgruppen "samfundet". Pilene illustrerer kontakt mellem aldersklasserne, og til hver kontakt mellem to aldersklasser er der knyttet en kontaktrate c . Indenfor aldersklasserne blander individerne sig homogent.

Man har undersøgt, hvilken betydning denne forsimpning har for epidemiens endelige fordeling af ramte indenfor de enkelte aldersgrupper. Den stokastiske og den deterministiske model er blevet sammenlignet for at undersøge validiteten af den sidstnævnte. Gyldigheden af den stokastiske model er blevet undersøgt ved at sammenholde angrebsraterne fra modellen med data fra tidligere epidemier. Her er der fundet en god overensstemmelse [Elveback, 1976]. Bl.a. blev gruppernes kontaktrater varieret indtil at "baseline" angrebsraterne (dvs. angrebsraterne for en epidemi uden vaccination) fra den deterministiske model stemte overens med dem fra den stokastiske. Herefter er angrebsraterne ud fra modellen undersøgt ved forskellige vaccinationsdækninger. Der er opnået stor overensstemmelse mellem resultaterne fra de to modeller. Og man er nået frem til at forsimpningen i den sociale struktur med rimelighed kan foretages, uden at epidemiens endelige udfald ændres markant. [Longini et al., 1978]

Implementering i model

Vi har her set eksempler på, hvordan man kan konstruere avancerede modeller, der i højere grad end den simple SIR-model, tager højde for, at befolkningen ikke blander sig homogent. Der er ingen tvivl om, at der er perspektiver i at indbygge sådanne betragtninger i vores model.

Den stokastiske indgangsvinkel til befolkningens heterogene blandingsmønstre giver mulighed for en masse spændende betragtninger. I dette projekt vil vi dog koncentrere os om den deterministiske tilgang. Det vil vi, fordi det åbner mulighed for, at man langt nemmere kan tilpasse sine parametre til den situation, man ønsker at modellere. Samtidig har det som før nævnt vist sig, at det er muligt at lave en deterministisk model, der kan reproducere resultater, der er skabt i en mere kompliceret stokastisk model.

6.2 Vaccination

Ideen med vaccination er, fra modellens synsvinkel, at mindske antallet af modtagelige, og derved fjerne grundlaget for en epidemi. I dag vaccineres ældre og svage mennesker mod influenza, primært med det formål at forhindre øget sygelighed og dødelig i denne befolkningsgruppe. Men hvis influenza epidemien helt kan undgås ved at vaccinere en anden befolkningsgruppe, kan det tænkes at vaccinationen, udover at bremse epidemien, også er billigere rent økonomisk. Vi er derfor nødt til at implementere vaccination i vores model. Først redegøres det for, hvordan man vaccinerer mod influenza. Derefter implementeres dette i vores model.

I den vestlige verden er forbruget af influenzavaccinationer steget markant. I Danmark er det årlige forbrug af influenzavacciner fx steget fra 25.300 doser i 1982 til 530.000 i 1999. I influenzasæsonen 1999/2000 blev der i

Danmark vaccineret 47% af personer over 65, mens 8% af de 18- til 64-årige blev vaccineret. I Danmark anbefales det i øvrigt, at ældre over 65 år, svage og særlig udsatte hvert år modtager en influenzavaccination. Selvom vaccineforbruget er steget, er det ofte svært at få de ældres accept af influenzavaccination, selvom om denne er gratis. [Nexøe & Kragstrup, 2001]

Den biologiske baggrund

Den almindelige vaccination mod influenza gives som injektion i muskelvæv eller under huden. Vaccinen består af forskellige og strenge af inaktiveret influenza A og B virus, typisk to strenge af A og en streng af B. At virus er inaktiveret betyder at de mekanismer i virus der smitter mennesker, og fremkalder symptomer, er destrueret. Dette har dog ikke indflydelse på om man opnår immunitet idet kroppens antistoffer udelukkende reagerer på virus overflademolekyler, antigenerne. [King, 2000]

Foruden den ovenstående vaccine, udvikles der i øjeblikket nye former for vacciner, hvoraf de fleste er videreudviklinger af ovenstående princip. Der arbejdes også på at influenzavaccinationer skal kunne gives oralt i form af spray eller piller [Glück, 2001].

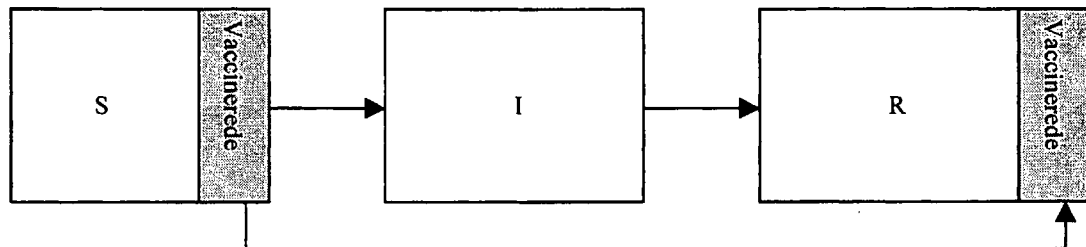
De strenge af influenza som vaccinen indeholder varierer fra år til år. Sammensætningen afhænger af hvilke strenge af influenza, der flourer rundt om i verden baseret på indberetninger til World Health Organisation (WHO). Vaccination mod influenza medfører ikke immunitet hos alle. Den anslåede effektivitet vurderes til at være ca. 75%, overfor de strenge som vaccinen indeholder. Ud af 100 influenza tilfælde kan 75 altså undgås ved vaccination. Vaccinationseffekten varierer indenfor de forskellige aldersgrupper, hvor den er mindst hos de ældre og højest hos børnene. [Statens Seruminstitut]

Den immunitet der opnås ved vaccination er ikke livslang, beskyttelsen topper efter 2 til 4 måneder, hvorefter den falder til et niveau, der ligger en lille smule over det fra før vaccinationen. Dette gør det nødvendigt at forny vaccinationen hvert år for at opretholde en beskyttelse mod influenza. Også influenzas løbende forandring (se afsnit 6.2) gør det nødvendigt, at man hvert år bliver vaccineret mod netop de typer der ventes at florere netop det år. Vaccination gives omkring oktober-november måned for at sikre den maksimale effekt i de måneder hvor influenza typisk optræder.

Der er ingen umiddelbare længerevarende bivirkninger ved influenzavaccination. Dog kan selve vaccinationen fremkalde bivirkninger i form af rødme, feber mfl. Det er derfor principielt muligt at vaccinere hele befolkningen. For at optimere effekten af vaccinen bør børn under 9 år, som ikke er blevet vaccineret før, modtage vaccinationen i form af to doser med mindst en måned imellem. [King, 2000]

Vaccination i vores model

Vi vil nu beskrive hvordan vi i vores model vil implementere vaccination mod influenza. Ved at vaccinere folk gør man dem i princippet immune. Dette kunne implementeres i modellen ved at flytte de individer som opnår kunstig immunitet direkte fra S-klassen over i R-klassen.



Figur 6.13. Illustrering af hvordan vaccination kunne implementeres i den simple SIR-model, hvis alle er modtagelige. De vaccinerede individer flyttes over i klassen R.

I modellen bliver vi også nødt til at tage højde for effektiviteten af vaccinen. Dette gøres ved at kun at flytte en andel, af de vaccinerede, svarende til vaccinationens effektivitet, altså 75%, fra S-klassen over i R-klassen.

I vores model har vi endvidere valgt at 75% af dem der bliver vaccineret bliver immune. Erfaringer viser evnen til at udvikle immunitet er forskellige indenfor populationens aldersgrupper.

I vores model antager vi, at alle vaccineres på samme dag, og at vaccinationen varer et år. Det er ikke let at få modellen til at tage højde for at vaccinsens virkning falder. Men ved at antage at der netop kun er en epidemi hvert år, samt at vaccinen er givet 2 til 4 måneder før, vil vi gå ud fra, at beskyttelsen er optimal i denne periode. I en befolkning hvor ikke alle er modtagelige, ville man skulle tage højde for at nogle af vaccinerne ville blive givet til i forvejen immune individer.

7 Opstilling af model

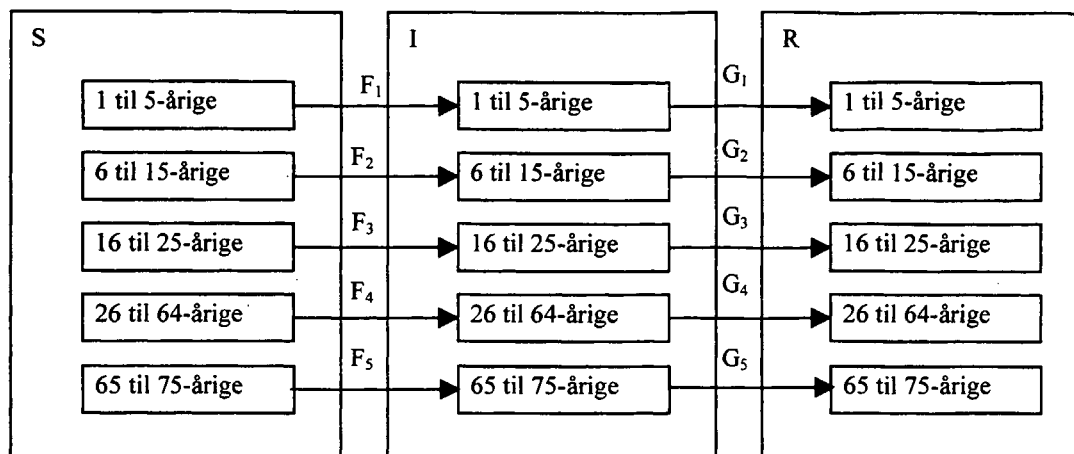
I dette kapitel vil vi samle op på de tanker vi har gjort os under gennemgangen af de faktorer, der har indflydelse på influenzaepidemier. Samtidig har kapitlet en praktisk karakter, i og med at vi skal opstille en model. I opstillingsprocessen er der indbygget mange valg og prioriteringer. Vi har inddelt beskrivelsen af vores valg og deres begrundelser i de for modellen fire helt centrale trin.

1. **Struktur.** Modellens overordnede struktur beskrives.
2. **F-flowet.** Hvordan smittes man?
3. **G-flowet.** Hvordan bliver man rask?
4. **Startbetingelser.** Befolkningens immunstatus inden epidemien m.m.

Endelig gives en detaljeret beskrivelse af vores model i ord og diagrammer og til sidst diskuteres kort modellens muligheder og begrænsninger.

7.1 Struktur

Vi har valgt at benytte en aldersstruktureret SIR-model (se afsnit 5 og 6.3), hvor befolkningen er inddelt i fem aldersgrupper (se Figur 7.1). De modtagelige individer i aldersgruppe i er således i klassen S_i , de smittende er i klassen I_i og i klassen R_i er de individer, som ikke længere smitter og som ikke kan smittes af andre. Udviklingen i sygdomsforløbet for aldersgruppen i beskrives ved de to flow F_i og G_i .



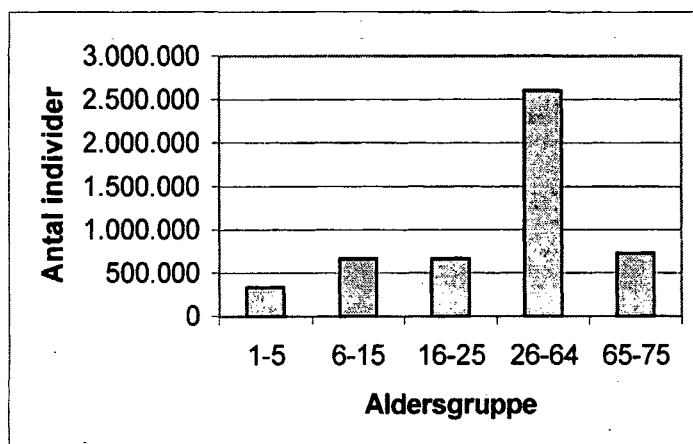
Figur 7.1. Den overordnede struktur i modellen. Befolkningen er inddelt i 75 aldersklasser som er grupperet i 5 grupper. I modellen følges individernes forløb fra S til I og til R.

Aldersstruktur

Aldersstrukturen er således implementeret i modellen ved at inddele befolkningen i 5 aldersgrupper, mellem 1 og 75 år, svarende til at den gennemsnitlige levealder i Danmark er 76.1 år (se Figur 6.6). Der ses bort fra de 0- til 1-årige, da disse er beskyttet af materielle antistoffer, og ikke blander sig selvstændigt i samfundet [Simonsen, 2002]. Samtidig antager vi, at alle 75-årige dør på årets sidste dag, dagen før de fylder 76. De fem grupper er:

- Førskolebørn: 1- til 5-årige
- Folkeskolebørn: 6- til 15-årige
- Unge: 16- til 25-årige
- Voksne: 26- til 64-årige
- Ældre: 65- til 75-årige

Rumligt er modellen afgrænset til at tage udgangspunkt i den danske befolknings størrelse og aldersstruktur, i det omfang det er muligt. Med den danske befolknings aldersstruktur menes, at der er ca. lige mange i hver af de 75 aldersklasser vi arbejder med. Befolkningens størrelse er imidlertid ikke vigtig for modellens resultater, ligesom man med tilnærmelse kan gå ud fra, at aldersstrukturen er nogenlunde ens i hele den vestlige verden.



Figur 7.2 Illustration af antallet af individer i de forskellige aldersgrupper under den forudsætning, at befolkningen rummer 5 millioner individer, der kan inddeles i 75 lige store aldersklasser.

7.2 F-flowet. Hvordan smittes man?

For at beskrive en fornuftig indgangsvinkel til, hvor stor risiko man har for at blive smittet, vil vi igen overveje, hvordan man kan beskrive befolkningens kontaktmønstre. Den overordnede gruppering i 5 aldersklasser er foretaget ud fra den ide, at individer i alle aldersklasserne har grundlæggende træk tilfælles i den måde hvorpå de indgår i samfundet og i deres adfærd (se afsnit Den heterogene blanding af individer).

De fem aldersgrupper blander sig med sin egen og de andre grupper i forskellig grad. Til hver kontakt på tværs af grupperne er der knyttet en kontaktrate, som afhænger af, hvilken gruppe den smittende tilhører og hvilken gruppe den er i kontakt med. Dette svarer til den måde hvorpå kontaktmønstret blev modelleret i den deterministiske model [Longini et al., 1978] (se afsnit Den deterministiske tilgang).

Kontaktraten

Vi har valgt at benytte nedenstående kontaktrater. Kontaktraten c_{ij} i form af en 5×5 matrix, beskriver et smittende individ i gruppe i 's effektive kontakter per tidsenhed (dage) med individer i gruppe j (se Figur 7.3).

Kontaktraten er et udtryk for antallet af effektive smitteoverførsler, og er dermed også et udtryk for kontaktmønstret inden for nogle specifikke grupper. Selve kontaktmønstret er et meget komplekst begreb fordi det dækker over individets generelle færden og opførsel i forhold til dets medmennesker.

$$C(\text{Asian}) = \begin{bmatrix} .2592 & .1122 & .1742 & .0842 & .0384 \\ .0272 & .7845 & .1343 & .0629 & .0238 \\ .0357 & .1122 & .1555 & .0842 & .0348 \\ .0272 & .0859 & .1343 & .0570 & .0247 \\ .0272 & .0859 & .1343 & .0629 & .0272 \end{bmatrix}$$

$$C(\text{Hong Kong}) = \begin{bmatrix} .0476 & .0536 & .0893 & .0374 & .0213 \\ .0451 & .2805 & .2474 & .1190 & .0238 \\ .0476 & .0961 & .2202 & .1148 & .0604 \\ .0298 & .0901 & .1564 & .0757 & .0340 \\ .0247 & .0731 & .1369 & .0417 & .0638 \end{bmatrix}$$

Figur 7.3 Kontaktraterne for smittende individer i gruppe i , med individer i gruppe j . Kontaktraterne er bestemt ud fra en epidemimodel. Kontaktraten $c_{21}(\text{Asian}) = .0272$ svarer til at et smittende individ (i) i aldersgruppe 2 har .0272 effektive kontakter om dagen med individerne (j) i aldersgruppe 1, svarende til at de kun her én effektiv kontakt i løbet af 37 dage. I hele samfundet vil et smittende individ i gruppe 2 i løbet af en dag have $.0272 + .7845 + .1343 + .0629 + .0238 = 1,0327$ effektive kontakter, svarende til én effektiv kontakt på lidt mindre end en dag. [Longini et al., 1978].

Argumentation for brugen af Longinis kontaktrater

Kontaktraterne er et komplekst sammenspil mellem sociale strukturer og biologiske værtsfaktorer. Tidligere arbejde [Longini et al., 1978] har vist at samfundsstrukturerne som det er muligt at beskrive i den stokastiske model kan simplificeres til kontaktrater i en deterministisk model uden at udfaldet af epidemien ændres signifikant. Vi vil derfor tage udgangspunkt i kontaktrater udarbejdet af Longini da de er velunderbygget, og da samfundsstrukturen er indbygget heri. Gruppeinddelingen er derfor baseret på den inddeling som ligger til grund for kontaktraterne.

Biologiske faktorer

I kontaktraterne er også indeholdt en række biologiske faktorer, fx de modtagelige individers modtagelighed, de smittendes smitsomhed og virus' overlevelsessevne uden for individet. Disse faktorer har således ikke deres egen parameter. De forskellige kontaktrater er således et udtryk for forskellene mellem grupperne både med hensyn til biologiske og de adfærdsmæssige faktorer.

7.3 G-flowet. Hvordan bliver man rask?

Et individ flytter fra I- til R-klassen når det ikke længere er smittende. Flowet fra I til R afhænger således af den gennemsnitlige smitteperiode. Vi har i vores model valgt at arbejde med en raskrate analogt med den simple model (se afsnit Immunisering af smittede individer (G)).

Raskraten

Man skal huske, at raskraten er et udtryk for, hvor hurtig man holder op med at smitte, og ikke for hvor hurtig man bliver rask. Raskraten er ikke så kompleks som kontaktraten, idet man med god antagelse kan sige, at stort set alle individer er nogenlunde lige gode til at bekæmpe sygdommen. Raskraten bestemmes i modellen som den reciprokke værdi af smitteperioden (se afsnit Immunisering af smittede individer (G)).

I bestemmelsen af smitteperioden er taget hensyn til at:

- man er ikke bevidst om at man er syg i starten.
- man er hjemme de sidste smittende dage.
- man ikke er lige smitsom i hele forløbet.

Personer kan starte med at smitte dagen før at de udviser symptomer, og fortsætte hermed i op til 5 dage efter af de har fået symptomerne. [CDC] Man er ikke helt enige om periodens længde, men inspireret af lignende modeller, har vi vurderet, at det er rimeligt at antage at den gennemsnitlige effektive smitteperiode varer 3 dage. Dette giver en raskrate på $1/3$.

7.4 Startbetingelser

Befolkningens immunstatus bestemmer fordelingen i de tre klasser før epidemien sættes i gang i modellen. Vi har besluttet at vores model skal arbejde med det udgangspunkt, at alle er modtagelige, undtagen hovedparten af dem, der er vaccinerede. Dette er hovedsageligt valgt fordi vi ønsker at anvende kontaktrater fra en pandemi, men vi vil gennem en kort behandling af immunitet og vaccination vise, at disse startbetingelser samtidig kan bruges i et mere langsigtet perspektiv. Med langsigtet skal forstås virkningerne af, at der vaccineres hvert år i en længere årrække.

Immunitet:

Immunitet kan opnås på to forskellige måder, enten som følge af at være blevet smittet med influenza (naturligt opnået immunitet), eller ved vaccination (kunstigt opnået immunitet). Varigheden af immuniteten afhænger af, hvordan den er opnået. I modellen vi gøre os følgende antagelser.

Kunstigt opnået immunitet antages at vare et år. Vaccinerede individer er således kun immune i den sæson hvor de er blevet vaccineret. Det vil sige, at kommer der ikke en epidemi det år, hvor vaccinen er givet, er de modtagelige igen næste år. (se afsnit 6.2).

Naturligt opnået immunitet varer længere, men pga. genetisk drift hos influenzavirus mister man gradvist sin immunitet og er ofte kun beskyttet af krydsimmunitet (se afsnit 6.2).

Vaccination

Det antages i modellen at vaccinen indeholder alle de florerende influenzatyper, og at hvis der udvikles immunitet ved vaccination, er denne på 100%. I afsnit 6.2 så vi at kun 75% af de vaccinerede opnår kunstig immunitet. Dette implementeres i modellen ved at kun 75% af den andel der vaccineres flyttes over i R- klassen. Vi har tal på at børnenes evne til at udvikle immunitet går helt op til 80%, mens ældres går helt ned til 60% [King, 2000]. Da vi har fastsat vores til 75%, vil der i modellen være procentvis færre ældre der bliver syge end man kan forvente. Hvis vi indførte den lavere immunitetsudviklingsevne for ældre ville vise at vaccination af de 6- til 15-årige større effekt i bekæmpelsen af influenza og de medfølgende dødelige sygdomme.

Hvis man indfører massevaccinationer i befolkningen og forhindrer epidemiudbrud, kan vores problem opdeles i to forskellige problemstillinger alt efter tidshorisonten.

- Hvordan forhindres en mulig influenzaepidemi i følgende vinterhalvår?
- Hvordan forhindres influenzaepidemier på længere sigt?

Problemstillingen, hvordan vi forhindrer en mulig epidemi i det kommende vinterhalvår, adskiller sig fra den anden mulighed i befolkningens immunstatus.

Dette kræver en nærmere forklaring. Dette gøres lettest ved et tankeeksperiment.

Lad os forestille os, at vi fandt et vaccinationsmønster som forhindrede influenzaepidemier i et samfund. Varigheden af den kunstigt inducerede immunitet antages at være et år, og man er således nødt til at vaccinere befolkningen hvert år. Hvis man gør det i en årrække og dermed forhindrer epidemier, forhindrer man samtidig også, at nogle individer opnår længerevarende naturligt induceret krydsimmunitet. Der opnås således en situation hvor alle individer i befolkningen vil være modtagelige over for influenza, hvis ikke der vaccineres.

Tankeeksperimentet illustrerer, at hvis vi på længere sigt ønsker at undgå epidemier, så har vi en situation, hvor kun de individer som vaccineres, vil være immune over for de florerende influenzatyper. Vi har således vist, at hvis vi vil

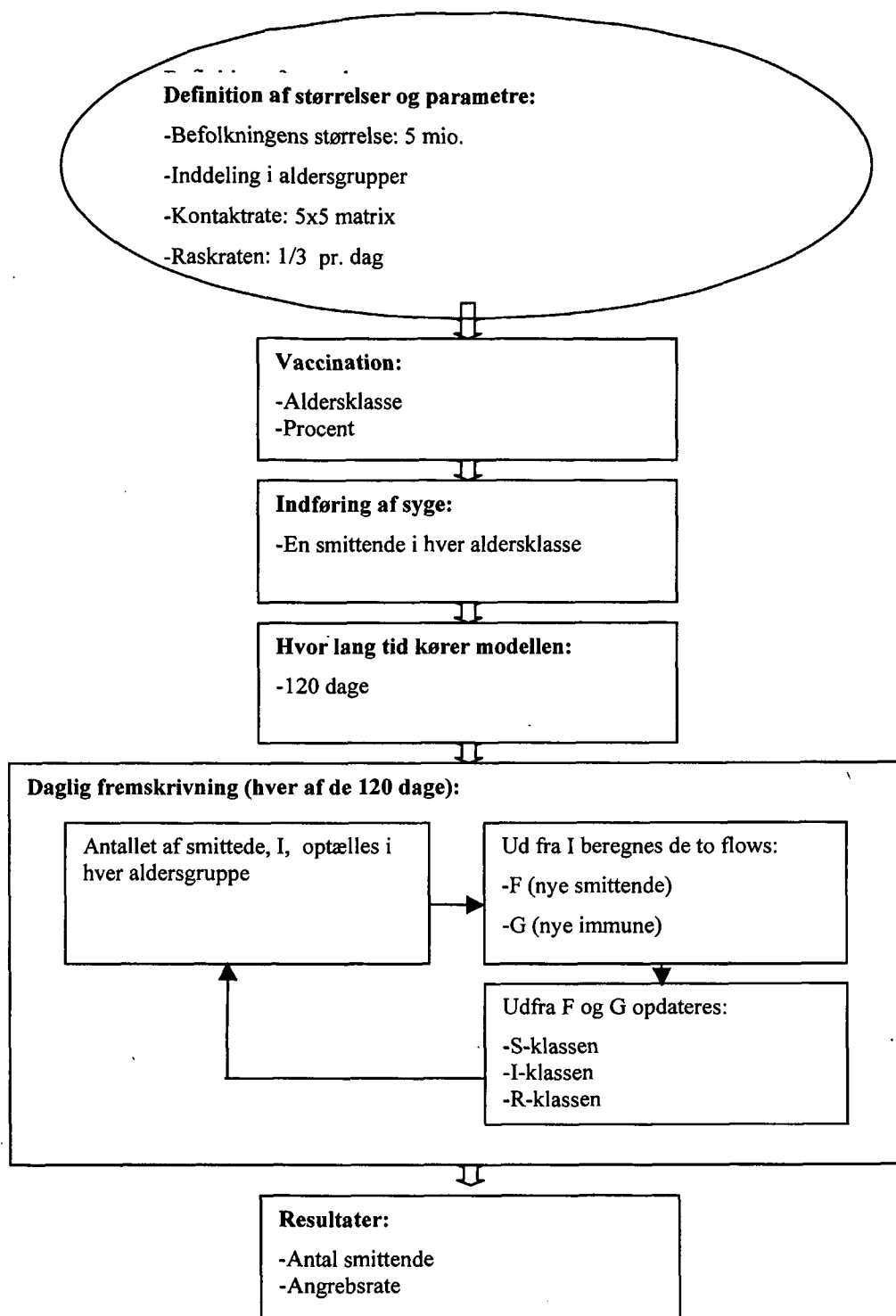
behandle det langsigtede perspektiv ved massevaccination, vil vi skulle behandle en epidemi med en fuldt modtagelig befolkning som startbetingelse.

Tidshorizonten

Modellen kører kun i et år, svarende til den tid hvor vaccination beskytter individerne mod influenza. Modellen er bygget til at kunne køre flere år, men da vi ønsker at have en befolkning, hvor alle er modtagelige som udgangspunkt (inden en eventuel vaccination), har vi valgt ikke at arbejde med modellen i en længere årrække.

7.5 Implementering i model

I dette afsnit redegøres for den overordnede tankegang, hvormed modellen er blevet implementeret. Det indeholder ingen tekniske eller programmeringsmæssige detaljer, disse kan findes i bilag 2. Til implementering af vores model bruger vi computerprogrammet Matlab. Matlab indeholder et programmeringsmiljø hvor modellen kodes. Derefter kan programmet (modellen) køres og Matlab udregner resultaterne for modellen.



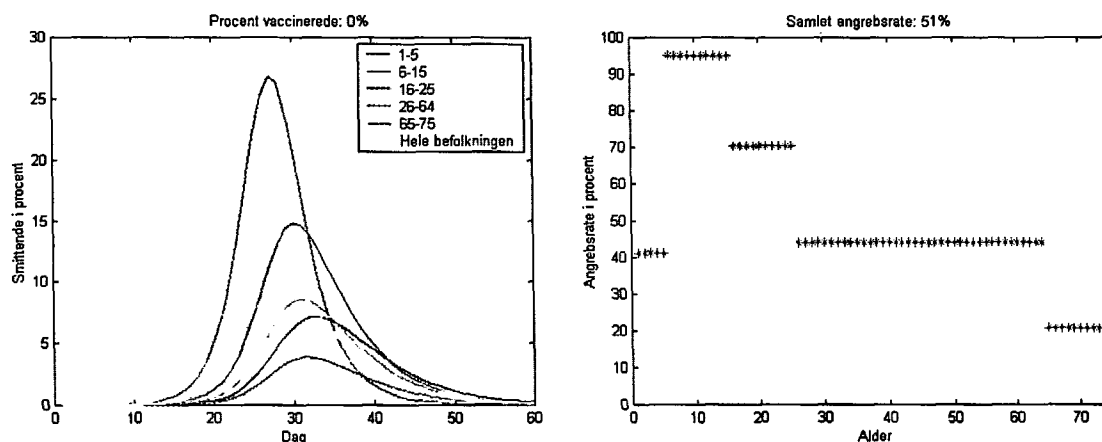
Figur 7.4 Først i programmet defineres faste størrelser og parametre. Befolkningen sættes til 5 millioner, som fordeles jævnt i 75 aldersklasser. Kontaktraten er som tidligere nævnt udtrykt i en 5x5 matrix. Raskraten sættes til 1/3 pr. dag. Det bestemmes hvilken aldersgruppe man ønsker at vaccinere samt hvor stor en del man ønsker at vaccinere. Her tages der også hensyn til vaccinenes effektivitet på 75%. Antallet af smittede som introduceres

i population defineres dernæst. Vi vælger at introducere en smittende i hver aldersklasse, dvs. at der i alt tilføres 75 smittende individer. Derefter defineres hvor lang tid man ønsker at modellen skal køre. Vi har valgt at køre modellen i 120 dage, på baggrund af den længde en influenzaepidemi normalt har i Europa og USA. Hver dag (120 gange) summeres op, hvor mange smittende individer der er i hver aldersgruppe. På baggrund af dette kan de to flows F (antal af nye smittende) og G (antallet der holder op med smitte) beregnes. De tre klasser, S , I og R opdateres dagligt ud fra beregningerne af F og G .

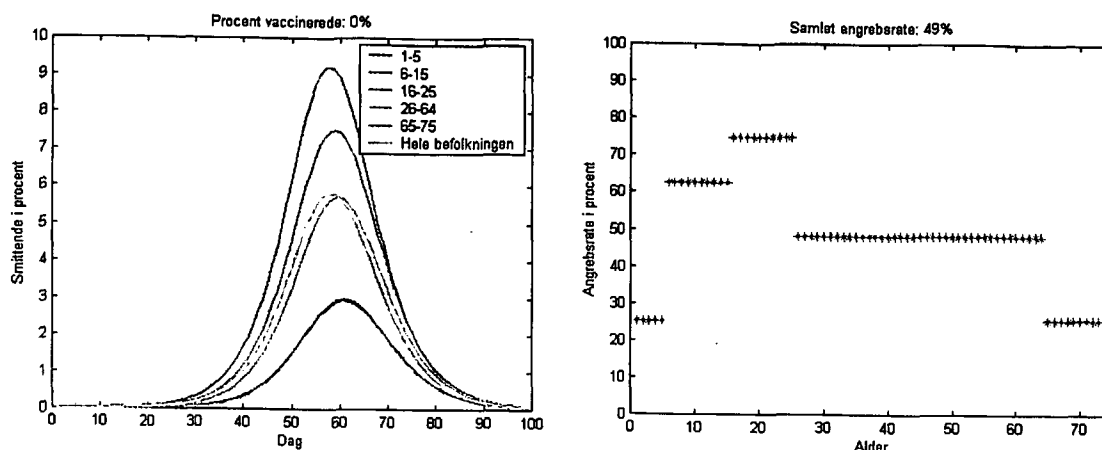
8 Resultater

I dette kapitel vil vi præsentere og diskutere modellens resultater. Med resultater menes de data, vores model producerer når vi simulerer et eller flere epidemiforløb.

Modellens måske vigtigste parameter er kontaktraten. Vi har som før nævnt, valgt at bruge de kontaktrater Longini har defineret ud fra to pandemier, hhv. pandemien i 1958 (kaldet Asian) og i 1969 (kaldet Hong Kong). De definerede kontaktrater er ret forskellige i de to epidemier, hvilket viser sig at have stor indflydelse på simulerede epidemiforløb.



Figur 8.1 Epidemiforløb for Asian-epidemien. Epidemien er brudt ud i det tilfælde at hele befolkningen er modtagelig. Bemærk den tidsmæssige forskydning aldersklasserne imellem for, hvornår epidemien topper.



Figur 8.2 Epidemiforløb for Hong Kong-epidemien i det tilfælde, hvor hele befolkningen er modtagelig. Bemærk den ændrede tidsskala, der viser at epidemien slutter senere end før.

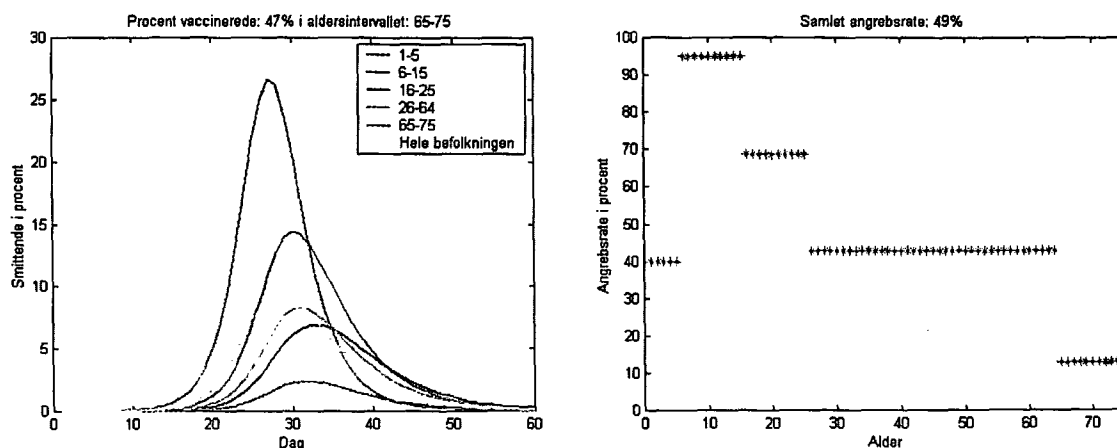
Det er tydeligt at de to epidemiforløb er meget forskellige. Fx topper Asian-epidemien hurtigere og voldsommere end Hong Kong-epidemien, ligesom der er stor forskel på, i hvilken grad, de forskellige aldersklasser bliver ramt. På trods af de i øjenfaldende forskelle har de to epidemier også mange ligheder. Fx ender de med næsten samme anrebsrate, og der er også omtrent samme mønster i, hvilke grupper der rammes hårdest. I simuleringen med kontaktrater fra Asian-epidemien ses det, at modellen kan reproducere det fænomen, at de yngre aldersklasser rammes tidligere i forløbet end de ældre aldersklasser. I simuleringen med Hong Kong-kontaktraterne topper de forskellige aldersklassers epidemiforløb også lidt forskudt, men den tidsmæssige spredning er langt mindre, ligesom skolebørnene under denne simulering ikke rammes så hårdt som før. Det er i stedet de unge fra 16- til 25-årige som rammes hårdest, hvorfor de må formodes at have relativt stor betydning for spredningen af denne epidemi.

Det kunne være spændende at arbejde videre med begge sæt af kontaktrater, men da projektets rammer er begrænsede, vil vi fra nu af hovedsageligt arbejde videre med kontaktraterne fra Asian-epidemien. Dette er valgt, da vores model med disse kontaktrater kan reproducere det fænomen, at børnenes epidemikurve toppet før resten af befolkningens.

8.1 Vaccination af de gamle?

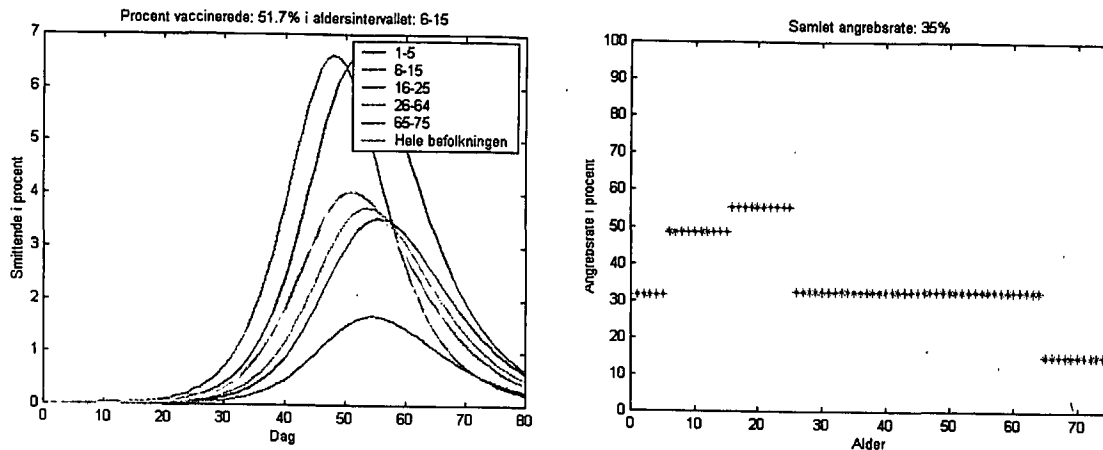
I et tidligere afsnit er den nuværende situation i Danmark mht. vaccinering beskrevet (se afsnit 6.2). Af dette afsnit fremgår det, at ca. 47% af ældre fra 65 år og opefter bliver vaccineret. I vores model, der tager udgangspunkt i en voldsom epidemi, hvor alle er modtagelige, vil en sådan vaccination have en effekt som illustreret på Figur 8.3.

Influenza- en tekst om modellering af influenza A



Figur 8.3 Simulering med vaccination af de ældre. Ved at sammenligne med Figur 8.1 ses det, at forløbskurven for de 65- til 75-årige ligger markant lavere, mens der ikke er den store forskel i de andre kurver. Det ses at angrebsraten for de ældre er faldet fra 21% til 13%, mens den samlede angrebsrate er faldet fra 51% til 49%

En interessant mulighed, vores model nu giver os, er at simulere en epidemi under den forudsætning, at samme antal vaccinationer blev givet til skolebørn i stedet. En sådan transformation ville betyde, at 51,7% af de 6- til 15-årige ville blive vaccineret.



Figur 8.4 Simulering hvor et tilsvarende antal skolebørn vaccineres i stedet for de ældre. Ved at sammenligne med Figur 8.1 ses det, at forløbet nu har ændret sig markant. Den samlede angrebsrate er faldet til 35%, mens angrebsraten for de ældre, der nu ikke er vaccineret overhovedet, er faldet til 15%.

Disse undersøgelser peger på, at ved denne vaccinationsgrad, beskytter man bedst de ældre ved at vaccinere de ældre. Det er dog bemærkelsesværdigt i hvor høj grad de ældre beskyttes af vacciner til skolebørn, hvorfor vi vil undersøge forskellige vaccinationsgrader eller kombinationer af vaccinationsgrader i forskellige grupper nærmere.

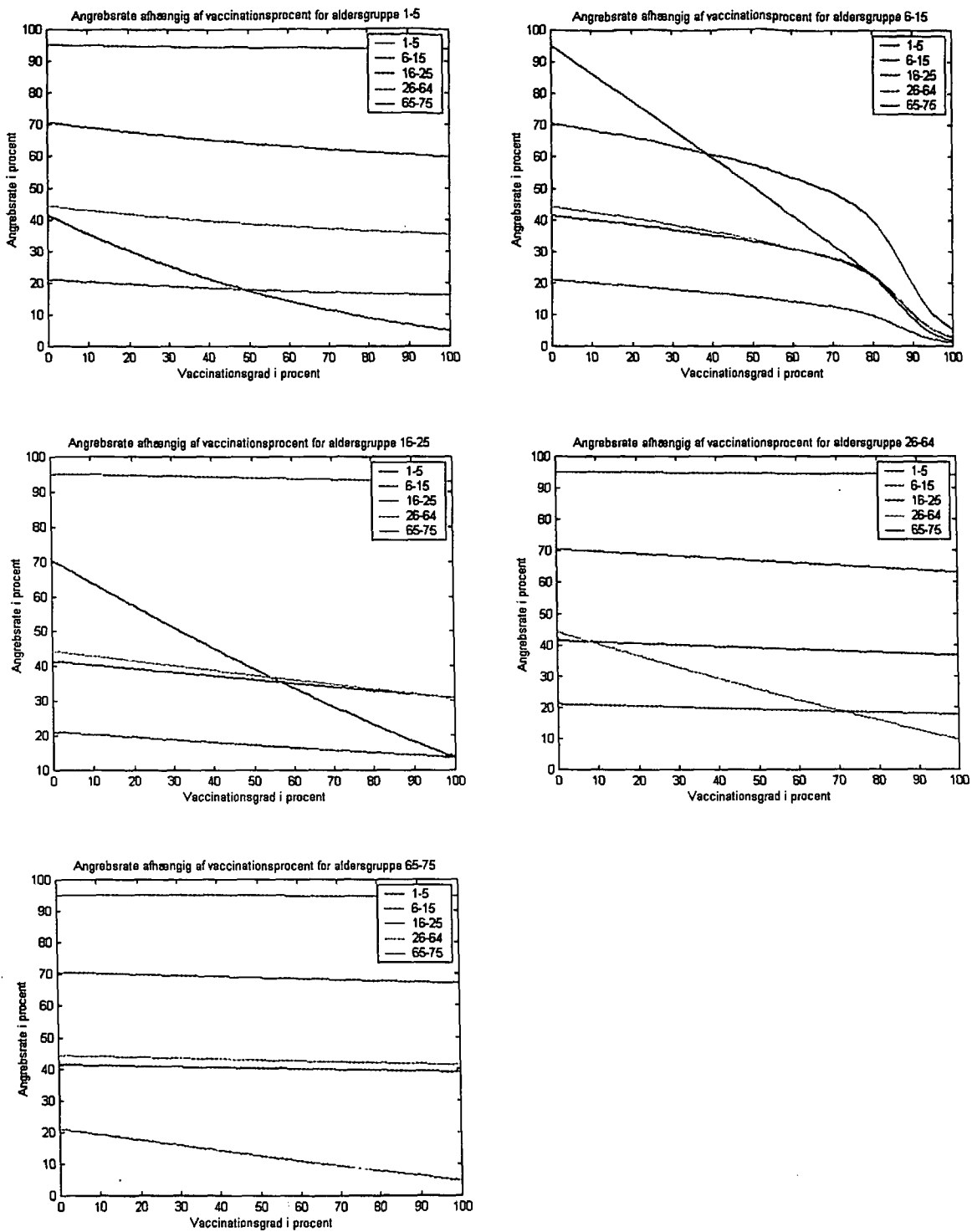
8.2 Den vaccinerede gruppes effekt på epidemien

Da Figur 8.3 og Figur 8.4 indikerer, at det betyder meget for det samlede epidemiforløb hvilken aldersgruppe man vaccinerer, vil vi nu undersøge effekten af de forskellige vaccinationsmønstre nærmere. Vi har derfor kørt simulationer, hvor vi med en ikke-vaccineret befolkningsgruppe som udgangspunkt, har vaccineret mellem 0 og 100% af en bestemt aldersklasse (se Figur 8.5). Angrebsraterne ses at ændre sig, når man vaccinerer mellem 0 og 100% i en aldersgruppe, ikke bare for den vaccinerede aldersgruppe men også for andre aldersgrupper. Påvirkningen af andre aldersgrupper end den vaccinerede ses at variere voldsomt afhængigt af, hvilken gruppe man vaccinerer. Fx ses det, at en vaccination af den ældste del af befolkningen har meget lille betydning for de andre aldersklassers angrebsrater, mens vaccination af de 6- til 15-årige betyder meget for de andre gruppers angrebsrater.

8.3 Lineær udvikling

På Figur 8.5 ses det, at i hovedparten af tilfældene udvikler angrebsraterne sig nogenlunde lineært. Dette er dog ikke tilfældet, ved en vaccinationsgrad på mere end 80% af de 6- til 15-årige, hvorfor vi vil undersøge denne situation nærmere.

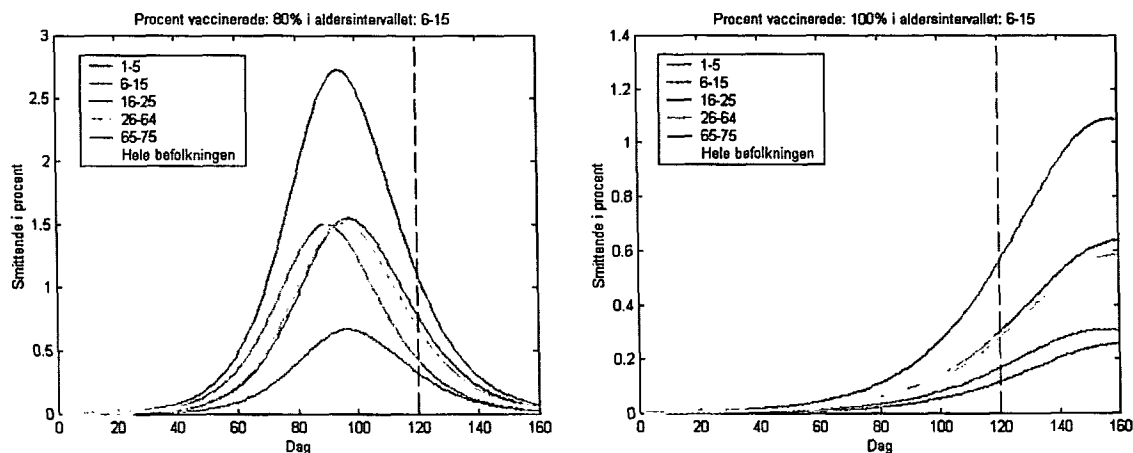
Influenza- en tekst om modellering af influenza A



Figur 8.5 Vurdering af vaccinationseffekten. Graferne er opdelt efter, hvilken gruppe man har vaccineret. Der

vises simulerede angrebsrater for de forskellige aldersgrupper afhængigt af hvilken vaccinationsgrad man opnår inden for gruppen (også kaldet dækningsgraden). Der regnes med et epidemiforløb på 120 dage. Simuleringen er foretaget ud fra Asian-kontaktraterne, men Hong Kong-kontaktraterne viste samme tendens (se bilag 1). Bemærk at der stadig forekommer sygdomstilfælde selvom dækningsgraden inden for gruppen er 100%. Dette hænger sammen med vaccinsens begrænsede effektivitet.

For at undersøge, hvorfor "kurven knækker" ved vaccination af de 6- til 15-årige, vil vi simulere epidemiforløb ved disse betingelser. På Figur 8.4 illustreres den tendens, at når epidemiforløbet når et tilstrækkeligt lille omfang, så vokser længden af forløbet. Dette er ud fra vores kendskab til tærskelværdien og reproduktionsraten (se afsnit 5.2) ikke så overraskende. Når vi ud fra startbetingelserne skaber en situation, hvor vi nærmer os tærskelværdien, vil reproduktionsraten være meget lille. Med en reproduktionsrate kun lidt større end 1, vil en smittende kun smitte omtrent 1 ny i sit sygdomsforløb, hvilket holder antallet af smittende nogenlunde konstant. I vores model, der i den daglige udvikling ikke tager hensyn til årstider, får det den betydning, at perioden som epidemien løber over vokser, når reproduktionsraten nærmer sig 1. Men hvordan forholder vi os til de epidemiforløb, der løber over meget lang tid? Ud fra vores kendskab til influenzaepidemier ved vi, at de kun forekommer i perioden fra sidst i november til sidst i marts. Den epidemikurve som modellen tegner afspejler altså ikke virkeligheden. Vi har derfor valgt, at vores model kun løber over 120 dage. I modellen sættes epidemien således i gang på dag 1 ved at der indføres 75 smittende individer i befolkningen. Efter 120 dage afsluttes epidemien (brat), også selvom om den på dette tidspunkt vokser, og den samlede angrebsrate beregnes ud fra denne periode.



Figur 8.6 Epidemiens længde. Den stiplede linie markerer de 120 dage, hvori angrebsraten optælles. Det ses at når vaccinationen af de 6- til 15-årige stiger til 100% forlænges epidemien, hvorved en større del af forløbet kommer til at ligge uden for det interval, hvor det tæller med i angrebsraterne, som er vist på Figur 8.5.

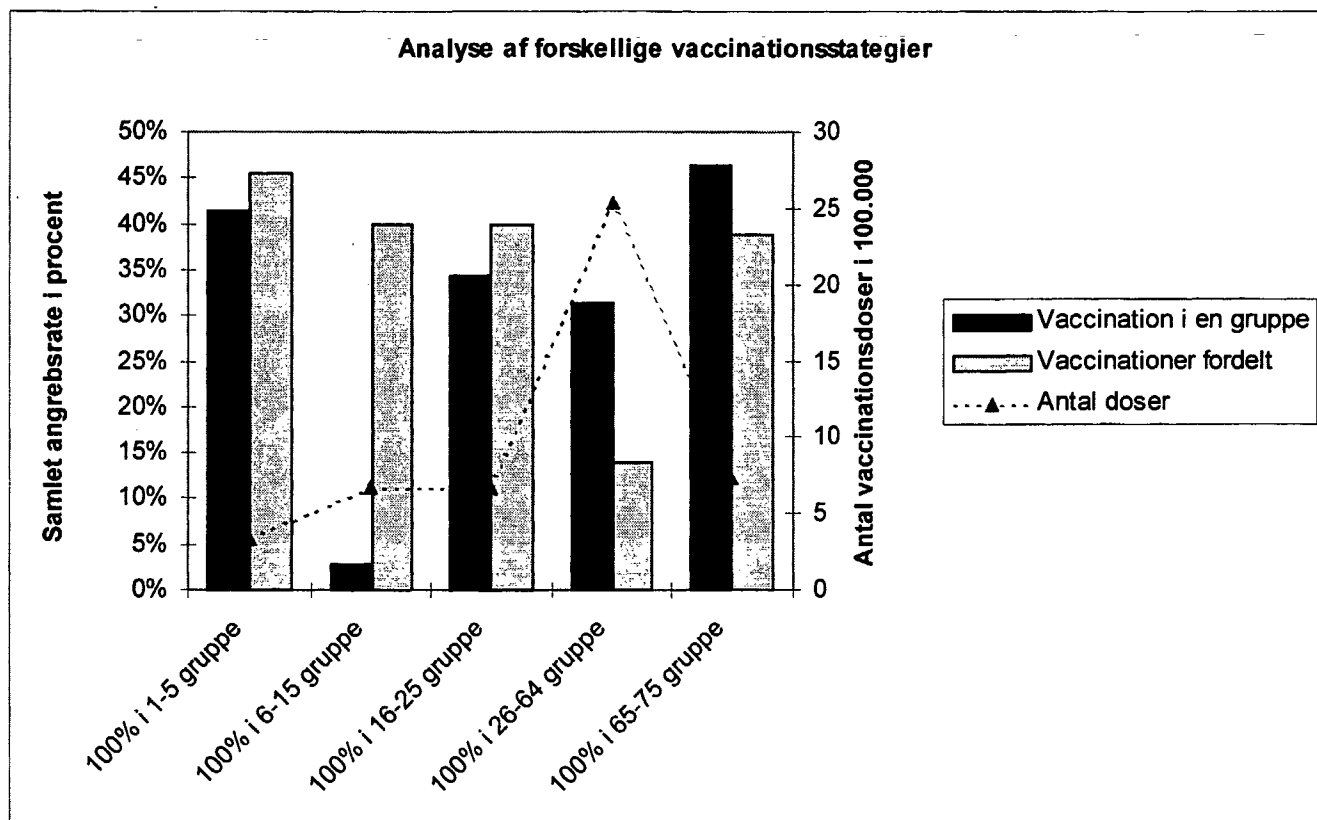
Vi har nu undersøgt, hvordan forskellige vaccinationsgrader af en aldersgruppe påvirker epidemiforløbet og angrebsraterne i de øvrige aldersgrupper. Vi har således taget udgangspunkt i, hvad der sker, hvis man kun vaccinerer en aldersgruppe. Det er imidlertid også spændende at belyse, hvad der sker, hvis man vaccinerer flere aldersgrupper.

8.4 Avancerede vaccinationsdistributioner

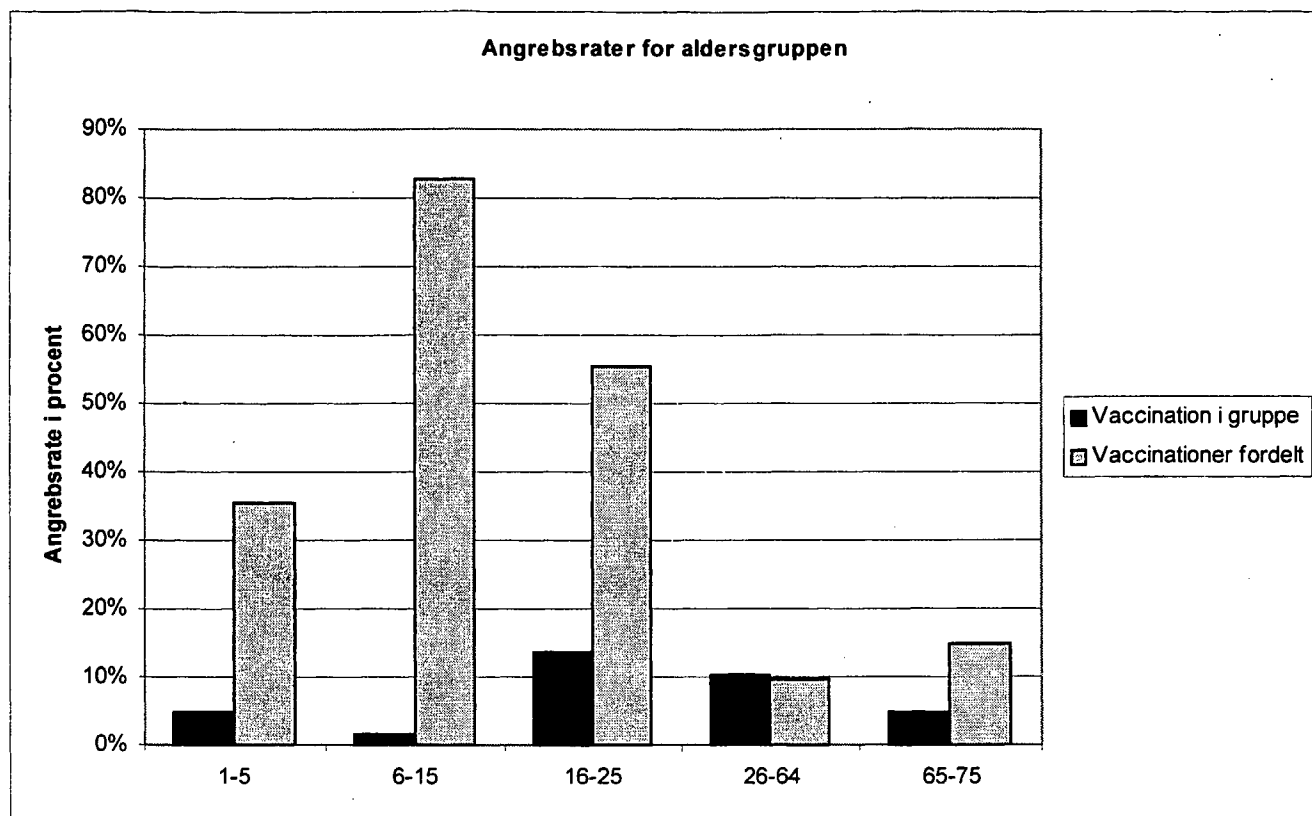
Vi har arbejdet en del på at konstruere et optimeringsprogram, der med et givent antal vacciner til rådighed, ville kunne sige noget fornuftigt om den optimale vaccinationsdistribution. Dette problem har imidlertid ikke ladet sig løse analytisk, ligesom angrebsraternes udvikling i forhold til forskellige vaccinationsdækninger ikke er "lineære nok", til at man umiddelbart kan foretage et optimering. Vi har derfor valgt at gå anderledes til værks.

I det følgende vil vi på baggrund af simulationer undersøge, forskellige vaccinationsstrategier med henblik på at undgå en epidemi. I Figur 8.5 blev det illustreret, hvorledes angrebsraterne for de forskellige aldersgrupper, påvirkes ved stigende vaccinationsgrad i en bestemt gruppe. Her så vi at det bedst kunne betale sig at vaccinere de 6- til 15-årige. Vi vil her undersøge, hvad der vil ske, hvis man fordeler dette antal vaccinationsdoser ud over alle aldersgrupperne. Vi har valgt at fordele doserne således at der i hver aldersgruppe vaccineres den samme andel. På Figur 8.7 ses angrebsraterne for de fem aldersgrupper ved de to forskellige fordelinger af det samme absolutte antal vacciner. Det ses her at med dette antal vaccinationsdoser til rådighed er det mere effektivt at give alle vaccinerne til de 6- til 15-årige, end at fordele antallet af doser over hele befolkningen. I figuren er ligeledes illustreret hvordan angrebsraterne ser ud hvis vi tager det absolutte antal vacciner som svarer til 100% i en aldersgruppe og fordeler dem ud over alle fem aldersgrupper. (jf. at 100% ikke er det samme absolutte antal vacciner da aldersgrupperne varierer i størrelse. Se Figur 7.2). Hvis vaccinationsdoserne for de 26- til 64-årige fordeles til hele befolkningen ses at den samlede angrebsrate stadig er markant større end den samlede angrebsrate, som opnås ved at vaccinere 100% af de 6- til 15-årige. Dette på trods af at antallet af brugte vacciner er 3-4 gange så højt. Ved vaccination af de 6- til 15-årige med et antal vaccinationsdoser, der er en smule lavere end det der bruges i den ældste aldersgruppe er det muligt at nedbringe den samlede angrebsrate i væsentlig højere grad.

På Figur 8.8 ses hvordan angrebsraten for den enkelte gruppe ændrer sig ved en fordeling af vaccinationsdoserne. Ved at sammenholde angrebsraten for den enkelte gruppe, med de samlede angrebsrater, ses at den er lavest for aldersgruppen når alle doserne gives til aldersgruppen. Undtagen gruppen med de 26- til 64-årige, hvor forskellen ikke er betydelig. Det betyder at selvom den samlede angrebsrate nedbringes ved en fordeling kan der inden for selve aldersgruppen stadig godt være en forholdsvis høj angrebsrate.

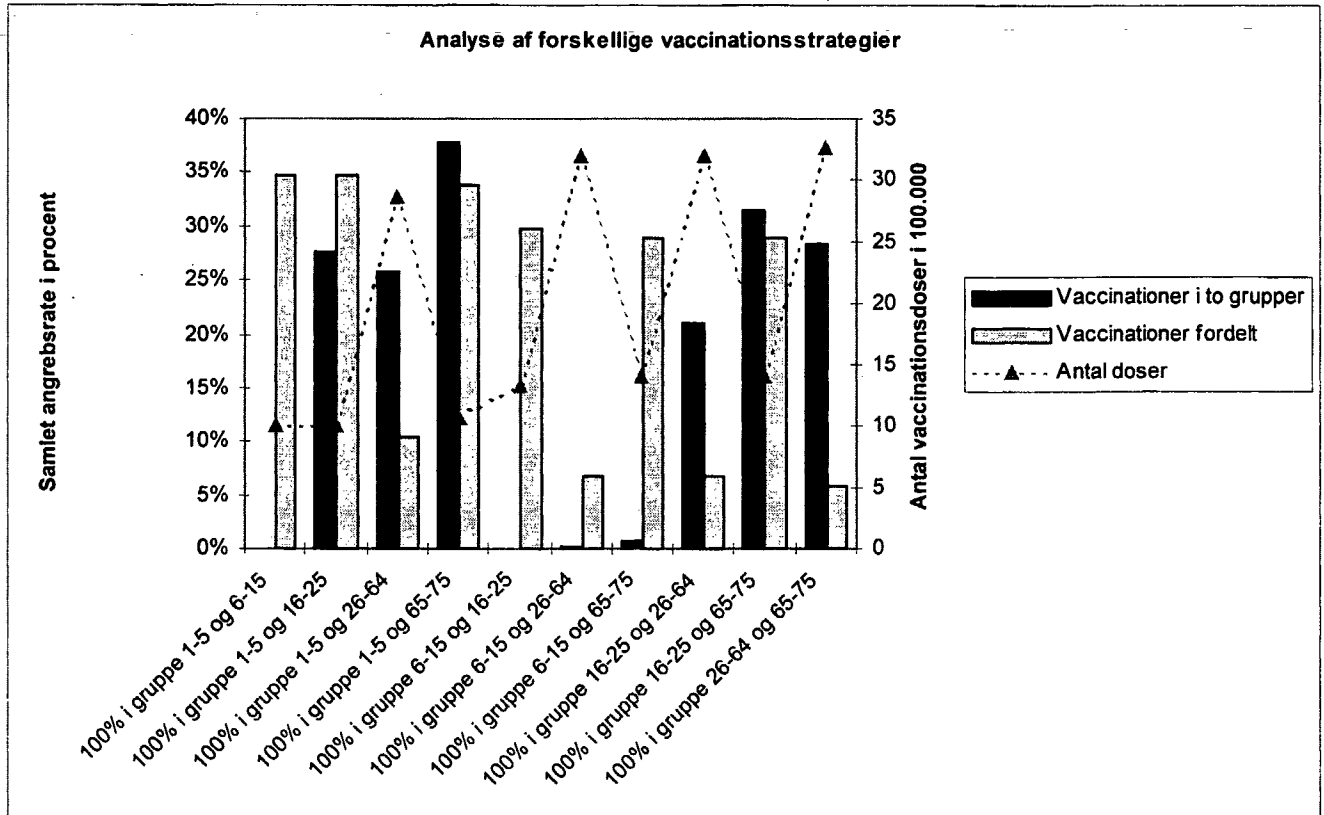


Figur 8.7 Forskellige fordelinger af vaccinationsdoserne. De sorte og grå søjler viser den samlede angrebsrater henholdsvis hvis gruppen vaccineres 100%, eller hvis det dertil svarende antal vaccinationsdoser fordeles til alle aldersklasserne. Den stiplede linie indikerer antallet af brugte vaccinationsdoser.



Figur 8.8 Forskellige fordelinger af vaccinationsdoserne. De sorte og grå søjler viser den samlede angrebsrater henholdsvis hvis gruppen vaccineres 100%, eller hvis det dertil svarende antal vaccinationsdoser fordeles ligeligt til alle aldersklasserne.

Ud fra Figur 8.7 ses at dette ikke er muligt at bringe angrebsraten ned under 2 % (jf. vores i problemformuleringen definerede grænse for epidemisk aktivitet) for den samlede befolkning ved dette antal vaccinationsdoser. Der er således behov for flere vaccinationsdoser, hvis målet skal nås. Vi har derfor undersøgt hvad der sker hvis vi vaccinere to aldersgrupper 100% og ligeledes hvad der sker med angrebsraterne hvis det der til svarende antal vaccinationsdoser fordeles ud over de fem aldersgrupper, se Figur 8.9. Det ses at det er muligt at få angrebsraten ned under 2% ved at vaccinerer to grupper 100%. Ved at vaccination af 100% af de 1- til 5-årige og de 6- til 15-årige, svarende til 1 million vaccinationsdoser fås en angrebsrate for den samlede befolkning på 0,02 %, altså under den ønskede værdi på 2%. Der findes ydermere tre andre kombinationsmuligheder hvor den samlede angrebsrate også kommer under 2%. Der skal der dog bruges flere vaccinationsdoser. Det er værd at bemærke at aldersgruppen 6- til 15-årige er indblandet i alle de kombinationer hvor det er muligt at forhindre epidemien. Det ses også at det ikke er muligt at nå ned under en angrebsrate på 2% hvis antallet af vaccinationsdoser fordeles over de fem aldersgrupper, se Figur 8.9.



Figur 8.9 Illustration af den samlede angrebsrate for vaccination af henholdsvis to aldersgrupper 100% og ved fordeling af det dertil svarende antal vaccinationsdoser på de fem aldersklasser.

Det er altså muligt at forhindre en influenzaepidemi ved at vaccinerer alle i alderen 1 til 15. Dette svarer til én million vaccinationsdoser. Undersøgelsen af forskellige vaccinations strategier viser ydermere at man sagtens kan bruge flere vaccinationsdoser uden at epidemien forhindres, hvis disse ikke fordeles med omtanke.

8.5 Følsomhedsanalyse af kontaktraten

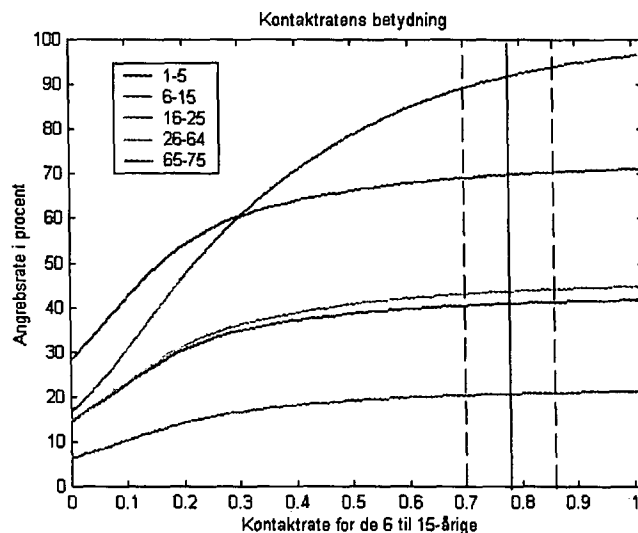
Kontaktraten er yderst central for epidemiens udvikling. Det er en kompleks størrelse, og indeholder som tidligere nævnt mange forskellige aspekter. Tidligere i rapporten er illustreret hvor stor forskel, der kan være på kontaktraterne fra epidemi til epidemi. Det er således interessant at se nærmere på, hvor følsomt epidemiforløbet er over for ændringer i kontaktraten.

Der er et stort spænd i de kontaktrater, vi tager udgangspunkt i. De har værdier mellem 0,0238 og 0,7845 og har en middelværdi på 0,1114. Som det er beskrevet tidligere ligger de fleste kontaktrater mellem 0,0238 og 0,2592. Det er kontaktraten indbyrdes i gruppen for de 6- til 15-årige som adskiller sig markant fra de andre med en værdi på 0,7845,

hvilket betyder at de 6- til 15-årige har 0,7845 effektiv kontakt med en 6- til 15-årig (se Figur 7.3). Tidligere blev det illustreret, hvor stor en rolle de 6- til 15-årige spiller for spredning af influenza. Det er således interessant at se nærmere på, hvor stor forskel, der skal være i deres kontaktrate i forhold til de andre kontaktrater, før modellens resultater ændrer sig. En nærmere undersøgelse af kontaktraterne vil vi således tage udgangspunkt i kontaktraten for de 6- til 15-årige med sig selv, c_{22} .

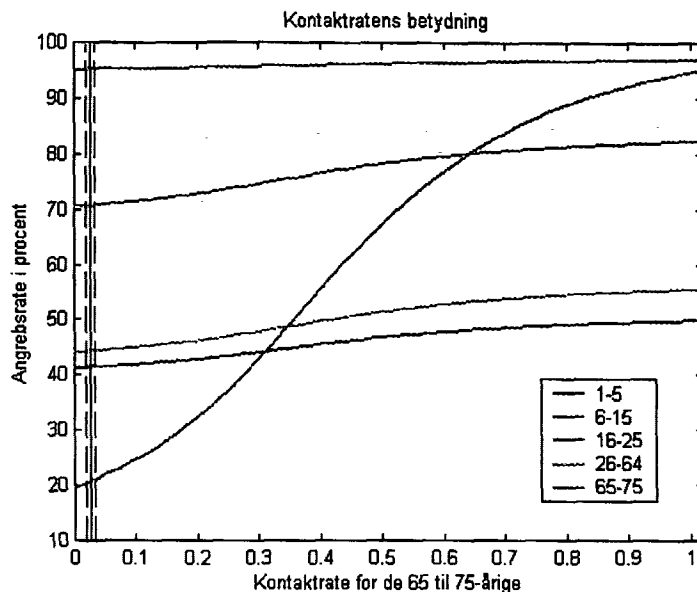
På Figur 8.10 ses, at en ændring af kontaktraten for de 6- til 15-årige på henholdsvis +/- 10 % (markeret ved stiplede linier) i forhold til den værdi den har nu (den kontinuerte linie), ikke har den store betydning for angrebsraterne.

Ændringen af kontaktratens indvirkning på angrebsraterne kan inddeles i to faser, for en kontaktrate, som er henholdsvis mindre eller større end 0,3. I fase 1 har en lille ændring i kontaktraten stor betydning for alle aldersgruppernes angrebsrate. I fase 2 har ændringer af kontaktraten ikke bemærkelsesværdig betydning for de øvrige aldersgrupperes angrebsrate, her er det kun aldersgruppen hvor kontaktraten ændres, som bliver påvirket.



Figur 8.10 Angrebsraterne for de fem aldersgrupper afbildet som funktion af ændringer i den indbyrdes kontaktrate, c_{22} , for de 6- til 15-årige. De lodrette linier markerer henholdsvis den nuværende kontaktrate samt denne +/- 10 %.

En ændring af kontaktraten for de 65- til 75 indbyrdes, c_{55} , har selvfølgelig en betydning for angrebsraten i den pågældende gruppe, hvilket også ses på Figur 8.11. Det ses imidlertid at angrebsraten for denne gruppe ikke ændres markant hvis deres indbyrdes kontaktrate ændres med 10 %. Det interessante er dog at størrelse på kontaktraten c_{55} ikke har bemærkelsesværdig indvirkning på de øvrige grupperes angrebsrate.



Figur 8.11 Angrebsraterne for de fem aldersgrupper afbildet som funktion af ændringer i den indbyrdes kontaktrate, c_{55} , for de 65- til 75-årige.

Figur 8.10 og Figur 8.11 viser hvordan ændringer i den indbyrdes kontaktrate for to forskellige aldersgrupper påvirker angrebsraterne for alle fem aldersgrupper. Angrebsraternes er blevet undersøgt for kontaktrateviærdier i intervallet fra 0 til 1,02. Den øvre grænse svarer til kontaktraten $c_{22} + 10\%$. Det er dog ikke sandsynligt at kontaktraten for de 65- til 75-årige vil antage så høje værdier, med mindre der sker radikale ændringer i de ældres kontaktmønstre.

Angrebsraternes følsomhed over for ændringer i kontaktraten, har vist sig ikke at være betydelig jf. Figur 8.10 og Figur 8.11. Der skal således ret voldsomme ændringer i kontaktraterne til, før modellens resultater i form af angrebsraterne ændrer sig kvalitativt. Selvom de anvendte kontaktrater ved undersøgelser kan vise sig at være markant anderledes i dag, pga. den ændrede samfundsstruktur, er det sandsynligt, at man ved brug af "nutidige" kontaktrater vil kunne iagttage samme epidemidynamik i modellen.

Kontaktraterne kunne undersøges yderligere. Indtil videre er det kun blevet undersøgt hvilken indvirkning en ændring af kontaktraten indbyrdes i en gruppe har for aldersgruppernes angrebsrater. Det kunne være interessant ydermere at se nærmere på de forskellige gruppers kontaktrater med andre aldersgrupper end deres egen.

9 Diskussion

I dette kapitel vil vi forsøge at samle op på modellens resultater og vurdere modellens brugbarhed. Vi vil først diskutere modellens kvaliteter ud fra en beskrivelse af dens grundlæggende styrker og svagheder.

9.1 Modellens styrker

Vores model har mange styrker. For det første kan den kvalitativt beskrive den generelle epidemidynamik, hvor epidemien uddør før alle har været syge. Modellen giver endvidere mulighed for at følge epidemiforløbet i de enkelte aldersklasser. Der bruges aldersspecifikke kontaktrater på baggrund af Longinis tidligere arbejde [Longini et al., 1978] og modellen kan reproducere det fænomen, at børnene bliver syge først i epidemiforløbet, og at de voksne følger efter.

Det, at der er benyttet en avanceret aldersafhængig kontaktrate, gør modellen til et godt redskab til at beskrive forskellige aldersgruppers betydning for et epidemiforløb. Vores model er således et godt grundlag at diskutere vaccinationsstrategier ud fra.

Endelig bygger vores model på en simpel SIR-model, der forståelsesmæssig ikke er voldsomt kompliceret, hvilket gør den forholdsvis let at arbejde med og argumentere ud fra.

9.2 Modellens svagheder

Vores model har imidlertid også nogle svagheder. Mange faktorer er indbygget i en enkelt parameter, kontaktraten. Dette gør det umuligt gennem modellen at se, i hvor høj fx enkelte biologiske faktorer påvirker modellens resultater. Samtidig er de anvendte kontaktrater bestemt på baggrund af stokastiske simuleringer af 2 konkrete pandemi-forløb i USA i henholdsvis 1958-1959 og 1967-1968. Modellen kan derfor kun med forbehold bruges til at beskrive epidemiforløb i den vestlige verden i dag, da vores omgangsformer, hygiejne m.m. har ændret sig, og kun til dels kan sammenlignes med forholdene under de to pandemier.

Vores model er udviklet med det formål at beskrive et epidemiforløb under forskellige forudsætninger. Fokus har således ligget på de forskelle der vil opstå i et influenzaforløb afhængig af, i hvilken grad og i hvilke aldersgrupper man har vaccineret. Undervejs i den proces har vi nedprioriteret at modellen bør kunne reproducere epidemidynamikken over en længere årrække. Hvis man kører vores model over flere år, stemmer den i dens nuværende form således ikke overens med det data vi har på influenzaepidemier. Fx vil modellen ikke kunne reproducere årligt tilbagevendende epidemier. Modellen ville stå stærkere og virke mere overbevisende, hvis man kunne få den til at stemme overens med

data fra en længere årrække. Det har imidlertid været meget svært at finde godt datamateriale. Samtidig ville en tilpasning af modellen have kompliceret den og derved svækket dens gennemskuelighed.

9.3 Startbetingelser

Man kan diskutere, om det er fornuftigt at antage at hele befolkningen er modtagelig ved epidemiens start, og hvad denne antagelse betyder for modellens anvendelse.

Da man antager at hele befolkningen er modtagelig, tager modellen ikke højde for, at nogle individer har opnået naturlig immunitet. Dette gør at modellen ikke umiddelbart kan besvare, hvordan man optimalt set bør vaccinere mod en influenzaepidemi i dag, hvor en væsentlig del af befolkningen er immune over for florerende influenzavira.

Vores model kan mere præcist beskrive den sjældne situation, hvor influenzavirus foretager et genetisk skift. Der vil befolkningen rammes af en pandemi, som netop er karakteriseret ved, at hele befolkningen er modtagelig.

9.4 Resultater

Simuleringer peger på, at man ved at opnå fuld vaccinationsdækning af de 6- til 15-årige stort set kan undgå en epidemi, selvom hele befolkningen er modtagelig ved epidemiens start. Ved at vaccinere alle de 1- til 15-årige, er det muligt fuldstændig at undgå en epidemi. Undersøgelsen af forskellige fordelinger af vaccinationsdoserne er foretaget meget groft. Vi går fra at vaccinere én gruppe 100% til at vaccinere to grupper 100%. De første resultater taler for, at de 6- til 15-årige skal vaccineres 100% den videre undersøgelse kunne have taget udgangspunkt her i. Man kan således godt forestille sig, at man ikke behøver at vaccinere to grupper 100% for at undgå en epidemi. I resultatbehandlingen tages der endvidere ikke hensyn til om det er muligt at opnå en så høj vaccinationsdækning inden for en enkelt aldersgruppe. Man kan forestille sig, at lavere vaccinationsdækninger vil betyde, at vaccinationerne skal fordeles anderledes, samt at der er behov for et større antal vaccinationsdoser.

Man skal endvidere huske at tage vores resultater med forbehold. Modellens mange usikkerheder gør, at man ikke kan være sikker på, at modellen kan give et præcist billede af en epidemi. Imidlertid kan man på baggrund af modellen sige, at man ved at vaccinere gruppen af 6- til 15-årige, vil kunne reducere en epidemis omfang meget væsentligt. Man kan således ud fra modellen sige, at denne gruppe er afgørende for, at en vaccinationsstrategi, der skal forhindre en epidemi, vil lykkes.

Tidsforløbet

Vi fik under vores modelsimuleringer et spændende resultat, som vi ikke havde tænkt over på forhånd. Det viser sig nemlig, at vaccination af gruppen af 6- til 15-årige ikke kun betyder relativt stor reduktion af epidemiens omfang. Det

betyder i lige så høj grad et længere epidemiforløb, en langsommere udvikling af epidemien (se Figur 8.6). Vores model viser altså, at hvis man ønsker at bremse eller forsinke en influenzaepidemis udvikling, kan det være fornuftigt at koncentrere sig om de 6- til 15-årige. En sådan viden kan fx være vigtig, hvis man er i tidsnød med produktion af vaccine.

9.5 Kritik af modellens validitet

Man kan med rette sætte spørgsmålstegn ved modellens validitet. Vi har allerede beskrevet vores usikre startbetingelser, og hvordan vi arbejder med en lidt "forældet" kontaktrate. Vi vil nu se kritisk på, at vi stopper forløbet efter 120 dage og diskutere betydningen af den mangelfulde sammenligning af vores model med relevant data.

"Sommer"-problematikken

Hvis man for alvor vil have en model til at tage højde for årstiden, kan man indføre årstidsafhængige kontaktrater, således at kontaktraterne bliver lavere om sommeren. Dette vil også fra et biologisk synspunkt være rimeligt, da virus' ringere evne til at overleve og transporteres svækkes, hvorfor antallet af effektive kontakter må falde.

Vi har i vores model antaget, at en epidemi kun kan forløbe over 120 dage. Man kan derfor risikere at modellen simulerer et forløb, der udvikler sig tilnærmelsesvist eksponentielt frem til 120-dagesgrænsen, hvor det slutter brat. Et sådant epidemiforløb afspejler ikke virkeligheden, ligesom de simulerede epidemier, der i vores model topper senere end 120-dages-grænsen, regnes som ret små epidemier, eftersom epidemien så at sige topper uden for det område på 120 dage, der tælles med. Vi mener dog, at det er en fornuftig fremgangsmåde at regne med at de epidemier, der udvikler sig meget langsomt, aldrig vil udvikle sig fuldt ud, da årstiden skifter. Det er klart at den bratte afslutning af forløbet, som vores model producerer, er urealistisk, men hvis man ser bort fra den bratte afslutning, mener vi, at antagelsen er rimelig.

Sammenligning af modelresultater med data

Da vi startede arbejdet på modellen, var det et klart mål, at modellen skulle kunne reproducere faktiske influenzaforløb. Det viste sig imidlertid at det ikke var muligt at fremskaffe relevant aldersstruktureret data, hvorfor modellen tog nogle drejninger. Vi blev fx tvunget til at antage at hele befolkningen var modtagelig, for at kunne bruge vores avancerede kontaktrater, hvilket yderligere formindskede vores mulighed for at finde data, som kunne sammenholdes med modellen. Vi har således slet ikke set på, om fx vores angrebsrater i de forskellige aldersgrupper er realistiske. Vi har altså fjernet vores fokus fra, om vores model kunne reproducere forskellige influenzaforløb i den rette størrelsesorden, hvorfor man ikke må lægge for meget vægt på de kvantitative resultater modellen producerer.

9.6 Fokus på det kvalitative

Modellens kvalitative resultater kan imidlertid tillægges en stor værdi i forståelsen af en generel epidemidynamik. Man bør derfor lægge mere vægt på de kvalitative resultater af vores simuleringer end de kvantitative. Vi kan ikke ud fra vores model svare på, om det er 40 eller 50% der vil blive ramt af en given epidemi, men vi kan vise, at det er muligt at forebygge ved at vaccinere grupper, der er effektive smittespredere.

9.7 Fra model til handling

Efter at have set på vores resultater og vurderet modellens validitet er det på sin plads at vurdere, hvorvidt man bør handle på baggrund af disse resultater. Om man bør ændre den nuværende vaccinationsstrategi. Vi vil her stadig se bort fra, om et vaccinationsprogram vil møde folkelig modstand.

Man kan i høj grad kritisere vores model for at være for usikker til at handle på baggrund af. Specielt vil en mere præcis bestemmelse og tilpasning af de gruppespecifikke kontaktrater til lokale forhold kunne forhøje modellens anvendelighed. Man vil dog kunne bruge vores model som et forprojekt, der kan bruges til at give et billede af det potentiale, der er på området. Vores projekt peger således på, at man med grundigere undersøgelser, og vha. vores model, vil kunne bestemme en vaccinationsstrategi, der minimerer antallet af influenzatilfælde.

Konsekvenser af en massevaccination over en årrække

Hvis man overvejer massevaccinationer for helt at undgå epidemier, er det oplagt at diskutere langtidsvirkningerne af et vaccinationsprogram. For at kunne diskutere disse, er det nødvendigt at se nærmere på, hvor gode vores antagelser om immunitet er.

Der er meget begrænset viden med hensyn til varigheden af immunitet over for influenza. Og det er således svært at forholde sig til, hvor grove de antagelser, som vi har gjort os, i virkeligheden er. Det er blandt andet uklart, om man udvikler en immunitet, der varer længere, hvis man udsættes for virus når man er vaccineret. Endvidere er der observeret at naturlig immunitet kan varer i op mod 50 år [Simonsen, 2002]. Det er således svært at sige noget endegyldigt om befolkningens immunstatus. Fænomenet krydsimmunitet er med til at komplicere dette yderligere. En større viden på dette område kunne således være særdeles relevant for problematikken i forbindelse med massevaccinationer.

Ingen vej tilbage

En ting er i hvert fald helt sikkert: Hvis man først har vaccineret i en længere årrække, vil det betyde, at hvis man stopper vaccinationen igen, kan man pga. den kortere varighed af kunstig opnået immunitet risikere at stå med en befolkning, hvor alle er modtagelige. Dette kan skabe grobund for en pandemi, dvs. en epidemi, der rammer stort set

hele befolkningen uden at influenza har foretaget et genetisk skift. Man kan derfor mene, at en vaccination kun er at "udskyde problemet". Modsat kan man argumentere for, at det ikke er det store problem at vaccinere år efter år.

10 Konklusion

Simuleringer af en influenzaepidemi med forskellige aldersspecifikke vaccinationsfordelinger som udgangspunkt viser, at der er stor forskel i epidemiforløbet og de deraf bestemte angrebsrater afhængig af, hvilke aldersgrupper vi vælger at bruge vaccinationsdoserne på. Det er derfor ud fra modellens simuleringer tydeligt, at der er potentiale for at optimere vaccinationsfordelingen. Faldet i angrebsraterne er mest markant ved vaccination af de 6- til 15-årige

For at uddybe tendensen, har vi på baggrund af det antal vaccinationsdoser, der i dag bliver givet til den ældre del af befolkningen (>65 år) i Danmark, undersøgt angrebsraterne hvis disse fordeles anderledes. Ved simuleringer af epidemiforløb fås følgende resultater: For den samlede befolkning reduceres angrebsraten ubetydeligt ved vaccination af de ældre (ca. 4%), mens en omfordeling af vaccinationsdoserne så de i stedet gives til de 6- til 15-årige medfører et markant fald på ca. 31% i den samlede angrebsrate. Angrebsraten for de ældre falder med ca. 30 % ved vaccination af de 6- til 15-årige og med ca. 40% ved vaccination af deres egen aldersgruppe. Den ældre gruppe beskyttes altså bedst ved at vaccinere denne gruppe.

Ved simuleringer er det vist, at det er muligt at forhindre en epidemi, ved at vaccinere alle i alderen 1 til 15, idet at angrebsraten i så fald bliver ubetydelig.

11 Perspektivering

I perspektiveringen vil vi ride op, hvilket potentiale vi mener, der ligger på det område, vores rapport behandler. Vi vil kort se på influenza i et globalt perspektiv, dernæst de problemer, der kan være forbundet med at indføre vaccinationsprogrammer særligt rettet mod skolebørn. Endelig vil vi gøre status over forskningen på området og kritisere den indsamling af data, der for øjeblikket praktiseres i Danmark.

11.1 Det globale perspektiv

I Danmark er følgerne af influenza kun alvorlige for ældre og svagelige, ligesom omfanget af influenzarelaterede dødsfald er relativt begrænset. Ser man på influenza i et globalt perspektiv, er der imidlertid grund til at mistænke influenza for i 3.verdenslande, at være et langt større problem, end man måske tror. Forskere har påpeget at den høje børnedødelighed, der ofte ses i fattige lande, i nogen grad stammer fra luftvejssygdomme (RSV), der ofte er følgesygdomme til influenza. Forsøg med mus har endvidere vist, at mens influenza og RSV hver for sig er relativt harmløse, medfører influenzasygdom og efterfølgende RSV-infektion døden for op til 100% af forsøgsdyrene. Undersøgelser har ligeledes vist, at mange dødsfald i tropenerne netop skyldes RSV. Set med disse øjne er influenza ikke længere så harmløs, hvorfor en øget forståelse af dens spredning, fx gennem matematisk modellering, har en stor relevans. [Simonsen, 2002]

Flere undersøgelser af, hvordan influenza breder sig internationalt, kunne også være spændende. Fx kunne man tænke sig, at influenza breder sig via bestemte "ruter" på tværs af lande. Hvis man kunne reducere eller stoppe disse transportveje for influenza, kunne man måske forestille sig, at man kunne forsinke influenzaepidemier så meget, at de ikke når at bryde ud før foråret, hvilket vil reducere angrebsraterne voldsomt.

11.2 Vaccination af børn

Da vores model peger på, at man ved at vaccinere børn kan bremse en epidemi langt mere effektivt, er det relevant at diskutere, om man overhovedet kan forestille sig et vaccinationsprogram rettet mod skolebørn indført i samfund, hvor influenza ikke udgør en alvorlig sundhedsrisiko for disse.

Formidling

Ny teknik gør det muligt at vaccinere vha. en inhalator, hvilket kan få vaccinationer til at virke mere harmløse. Alligevel kan man let forestille sig, at et vaccinationsprogram rettet særligt mod skolebørn vil møde stor folkelig modstand. Fx vil mange forældre stille sig kritiske over for, at deres børn skal udsættes for, hvad forældrene ser som en sundhedsrisiko, for at beskytte andre grupper af befolkningen. "Hvorfor skal børnene stikkes, når det er de gamle og

svagelige, der har problemet?”, vil de utvivlsomt spørge. Man kan måske stå og pege på en matematisk model og et sæt af kontaktrater, men det er tvivlsomt, om det vil have den store effekt. Der er derfor tydeligvis nogle barrierer, der skal nedbrydes, før man kan tænke sig et sådant program indført.

Ubesvarede spørgsmål

Da der er begrænsede erfaringer og viden om den immunitet, der udvikles som følge af vaccination, kan man også med god grund vælge at stille sig på de kritiske forældres side, i diskussionen om indførsel af vaccinationsprogrammer rettet mod skolebørn.

Der er fx forskere der mener, at man bliver særlig immun over for den første influenzavirus, man bliver smittet med [Simonsen, 2002]. I så fald vil et vaccinationsprogram måske ødelægge børnenes chance for at opbygge en naturlig og langvarig immunitet, der kan beskytte dem, når de selv bliver gamle. Det er et klart etisk problem, at man muligvis beskytter de ældre på børnenes bekostning.

Omvendt kan man i tilfælde af en særlig farlig pandemi, som fx den der hærgede i 1918, sandsynligvis få forældrenes accept af et sådant vaccinationsprogram, hvilket både vil beskytte børnene og til dels samfundet som helhed. Her vil man så måske stå overfor en gruppe af ældre, for hvem sygdommen vil være farligere, der kræver at den måske begrænsede vaccine gives til dem, og ikke børnene. Der ligger en stor formidlingsmæssig udfordring i, at overbevise en sådan gruppe om, at de er omtrent lige så godt beskyttet af, at vaccinerne gives til skolebørn.

11.3 Forskning på området

I USA har den matematiske infektionsepidemiologi fået meget opmærksomhed, efter terrorangrebet d. 11. september 2001 har rejst frygt for angreb med biologiske våben, som fx skoldkoppevirus. I tilfælde af et sådant virusudbrud, ville man hurtigt skulle træffe svære beslutninger mht. hvem, man skal vaccinere. Det er blandt andet denne frygt, der driver og finansierer forskningen i USA.

Der er tydeligvis potentiale i at arbejde med matematiske epidemimodeller indenfor sundhedsområdet, om ikke andet så for at forstå de grundlæggende mekanismer i influenzaepidemier. Det er påfaldende hvor lidt, der gøres på området i Danmark. Fx har vi i Danmark ikke en gang et overvågningssystem, der kan give os bare nogenlunde sammenhængende data om antallet af influenzatilfælde og de inficeredes alder. Sådanne data vil ellers være essentielle, hvis man ønsker at tilpasse en model, fx via aldersspecifikke kontaktrater, til danske forhold. Vi mener at det er uambitiøst, at man kun registrerer antallet af influenzasyge, uden at se på deres alder og region. En bedre forståelse af influenzaspredningen, vil føre til et bedre grundlag at rådgive om vaccination på, ligesom man ville have bedre muligheder for at træffe rigtige og langsigtede beslutninger.

12 Referenceliste

- [Altemeier, 2000] William A. Altemeier, "*Children and Influenza Outbreaks*", *Pediatric annals*, vol. 29, nr. 11, November 2000
- [Andersen et al., 1996] K. T. Andersen, S. Dahlin, M. T. Mortensen & S. V. Rasmussen, Vejleder: Morten Blomhøj, "*MFR-vaccinens indførelse i Danmark*", Naturvidenskabelig Basisuddannelse, 4. semester, 1996
- [Arden, 2000] Nancy H. Arden, "*The Epidemiology of influenza in Children*", *Pediatric annals*, vol. 29, nr. 11, November 2000
- [Andreasen, 2001] Viggo Andreasen, "*Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi*", IMFUFA, 2001
- [Andreasen et al., 1996] Viggo Andreasen, Juan Lin & Simon Levin, "*The Dynamics of cocirculating influenza strains conferring partial cross-immunity*", *Tekster fra IMFUFA*, nr. 329, 1996
- [Andreasen, 1995] Viggo Andreasen, "*Matematisk infektions epidemiologi*" IMFUFA, 1995
- [CDC] Centers for Diseases Control and Prevention, "*Advisory Committee on immunization Practices 2001*", www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5004a1.htm
- [Cliff et al., 1986] A. D. Cliff, P. Haggitt & J. K. Ord, "*Spatial aspects of influenza epidemics*", Pion, 1986
- [Cox & Subbarao, 2000] N. J. Cox & K. Subbarao, "*The global epidemiology of influenza: Past and Present*", *The annual review of Medicine*, vol. 51, 2000
- [Danmarks Statistik] Danmarks Statistik, www.statistikbanken.dk, "befolkning, folketal"

- [Dean & Holst, 1981] Kathryn Dean & Erik Holst, "Sygdomsfærd", Ugeskrift for læger, årg. 143, nr. 52, 1981, s.3571-3579
- [Elveback, 1976] Elverback, LR et al, "An influenza simulation model for immunization studies", American Journal of epidemiology, vol. 103, s. 152-165, 1976.
- [Fedeson et al., 1995] D.S. Fedeson et al. Epidemiologic Methods for the Study of Infectious Diseases, "Influenza vaccination in 22 developed countries: an update to 1995", Vaccine, Vol 15, nr 14, s. 1506-1511, 1997
- [Fine, 1982] P. Fine, "Influenza Models- prospects for development and use", London institute for health and socio.economic studies, international Medical publishers, Lancaster, Boston, The Hague. (Ed Selby), 1982.
- [Foldsprang et al., 1978] A. Foldsprang, S. Juul, J. Olsen & S. Sabroe, "Epidemiologi, sygdom og befolkning", Munksgaard, 1981
- [Glück, 1997] Reinhard Glück, "Influenza Immunization", Biologicals, 1997, vol. 25, s.221-225
- [Johansen et al., 1989/90] B. Johansen, C. Littrup, E. Stenalt, L. J. Foghsgaard, N. S. Lund, S. V. Lillienkjold, T. C. Løvholt & U. Nielsen, Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbeek, "Matematisk modellering og influenzaepidemier", Naturvidenskabelig Basisuddannelse, 2. semester, 1989/90
- [King, 2000] James C. King, "Influenza Vaccines" Pediatric annals, vol. 29, nr. 11, November 2000.
- [Lademann, 1980] Lademanns lægeleksikon, bind 3, Lademann Forlagsaktieselskab, 1980.
- [Longini et al., 1978] Ira Longini, Eugene Ackerman & Lila R. Elveback, "An Optimization Model for Influenza A Epidemics", Mathematical Biosciences, vol. 38, s. 141-157, 1978.

- [Longini et al., 1988] Ira Longini, Koopman JS, Haber M, Cotsonis GA, "Statistical-inference for Infectious-diseases-risk-Specific Household and Community transmission parameters", American Journal of Epidemiology, vol 128, nr.4, s.845-859, 1988.
- [Nexøe & Kragstrup, 2001] Jørgen Nexøe & Jakob Kragstrup, "Influenza vaccinationer i Danmark i sæsonen 1999-2000", årg. 163, nr. 44, s. 6118-6121, 2001.
- [NIAID] <http://niaid.nih.gov/newsroom/focuson/flu00/default.htm>
- [Nicholson et al., 1998] K. G. Nicholson et al., "The textbook of influenza", 1998 Blackwell Science Ltd.
- [Osterhaus et al., 2001] Albert Osterhaus, Nancy Cox & Alan Hampson, "Options for the control of influenza 4", Elsevier Science B. V., 2001, 1. udgave, 0444 50575 X.
- [Poulsen, 1997] Ebbe Thue Poulsen, "Matematiske modeller", Institut for matematiske fag, Århus universitet, 1997, 1. udgave, 1997.
- [Reichert et al., 2001] T. A Reichert et al., *The japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza*, The New England Journal of Medicine, Vol. 344, nr. 12, s. 889-896, 2001.
- [Simonsen, 2002] Interview med Lone Simonsen, Staff Epidemiologist, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, den 10. maj 2002, RUC, hus 14.2.
- [Simonsen et al., 1998] Lone Simonsen et al., "Pandemic versus epidemic influenza mortality: A pattern of changing age distribution", Journal of infectious diseases 1998, Vol 1998, nr. 1, s. 53-60.
- [Spicer, 1979] C. C. Spicer, "The mathematical modelling of influenza epidemics", British Medical Bullitin, 1979, vol. 35, nr. 1, s. 23-28, Division of Medical Computing Clinical Research Centre, Harrow
- [Statens Seruminstitut] Klaus Bro-Jørgensen, "Influenza vaccination", Statens Seruminstitut www.ssi.dk

[Takahashi et al., 2001]

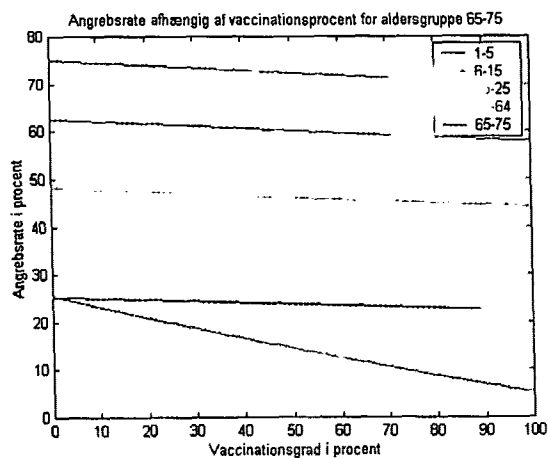
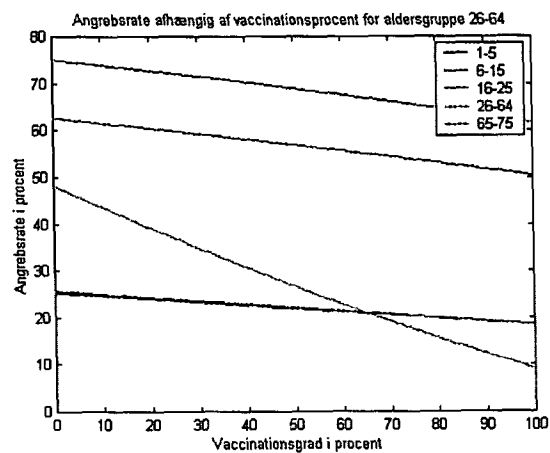
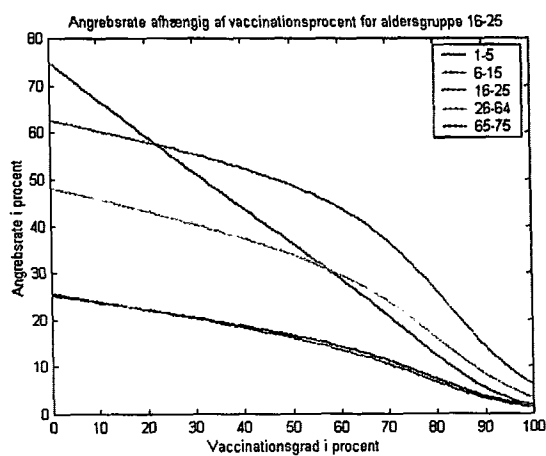
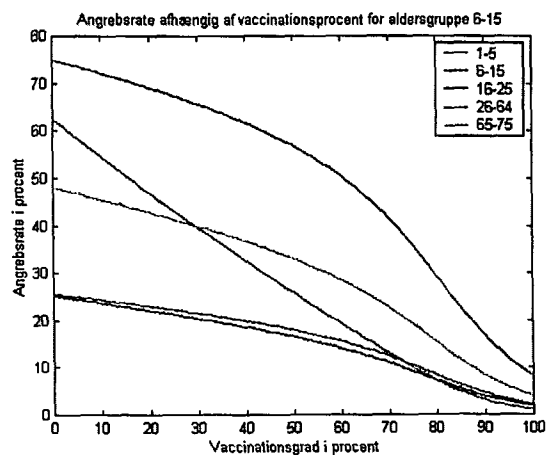
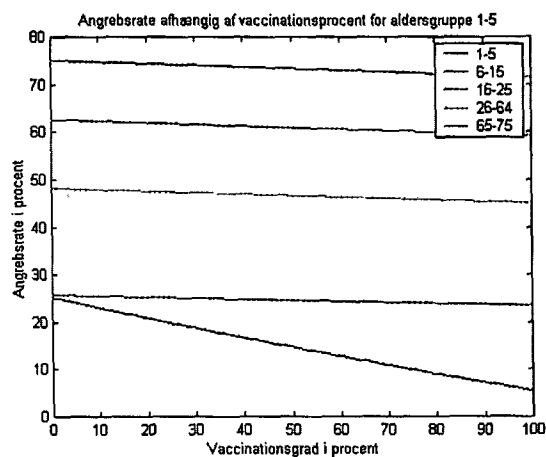
H Takahashi et al., "*Evaluation of a mass influenza vaccination campaign*", Japanese Journal of infectious diseases 2001, Vol 54, nr. 5, s. 184-188

[Weber, 2001]

Thomas Weber, "*Epidemiologic Methods for the Study of Infectious Diseases*", Oxford university press, 2001, 1. udgave, 0-19-512112-0

13 Bilag 1

Angrebsrater som funktion af dækningsgraden i en enkelt gruppe med brug af Hong Kong-kontaktraterne.



14 Bilag 2

I dette bilag findes de vigtigste af de programmer, der vha. Mat-Lab har udregnet de modelresultater, vi har præsenteret i rapporten. Da vi har brugt modellen på forskellige måder er der konstrueret en række programmer, der hiver forskellige data ud af modellen. Selve modellen er imidlertid fastholdt i de forskellige programmer, som er vist i det følgende.

De fleste af programmerne er bygget til at kunne simulere influenza over en længere årrække. Denne funktion har vi imidlertid ikke gjort brug af, hvorfor den kan virke overflødig. Vi har dog sat pris på muligheden for at øge simuleringsperioden, hvorfor den er bevaret i vores programmer, samtidig med at modellerne kun kører i 1 år.

Programmerne kan være svære at forstå, hvis man ikke er vant med programmeringssprog.

Epidemiforløbet

Simulerer og producerer grafer for et epidemiforløb. Graferne viser det gruppespecifikke forløb og den gruppespecifikke angrebsrate. Dette program har fx produceret Figur 8.1

```
clear
aar=1;%antal år modellen kører
ad=120;%antal dage
ak=75; %ak = antal aldersklasser
S=ones(ak,1);
I=zeros(ak,1);
R=zeros(ak,1);
%Flows
F=zeros(ak,1);
G=zeros(ak,1);
%kontaktraten og raskraten
%c asian
c=.85*[0.305,.132,.205,.099,.041;.032,.923,.158,.074,.028;.042,.132,.183,.099,.0
41;.032,.101,.158,.067,.029;.032,.101,.158,.074,.032];
%c hong kong
%c=.85* [.056,.063,.105,.044,.025;.053,.330,.291,.140,.028,;.056,.113,.259,.135,.
071;.035,.106,.184,.089,.040;.029,.086,.161,.049,.075];
b=1/3;
```

Influenza- en tekst om modellering af influenza A

```

%befolkningens størrelse
N=5000000;
aldersb=[5 10 10 39 11];
%startbetingelser
S=(N/ak)*S; % spreder N jævnt i alle aldersklasser
%vaccination%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
vp=95; % vaccinationsprocent
vmin=6;
vmax=15;
for i=vmin:vmax
    R(i)=(vp/100)*0.75*N/ak;
    S(i)=N/ak-R(i);
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%årlig fremskrivning (ydre løkke)
for year=1:aar
    % der tilføres syge udefra
    I=ones(ak,1);
    % datavariabel nulstilles
    datafordeling=zeros(ak,1);
    dataalder=zeros(ad,5);
    data=zeros(ad,3);

    %daglig fremskrivning (indre løkke)
    for dag=1:ad
%***syge i hver gruppe optælles %%%%%%%%%%%%%%
        II=cumsum(I);
        III=zeros(1,5);
        III(1)=II(5);
        III(2)=II(15)-II(5);
        III(3)=II(25)-II(15);
        III(4)=II(64)-II(25);
        III(5)=II(75)-II(64);
%*****
        %hver aldersklasse
        for alder=1:ak
            for i=1:5

```

Influenza- en tekst om modellering af influenza A

```

IIII(i)=c(i,aldersgr(alder))*(III(i)/(N*aldersb(i)/75));
end
F(alder)=S(alder)*sum(IIII);
G(alder)=b*I(alder);
end
for alder=1:ak
S(alder)=S(alder)-F(alder);
I(alder)=I(alder)+F(alder)-G(alder);
R(alder)=R(alder)+G(alder);
%Datindsamling til senere plot
data(dag,1)=sum(S);
data(dag,2)=sum(I);
data(dag,3)=sum(R);
datafordeling(alder)=datafordeling(alder)+F(alder);
end
for i=1:5
dataalder(dag,i)=III(i);
end
%Slut på dataindsamling

%stærkelværdibetingelse
%if data(1,2) < 76
% I=zeros(ak,1);
%end

end
%slut på daglig fremskrivning (ydre løkke)

%årlig fremskrivning
%hver aldersklasse
for alder=ak:-1:2
S(alder)=S(alder-1);
I(alder)=I(alder-1);
R(alder)=R(alder-1);
end

%deimmunisering
for alder=1:ak

```

```

    D(alder)=(1/20).*R(alder);
    R(alder)=R(alder)-D(alder);
    S(alder)=S(alder)+D(alder);
end
S(1)=N/ak;
    I(1)=0;
R(1)=0;
plot(1:dag,data)
legend('S','I','R')
%overskrift=['År : 'num2str(year)];
%title(overskrift)
pause
for i=1:5
    dataalder(:,i)=dataalder(:,i)*ak/(N*aldersb(i))*100;
end
for p=1:ad
    for i=1:5
        pp(p,i)=dataalder(p,i);
    end
    pp(p,6)=data(p,2)/N*100;
end

plot(1:ad,pp,'LineWidth',1.5);
legend('1-5','6-15','16-25','26-64','65-75','Hele befolkningen')
if vp>0
    title(['Procent vaccinerede: ',num2str(vp),'% i aldersintervallet:
',num2str(vmin), '-', num2str(vmax)]);
    else
    title(['Procent vaccinerede: ',num2str(vp),'%'])
    end
xlabel('Dag')
ylabel('Smittende i procent')
pause
plot(1:ak,datafordeling/N*ak*100,'*');
aarligsum=sum(datafordeling);
title(['Samlet angrebsrate: 'num2str(round(aarligsum/N*100)),'%'])
axis([0 alder 0 100])
xlabel('Alder')

```

Influenza- en tekst om modellering af influenza A

```
ylabel('Angrebsrate i procent')
pause
Angrebsrate=[datafordeling(3)/N*ak*100, datafordeling(10)/N*ak*100,
datafordeling(22)/N*ak*100, datafordeling(40)/N*ak*100,
datafordeling(68)/N*ak*100];
End
```

Tester.

Vi har endvidere konstrueret et program som bruger et program som ovenstående til at producere grafer over angrebsrater, afhængigt af startbetingelserne. Dette program har fx produceret Figur 8.5

```
%tester
dataa=zeros(101,5);
for vp=0:1:100
    bb=optimering(vp,65,75);
    for i=1:5
        dataa(vp+1,i)=bb(i);
    end
end
plot(0:100,dataa,'LineWidth',2)
legend('1-5', '6-15', '16-25', '26-64', '65-75')
title('Angrebsrate afhængig af vaccinationsprocent for aldersgruppe 65-75')% i
aldersgruppen: ',num2str(vmin),'-',num2str(vmax))
%text(80,80,h)
xlabel('Vaccinationsgrad i procent')
ylabel('Angrebsrate i procent')
```

Influenza A: Den tilbagevendende plage- et modelleringsprojekt

Af:

Beth Paludan Carlsen

Christian Dahmcke

Lena Petersen

Michael Wagner

Vejleder:

Morten Blomhøj

Den naturvidenskabelige basisuddannelse på Roskilde Universitetscenter, foråret 2002

1 Forord

Gennem dette projekt, ønsker vi at opnå en indsigt i grundlæggende matematisk modellering, samt derudover en mere specifik viden omkring influenza-vira og Kermack-McKendrick-modellen.

Denne målsætning blev til ud fra en epidemiologisk interesse hos alle fire gruppemedlemmer, som ellers alle er biologistuderende. Det matematiske niveau, bliver derfor en videreudbygning af den viden vi alle har fra kurset BASE. Selve de numeriske beregninger af modellen bliver udført i programmet MatLab, da vi allerede er bekendte med det.

Rapporten henvender sig primær til vores medstuderende, som har kendskab til MatLab og basal modellering samt har en biologisk viden om grundlæggende cellebiologi.

Vi har gennem hele processen haft stor gavn af "Evolution af Influenza A" – en RUC-rapport [Hedberg et al. 2000], som vi varmt kan anbefale til andre interesserede.

Vi takker Henrik Wachmann for tilvejebringelsen af data, samt møde og korrespondance med epidemiolog Lone Simonsen, som har været til stor inspiration og vejledning videre i processen.

Desuden vil vi sige et stort tak til vores vejleder, Morten Blomhøj, for fantastisk vejledning.

2 Indledning

Hver vinter plages Danmarks befolkning af virusen, influenza. Denne reinficering sker pga. virusens karakteristiske evolutionsegenskab. Efter endt sygdomsforløb har individet erhvervet livslang immunitet for den bestemte variant af influenza, og derfor er det essentielt for virusen at den kan ændre sig. Hvis ændringer ikke forekommer vil virusen uddø, idet dens eneste mulighed for overlevelse består i inficering af værtsorganismer.

Influenza udbrud forekommer over hele verden, og inddeles generelt efter hvor mange der smittes. Hvis flere kontinenter rammes indenfor relativ kort tid, benævnes udbruddet som en pandemi, men er udbruddet derimod geografisk afgrænset, kaldes det en epidemi. Pandemier udbruder sjældent, og mere eller mindre tilfældigt, hvorimod epidemier forekommer næsten regelmæssigt hvert år.

Mængden af inficerede, under henholdsvis pandemier og epidemier, varierer fra gang til gang, hvilket beror på den biologiske dynamik bag influenza. Hvordan forskellige faktorer påvirker udbruddene, kan klarlægges ved at modellere denne dynamik.

Modeller som anvendes til at beskrive en sygdoms udbredelse i en befolkning, kaldes epidemiologiske modeller. Disse er et forskningsredskab til at opdage sammenhænge i epidemiologiske helbredsphenomener, som man ikke ville kunne konkludere udelukkende ud fra observationer. Epidemimodeller anvendes, i forbindelse med influenza, hovedsagligt til at fastsætte vaccinationsstrategier, som skal nedbringe dødeligheden hos ældre under udbrud [EpiNyt A; EpiNyt B]. Vi

ønsker derimod at benytte epidemimodeller til at belyse den biologiske dynamik bag influenza, dvs. virusens evne til at forårsage udbrud hvert år.

2.1 Problemformulering

"Hvordan kan antigenetisk drift og skift i influenza A vira, ud fra biologisk viden, repræsenteres i en Kermack-McKendrick model, og i hvilken grad kan en sådan model reproducere det kvalitative mønster i forekomsten af epidemier og pandemier, der ses over en årrække?"

2.2 Uddybning

Ændringer i virusen kaldes enten antigenetisk drift eller skift, og er årsagssammenhængen til hhv. epidemier og pandemier. Den valgte model er en simpel Kermack-McKendrick-model, som kan beskrive et enkelt epidemiudbrud. Igennem en videreudvikling af denne, hvor der tages udgangspunkt i en tese vi opstiller ud fra biologisk viden, fremkommer vores endelige model, som formår at beskrive flere epidemier. Fokuseringen lægges på virusens evne til at ændre sig, da vi mener at netop dette forklarer den biologiske dynamik, bag de tilbagevendende influenzaudbrud. Det er selvfølgelig altid problematisk at tage et fænomen og presse det ind i faste, afgrænsede rammer. Uanset hvor mange faktorer der medtages i modellen, vil den aldrig kunne forudsige fremtiden, idet tilfældighed er en del af virkeligheden. Influenza modeller vil derfor aldrig præcist kunne forudsige epidemier og pandemier. Vi ønsker ikke at producere en model som kan genskabe et dokumenteret epidemiforløb, men at vise dynamikken bag de tilbagevendende epidemier, samt variationerne i antallet af smittede indenfor de enkelte år. Endvidere vil vi medtage tilfældigt forekommende pandemier.

3 Metodeafsnit

Vi løser vores problemformulering ud fra erhvervelse af en grundlæggende, samt specifik viden om emnet, således at problemet ikke kun løses men også kan diskuteres og bedømmes herud fra. Selve modellen implementeres i programmet MatLab, som er et avanceret matematik-program, der er udviklet specielt til at beregne numeriske løsninger af differentilligninger. For vores modellering er især funktionen ODE45, som udregner numeriske løsninger til differentilligninger og differentilligningssystemer vha. Runge-Kutta metoden, helt essentiel. Princippet i denne metode er at benytte flest mulige intervaller, således at hældningen i de forskellige punkter bestemmes mest nøjagtigt, og en meget præcis kurve fås.

3.1 Litteratur

Idet problemstillingen både indeholder modellering og specifik virologi, anvendes både grundlæggende bøger og primære artikler, og selvfølgelig bestræbt os på at anvende det nyeste litteratur.

Søgesiderne Google, Idealibrary, Medline på DNLB, Science Citation Index og andre er anvendt i søgningen efter artikler om influenza A, hvor også referencelisterne fra artiklerne har været anvendt som litteratursøgning. Herunder er også fundet bøger om epidemiologisk modellering.

Udover bøger og tidsskrifter, eksisterer der utallige sider på internettet, hvor bl.a. influenza aktiviteten i mange lande følges, statistiske oversigter offentliggøres og fakta om influenza gengives. Blandt andet stiller Statens Serum Institut (www.ssi.dk), numre af bladet EpiNyt til rådighed, hvor data om influenza aktiviteten i Danmark rapporteres.

Om hvorvidt de anvendte internetsider er pålidelige, har vi vurderet ud fra hvem der publicerer dem, dvs. fx om der er kommercielle interesser bag oplysningerne, samt hvilken målgruppe siden henvender sig til.

På Roskilde Universitets bibliotek fandt vi desuden en meget anvendelig RUC-rapport [Hedberg et. al. 2000], idet den var skrevet som et review og derfor opsummerede viden om influenza A, ud fra et evolutionsperspektiv, op til i dag.

3.2 Den røde tråd

Først præsenteres det kvalitative mønster som epidemier og pandemier forårsager. Derefter følger en gennemgang af influenza A virusen. Her beskrives hvorledes den er opbygget, replikerer og spreder sig, og specielt lægges der vægt på dens overlevelsessevne, som udspringer fra dens mutationshyppighed. Dette er en nødvendighed for at forstå dynamikken bag epidemier og pandemier, hvilket netop er det der ønskes overført til vores model. Ud fra dette opstilles en tese.

Denne viden skal derefter oversættes til en matematisk beskrivelse af fænomenet, som kan reproduceres ved en model. Derefter følger en introduktion til modeller, der kan reproducere epidemiforløb. Dette er nødvendigt for at indføre læseren i den matematiske tankegang, der kræves i de følgende afsnit. Her vil blive gennemgået hvilke biologiske antagelser og afgrænsninger, der ligger til grund for modellen. Det fastslås her hvad den endelige model skal indeholde, og selve opbygningen og forudsætningerne for den. Her beskrives desuden vægtningen af de forskellige, modelmæssige udgangspunkter, dvs. hvilke parametre eller variable vi vælger at fokusere på.

Idet det er blevet fastsat hvordan modellen skal udformes, er det næste skridt at bestemme modellens parametre. Disse bestemmes og diskuteres, så vidt det er muligt ud fra den biologiske viden.

De fastsatte parametre indsættes i modellen, og resultatet findes vha. programmet MatLab, hvor mængden af inficerede, under hver epidemi, over en årrække, udskrives i søjlediagrammer. Her skulle de varierende toppe, svarende til det kvalitative mønster i datasættet, kunne ses.

Resultatet samt gyldigheden af modellen diskuteres bl.a. ud fra datasættet, og der konkluderes på grundlag af diskussionen. Endelig perspektiveres vores model i forhold til mulige udbygninger.

4 Det kvalitative mønster

For at forstå det tilfældige mønster epidemier og pandemier frembringer, kræves et billede af disse. Derfor introduceres nedenstående diagram 1.

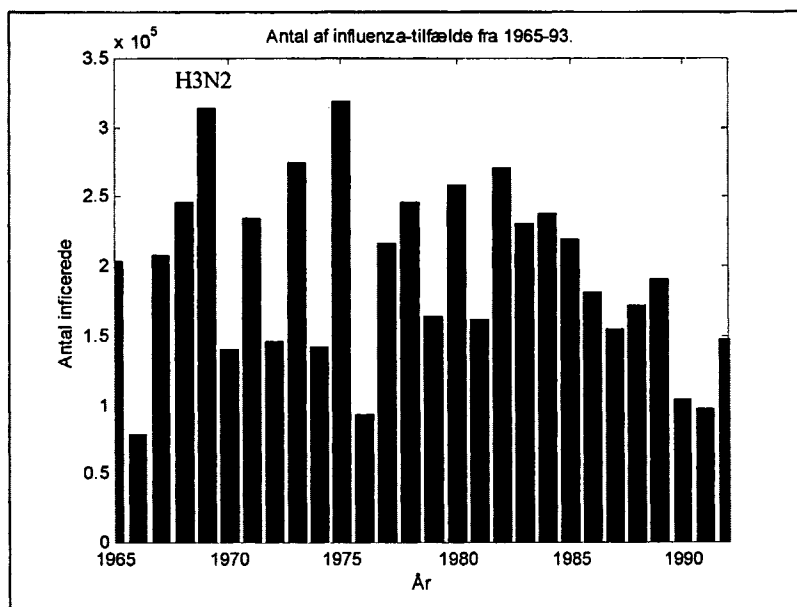


Diagram 1. Antallet af influenza-tilfælde fra 1965-93. Tal fra Wachmann, se bilag 1. Fra 1957 til 1969 florerede undertypen H2N2, hvorefter undertypen H3N2 blev introduceret, hvilket udviklede sig til en moderat pandemi i 1969/70 [Dolin 2002]. Årene er inddelt således år 1965 svarer til 1965/66, idet influenzaudbrud florerer hen over årsskriftet i nov. – apr.

Datasættet er opstillet på baggrund af antallet af influenza-diagnoser, danske læger har indberettet, fra 1965 til 1993. Vi ved at i 1969/70 opstod undertypen H3N2 som forårsagede en pandemi [Bro-Jørgensen og Christensen 1998]. I 1975/76 ses et tilsvarende stort udbrud. Dette var dog ikke en pandemi, blot en meget stor epidemi.

5 Epidemier og pandemier

Pandemiers opståen skyldes introduktionen af en ny undertype, som er resultatet af store ændringer i influenzavirusen. Denne vil derefter undergå mindre ændringer, og hver gang forårsage en epidemi i et lokalområde. Disse ændringer

resulterer i en ny variant, benævnt stamme. Tiden mellem to pandemier kaldes en interpandemisk periode, hvor den florerende undertype undergår ændringer og derved skaber nye stammer [Cox og Subbarao 2000].

7.1 Begreberne pandemi og epidemi

For at kunne benytte vores biologiske viden omkring dynamikken bag epidemier og pandemier, bliver vi nødt til at definere begreberne. Definitionen af disse varierer nemlig markant indenfor forskellige forskerkredse, for ikke at nævne de forskellige lande [pers. kom. Simonsen].

Pandemier defineres i de fleste tilfælde som et globalt influenza udbrud, samt at en ny undertype introduceres [Cox og Subbarao 2000], og desuden viser observationer at pandemier rammer 40-50% af befolkningen [Dolin 2002]. Generelt er der blevet defineret tre store pandemier igennem de sidste hundrede år [Simonsen et al. 1998]. Dette er dog ikke tilfældet i alt litteratur, bl.a. har nogle amerikanske forskere defineret helt op til otte pandemier, idet de også benævner omfattende epidemier, forårsaget af antigenetisk drift, som pandemier. Ydermere inddeler de pandemierne i sværhedsgrader afhængigt af hvor mange der blev smittet [Dolin 2002].

Vi vælger at definere en pandemi som en ny undertype der giver anledning til et globalt udbrud. Herunder vil store udbrud forårsaget af antigenetisk drift blot blive betragtet som store epidemier, i pandemistørrelse.

Før i tiden, var det overbevisningen at ved introduktionen af en ny undertype forsvandt den forrige. Opfattelsen var derfor i mange år, at der skete en udkonkurrering og kun en undertype kunne eksistere ad gangen. I 1977 blev dette forkastet idet undertypen H1N1 genopstod, og forårsagede en mindre pandemi [Dolin 2002]. Denne undertype flourer i dag sammen med H3N2 og forskerne har endnu ikke kunne give en forklaring på hvordan H1N1 har kunne forsvinde i mange år og herefter genopstå uden nogen forandringer. Da den genopstod var det kun de individer der var født i tidsrummet hvor H1N1 ikke florerede, fra 1956-77 [Dolin 2002], samt de der ikke blev inficeret ved første pandemi, som blev smittet. Dette skyldes at man efter infektion bliver livslang immun for den pågældende stamme, og når ændringer i denne forekommer, så nye stammer opstår, er man delvis immun overfor disse [Glück 1997]. Dette benævnes krydsimmunitet, og betyder at jo mere stammen afviger fra den man blev ramt af, jo mindre er sandsynligheden for at man er immun overfor denne.

Definitionen af epidemier varierer i forhold til forekomsten af disse, altså hvornår man kan tale om en epidemi og ikke blot et mindre udbrud i befolkningen.

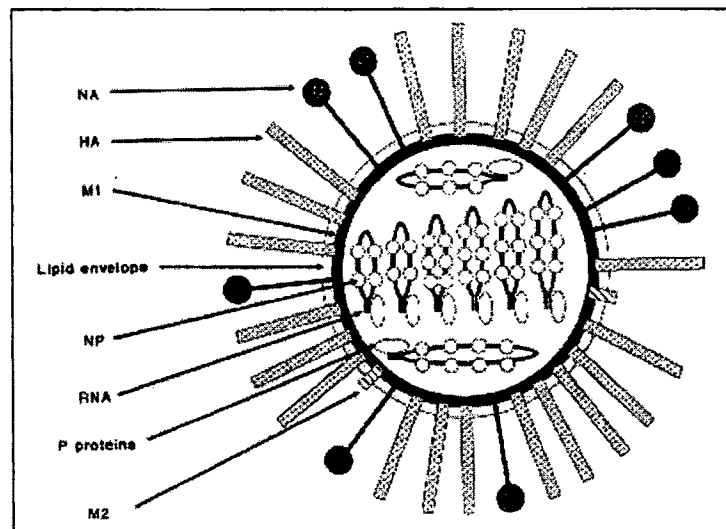
Epidemiologer mener at der forekommer epidemiudbrud hvert år, hvad enten det er store eller små udbrud [pers. kom. Simonsen]. Samtidig har forskere defineret at influenza flourer hvert år, men i lokale områder forekommer epidemier hvert 1-3 år [Hayashida et al. 1985]. Udfra dansk litteratur forekommer epidemier kun hvert 2-3 år i Danmark [Sundhed]. Danmark kan altså betragtes som et lokal område, udfra et epidemiologisk perspektiv.

Andre biologiske forskere har ydermere defineret en epidemi således, at den kun finder sted indenfor et geografisk begrænset område og rammer 10-20% af befolkningen [Cox og Subbarao 2000].

Ud fra hele dette scenario vælger vi at definere at der i Danmark ikke forekommer epidemier hvert år. Med dette menes at der nogen år rammes ganske få procent af befolkningen og udbruddet dermed ikke kan defineres som en epidemi, men snarere et mindre influenzaudbrud. Denne definition skal kun gælde for Danmark, idet at der er andre faktorer der influerer når der er tale om større populationer.

5.1 Influenza A

Influenza A vira tilhører familien Orthomyxoviridae og er derved karakteriseret som en enkeltstrenget RNA virus. Influenza A består af 8 ribonucleoproteiner, RNP'er, hvert RNP består af et enkeltstrenget RNA-molekyle omgivet af nogle beskyttende nucleoproteiner, NP, og tre polymerase proteiner, P, som bruges i forbindelse med replikation. Disse 8 komplekser holdes sammen af en omgivende proteinkappe, opbygget af såkaldte M1-proteiner. Udover denne kappe har influenza A også en lipidmembran, hvilket er karakteristisk for vira der inficerer dyr og mennesker. I denne membran er der indbygget tre forskellige proteiner; haemagglutinin, HA, neuraminidase, NA, og M2, hvor sidstnævnte protein medvirker i virusens replikation [Palese og Garcia-Sastre 1997]. På fig. 1 ses en grafisk fremstilling af influenza A virusets opbygning.



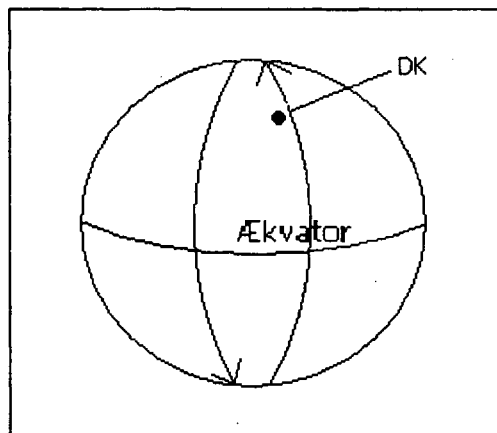
Figur 1 [Webster 1997]. Her ses opbygningen af en influenza A virus, med otte ribonucleoproteiner. På kappen sidder forskellige overfladeproteiner, hvor specielt HA og NA har betydning for virusens evolutionsevne.

Inficering

Der forekommer influenza tilfælde hele året rundt i troperne [Dolin 2002], men i de tempererede områder såsom Danmark, er tilfældene centreret i vintermånederne [Cox og Subbarao 2000]. Dette kan forklares ved at influenza A vira svækkes ved højere temperaturer, og inaktiveres helt ved temperaturer over 50°C.

Ved optimale klima/vejr forhold; lav temperatur og lav luftfugtighed, kan virus-indeholdende aerosoler, overleve op til 2 dage, mod kun omkring en time ved høj luftfugtighed, men kan dog undervejs blive nedbrud af UV-stråling [Hayden og Palese 1997]. Desuden kan aerosolen holde sig svævende i op til 48 timer. Alle disse faktorer har indflydelse på virusens mulighed for udbredelse [Palese og Garcia-Sastre 1997; Hayden og Palese 1997].

Generelt set forekommer der kun ét influenza A udbrud i de tempererede områder, i vintermånederne, hvor der i troperne forekommer to. Dette skyldes at virusen bevæger sig rundt om jorden hvilket betyder at den passerer ækvator to gange, inden den når tilbage til sit udgangspunkt, se figur 2. Man har endnu ikke fundet ud af hvordan influenza virusen kan bibeholde sin aktivitet ved så høje temperaturer, samt hvor udbredt den er i troperne. Undersøgelser har blot vist at de her flourerer på samme måde som i andre dele af verdenen [pers. kom. Simonsen].

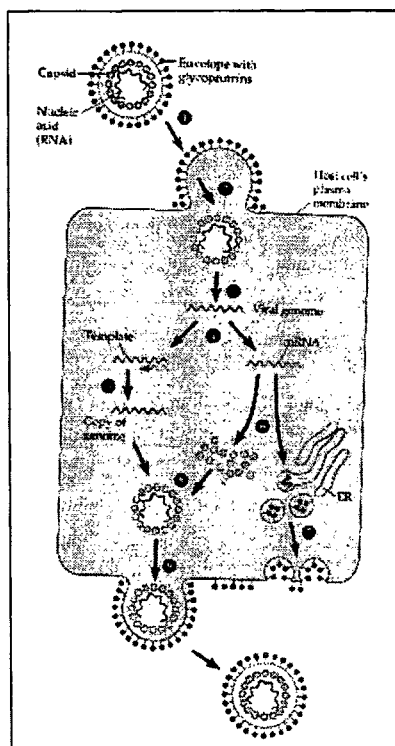


Figur 2. Her illustreres hvorledes virusen vandrer rundt om jorden. For hver gang virusen har vandret op og ned igen, er der gået ca. et år. Dvs. ækvator rammes både på udturen og på hjemturen.

Influenza A virus er både værtsspecifik og vævsspecifik, idet den type som inficerer mennesker kun kan inficere epitelcellerne i respirationsvejen [Campbell et al. 1999]. Inficeringen sker ved indånding af virus-indholdende aerosoler.

5.2 Replikation af influenza A

Ligesom alle andre vira, har influenza A virus ingen metabolisme, pga. manglende organeller, og er derfor ikke i stand til at reproducere sig selv. Den er således helt afhængig af at kunne gennemtrænge epitelceller, og derved udnytte deres metabolisme til replikation. Først bindes virusens HA-protein til en af epitelcellens sialinsyreceptorer, som muliggør at virusen kan trænge ind i cellen via et endosom. Efter influenza A har inficeret en epitelcelle, vil den påbegynde replikationen af sit genom. I cellens cytoplasma frigives de 8 RNP'er, som trænger ind i cellekernen, hvor hele genomet transskriberes til to cDNA- og mRNA-molekyler. cDNA-molekylet replikeres herefter til kopier af det originale genom, og mRNA-molekylet bruges til at syntetisere nye proteiner. De nysyntetiserede proteiner samt en kopi af genomet kan derefter føres ud til cellens membran, hvor de samles til en ny viruspartikel der forlader cellen via exocytose, se fig. 3.



Figur 3 [Campbell et al. 1999]. Her ses replikationscyklus for en virus med lipidmembran. Foroven ses inficeringen af cellen, hvor virusen via endocytose trænger ind. Herefter nedbryder cellens enzymer virusmembranen, så RNA'et blottes, og syntetiseringen af nye vira begynder. Nederst ses exocytose, hvor viruspartiklerne afsnøres med en del af værtscellens membran indeholdende diverse overfladeproteiner. I og med at det er skildret en generel cyklus, er opbygningen af selve virusen, ikke gældende for influenza A-vira.

En inficeret epithelcelle kan nå at producere flere tusinder af vira inden den går til grunde [Wang og Kieff 2002]. Dette fører til vævsødelæggelse, med fordybninger og afskalning af cellelagene. Disse bliver dog med tiden erstattet af nye celler. De nye vira bliver spredt til andre individer via nys og host [Dolin 2002].

Sygdomsforløbet

Et sygdomsforløb for voksne er sat til en uge, og for unge og svage til to uger [Webster 1997]. Generelt er et individ smittende fra 18 til 72 timer før symptomer ses, og fra 2 til 5 dage efter.

Efter inficering med influenza A kan der allerede efter et par døgn [Surveillance] observeres følgende symptomer; tør hoste, muskel smerter, feber, manglende appetit m.m. [Webster 1997]. Fremkomst af symptomer vil, i de fleste tilfælde, forårsage at man bliver sengeliggende. Dette betyder at selvom man kan smitte under hele sygdomsforløbet vil de færreste have mulighed for det. Virusene vil derfor kun have mulighed for at smitte effektivt ganske få dage. Hvis individet derimod ikke bliver sengeliggende efter disse dage, vil individet have længere tid til at smitte, men til gengæld vil smitten ikke være så effektiv.

Sygdomsforløbet kan beskrives som på tabel 1.

Inkubation	Symptomer	Rask
Latenstid	Smittende	Immun

Tabel 1. [Blomhøj et al. 2000]. Den øverste linie i figuren viser den kliniske del af sygdomsforløbet, hvorimod den nederste viser smittestatus.

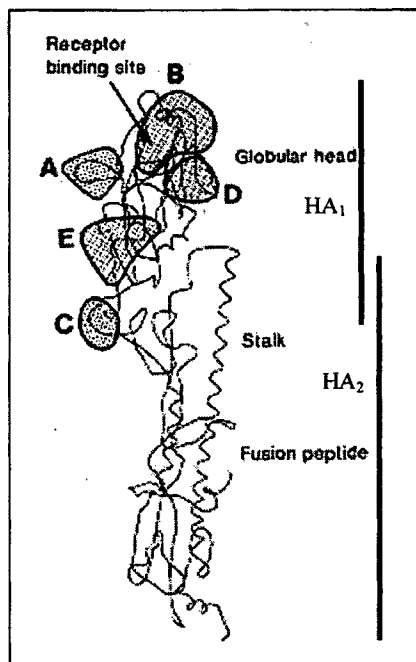
Undersøgelser har vist at under et influenza udbrud stiger dødeligheden blandt ældre markant. Generelt ligger dødeligheden på 1000-2000 personer per epidemi. Der har derfor i de foregående år været omfattende kampagner for de ældre om at blive vaccineret hvert år, således at dødeligheden kan blive nedbragt [EpiNyt A; EpiNyt B].

5.3 Antigenetisk drift

Ved bekæmpelse af influenzainfektioner spiller overfladeproteinet HA en afgørende rolle, da virusens antigener er placeret her. HA-overfladeproteinerne dækker 90% af overfladen af virusen. Desuden har HA som funktion at binde og fusionere med epithelceller, hvilket fører til inficering. HA bliver dannet i den inficerede celle som en trimer og bliver transporteret ud til membranen, hvor den forbliver biologisk inaktiv indtil den nydannede virus frigives fra cellen.

Under frigivelsen af virusen fra epithelcellen, vil HA blive kløvet af enzymer til to strukturelt forskellige domæner, HA₁ og HA₂, se fig. 4.

Proteinet HA består fysisk af en stilk og et hoved. Hovedet består primært af HA₁, hvor stilken indeholder HA₂, og HA₁. På stilken sidder stedet hvor HA binder til receptorerne på epithelcellen.



Figur 4. [Palese og Aldolfo 1997] Denne figur viser opbygningen af overfladeproteinet HA, hvor de fem epitoper ses som de farvede områder øverst på figuren. På midten ses 'stilken', og nederst fusionspeptiden samt kløvningsiden. Nederst på HA₂ er HA forankret på virusens kappe.

HA₁ indeholder de antigenetiske områder, epitoperne, og undersøgelser har indtil videre konstateret tilstedeværelsen af fem [Treanor 1999; Webster 1997]. En epitope er defineret som et område på et protein, hvortil et specifikt antistof kan binde sig, og dækker generelt et stort areal. Funktionen af disse områder er derfor afgørende indenfor antigenetisk drift, da dette bestemmer om immunforsvaret genkender virusen. I det humane immunforsvar er det primært antistoffet immunoglobulin A, som binder sig til antigenerne og derved medvirker til inaktiveringen af virusen [Yewdell et al. 1997]. Influenza A forbedrer sine overlevelsesmuligheder ved ændringer i epitoperne, som opstår under replikationen ved punktmutationer. Disse akkumuleres kontrolleret i de bestemte områder af genomet der koder for HA₁, således at vitale funktioner ikke går tabt. Akkumuleringen forekommer idet virusen ikke indeholder nogen reparationsmekanismer. Det er dog ikke alle mutationer der medfører ændringer på epitoperne.

Mutationerne er en evolutionsproces der udmunder i nye virusstammer, med ændrede antigenetiske områder, som derved kan være ukendt for immunforsvaret. Har mutationerne dog ikke ført til betydelige ændringer i epitoperne, vil den pågældende stamme ikke afvige meget fra den forrige. Effekten af dette er krydsimmunitet hos det enkelte individ, dvs. ved introduktionen af en nært beslægtet stamme vil man være delvis immun.

Udover at områderne ændres kan placeringen af epitoperne ligeledes ændres, hvilket også har indflydelse på antistofbindingen, afhængig af om proteinet er foldet således at epitoperne findes på proteinets overflade. Affiniteten af

bindingen afhænger direkte af hvordan proteinet er foldet, idet virusen hurtigere genkender hvis epitoperne sidder på ydersiden [Yewdell et al. 1997].

Dynamikken bag de tilbagevendende epidemier er et sammenspil mellem den høje mutationsrate og selektionspres fra det humane immunforsvar. Det er bemærkelsesværdigt at antigenetisk drift kun forekommer i mennesker, idet vores reproduktion er lav og derfor ikke opretholder et tilstrækkeligt højt niveau af modtagelige individer [Dimmock og Primrose 1994].

Ændringerne på HA, under antigenetisk drift fremkommer ved punktmutationer, eller rekombination mellem homologe kromosomer. Antigenetisk skift styres udelukkende af rekombination, dog mellem ikke homologe kromosomer, fra forskellige influenza A stammer.

5.4 Antigenetisk skift

De mest udbredte og aggressive udbrud af influenza A, pandemier, skyldes antigenetisk skift. Antigenetisk skift er årsagen til at en ny influenza A undertype introduceres, hvor varianten af overfladeproteinet HA er nyt. Udover radikale ændringer i HA kan ændringer i NA ligeledes opstå ved antigenetisk skift. Undersøgelser har dog vist at en undertype kun opstår i kraft af introduktionen af et helt nyt HA overfladeprotein [Cox og Subbarao 2000]. Det skal dog nævnes at hos de allerede introducerede undertyper har både HA og NA været fundamentalt forandret [Bro-Jørgensen og Christensen 1998]. NAs funktion er endnu ikke fuldstændig fastslået, men forsøg har vist at NA medierer nydannet vira ud af værtscellen, således at de ikke akkumulerer på overfladen. Akkumuleringen skyldes at de nydannede virus HA proteiner binder sig til værtscellens receptorer. Desuden forebygger NA også en akkumulering i de omkringliggende epitelceller, således at de nydannede vira kan blive frigivet til luftvejene, hvilket sikrer videre smitteoverførsel [Zambon 1999]. Idet NAs præcise indvirkning på spredning ikke er klargjort, vil der blive taget udgangspunkt i HA.

Efter at en pandemi er blevet introduceret kan den forårsage massive udbrud globalt, indtil populationerne er blevet tilstrækkelig immune. Undervejs vil den nye undertype undergå antigenetisk drift, som tidligere beskrevet, hvilket vil give anledning til nye stammer. Disse stammer udvikles i den interpandemiske periode, hvor de vil forårsage varierende epidemi udbrud [Dolin 2002].

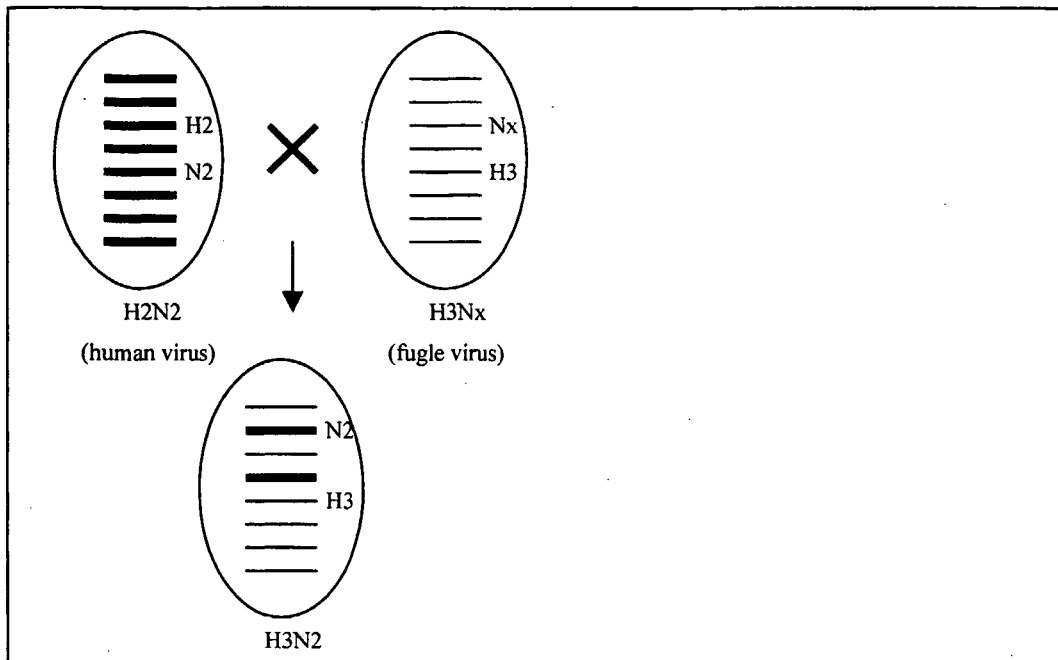
Influenza A er værtspecifik, hvilket beror på at HA overfladeproteinet, som medierer transfusionen med værtscellen, er specifik for den pågældende art.

Undersøgelser har vist, at fugle fungerer som et reservoir for de forskellige undertyper [Webster 1997]. Fjorten forskellige HA overfladeproteiner er fundet hos fugle, hvor der hos svin og mennesker kun er fundet henholdsvis to og tre. [Webster 1997]. Grunden til at der kun cirkulerer tre forskellige HA overfladeproteiner; H1, H2 og H3 i mennesker, når der findes de resterende H4-H14 hos fugle er endnu ikke klargjort [Webster 1997]. Ifølge teorien burde en

fuglevirus ikke være i stand til at smitte mennesker. Man har dog indenfor de sidste fem år observeret at fuglevira har kunnet krydse artsbarrieren og inficere mennesker. Disse har dog ikke været i stand til at replikere sig i mennesker og derved sikre videre smitteoverførsel. Svineinfluenza kan derimod, i sjældne tilfælde, smitte videre til mennesker, hvilket skyldes at svin og mennesker udtrykker den samme receptor [Cox og Subbarao 2000]. I dette tilfælde sker der heller ingen videre smitteoverførsel mellem mennesker.

Svin udtrykker desuden også en fugle-receptor. Dermed er svin i stand til at binde både influenza vira fra fugle samt fra mennesker. Denne egenskab muliggør antigenetisk skift, hvilket resulterer i dannelsen af nye vira, som kan smitte fra menneske til menneske og derigennem forårsage pandemier, se figur 5.

Figur 5. Tegnet efter [Hayden og Palese 1997]. Øverst ses to influenza vira fra hhv. menneske og fugl, igennem rekombination skabes en ny undertype i en celle hos et svin.



Ved antigenetisk skift rekombineres to vira genomer, hvilket fører til en ny genetisk variant, undertype, som indeholder gener fra begge vira. Rekombinationen kan finde sted hvis en celle bliver inficeret af to forskellige virusstammer samtidig, hvorefter begge begynder at reproducere sig, således at hele RNA-segmenter bliver udvekslet. Dette behøver ikke nødvendigvis at føre til en stor pandemi, da kun en rekombination, som fører til en menneskevirus med helt nye HA- og muligvis NA-overfladeproteiner, fra fugle, vil forårsage dette. Observationer viser dog, at specielt virus, som indeholder gener fra to forskellige arter, er meget virulente. De influenza A vira som har skabt pandemier frem til nu, har alle været en rekombinationsvirus af gener fra mennesker og havfugle. Rekombination mellem ikke homologe kromosomer, kan resultere i at overfladeproteinerne ikke ændres, og vil derfor ikke være i stand til at starte en pandemi eller epidemi [Cox og Subbarao 2000; Webster 1997].

Virulens og evolution

Virulens beskriver virusens evne til at overleve og sprede sit afkom. For at kunne overleve og spredes er den pågældende virus nødsaget til hele tiden at kunne replikere sig i en vært, hvorefter den udskilles og inficerer den næste. Som før nævnt kan en virus kun overleve udenfor værten op til 2 døgn, under optimale forhold, hvorefter den vil udtørre eller blive nedbrudt af UV. Denne kamp for overlevelse bevirker virusens konstante evolution, for at kunne

tilpasse sig det stigende pres for omgivelserne. Virusens overlevelsessevne afhænger derfor af dens evne til at kunne gennemtrænge epitelcellerne og indirekte om dens HA overfladeprotein har stor affinitet for receptoren på cellen. En høj affinitet vil betyde at der skal færre smittekim til at inficere et givent individ [Brauer og Castillo-Chávez 2001]. Hvis mutationsændringer forstyrrer HAs affinitet kan dette være katastrofalt for virusens spredning og muligvis betyde dens undergang. Derfor har ændringerne, som virusen undergår, markant betydning for dens videre spredning, alt afhængig af om disse styrker eller svækker virusen.

Denne ændring af HA vil dog ikke kunne ske kun ved indtrængning i en enkelt vært, men vil kunne udvikles over en længere periode hvor et stort antal værter er blevet inficeret. Dette sker hvert år, når der opstår en epidemi, da virusen gradvist gennem året har undergået forandringer igennem dens værter. Lige netop den virus som giver anledning til den nye stamme det år, har undergået mutationsændringer som har styrket dens virulens og kan derfor smitte nye individer.

Navngivning af influenza

I forbindelse med sekvensering af influenzas genom og fremstilling af vacciner, har der været brug for en konvention omkring navngivningen af de forskellige stammer og undertyper. Disse navngives efter influenza type, geografisk oprindelsessted, årstal samt nummerering af HA og NA proteinerne.

Ex. Undertype: A/HONG KONG/68(H3N2)
 Stamme: A/Bangkok/79(H3N2)

Forskellen på undertyper og stammer ses ved at oprindelsesstedet i undertyper står med stort, hvorimod det står med småt i stammer. [Johansen et al. 1990].

6 **Vores biologiske tese**

Ved introduktionen af en ny undertype vil alle individer i en population være modtagelige, idet antigenerne er ukendte. Dette vil vise sig ved at et markant stort antal individer bliver ramt. Året efter vil undertypen have undergået antigenetisk drift og en ny stamme vil sandsynligvis være dannet. Alt afhængigt af hvor meget denne nye stamme har ændret sig og afviger fra undertypen, vil antallet af ramte variere. Ifølge teorien burde den nye stamme ikke afvige markant fra undertypen, hvilket betyder at en stor mængde individer er krydsimmune overfor den nye stamme. Samtidig vil der i årene efter den nye undertype er introduceret, være en aftagende mængde af krydsimmune, i takt med at de nye stammer afviger mere og mere fra den første stamme, se diagram 2 nedenfor. Vi antager derfor at året efter pandemien vil influenza udbruddet være det mindst mulige, hvor der de efterfølgende år vil ske en gradvis stigning. Efter nogle år begynder antallet af inficerede at variere indbyrdes.

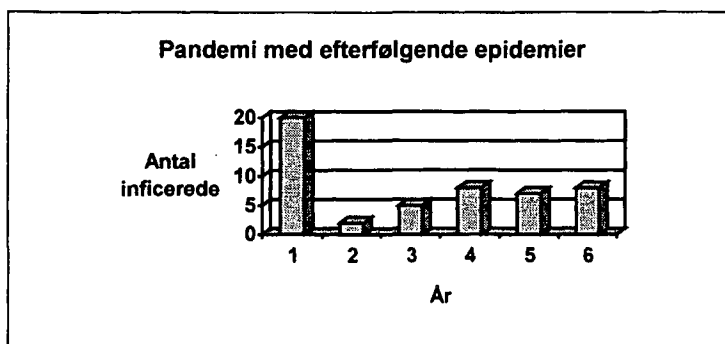


Diagram 2. I året efter pandemien vil de fleste individer være krydsimmune, og derfor ses en meget lav søjle i år to. Derefter falder mængden af krydsimmune langsomt, i takt med at stammerne ændrer sig fra den egentlige undertype. Denne dynamik vil dog efter nogle år udvikles til en ligevægt af vekslende antal inficerede. Da diagrammet blot er vejledende, er tallene fiktive.

Afhængigt af hvor meget en ny stamme har ændret sig fra den forrige, vil dette påvirke mængden af individer der bliver ramt. Jo mere den nye har ændret sig fra den oprindelige, desto færre vil være krydsimmune, og dette vil gøre at flere bliver ramt. Hvis den nye stamme derimod ikke afviger markant fra den forrige, vil en stor mængde være krydsimmune og resultatet er et færre antal smittede. Man kan derfor antage at der er en sammenhæng mellem hvor meget den pågældende stamme har ændret sig og hvor mange individer der bliver ramt. Kvantitativt vil denne dynamik vise sig som svingede "toppe". Se diagram 3.

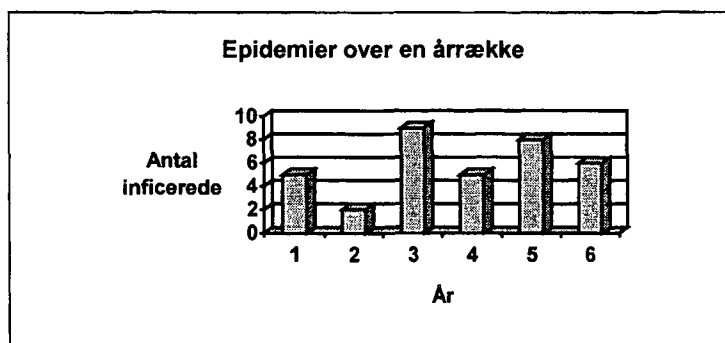


Diagram 3. På diagrammet ses det varierende antal ramte under epidemierne. Afhængig af hvor meget stammen har ændret sig fra det ene år til det andet, falder krydsimmuniteten, og flere bliver inficerede. Tallene er igen fiktive.

6.1 Den biologiske tese i forhold til virkeligheden

Vi definerer at alle individer er modtagelige ved introduktionen af en ny undertype, hvilket stemmer overens med virkeligheden. Medvidere forventes det mindst mulige udbrud, efter introduktionen af en ny undertype, og derefter et stigende antal inficerede, afhængig af hvor meget stammerne ændrer sig fra det ene år til det andet. Desuden burde udbruddene et par år efter pandemien, svinge helt tilfældigt, afhængig af hvor mange ændringer der har været fra det ene år til det andet.

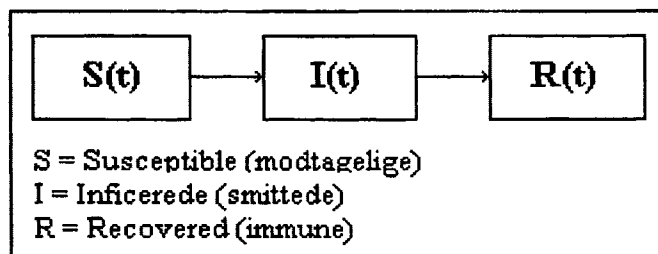
For at matematisere vores opstillede tese, har vi valgt at simplificere vores model således, at kun en undertype medtages og at kun denne frembringer stammer ved antigenetisk drift i den interpandemiske periode.

7 Introduktion til matematisk epidemimodellering

I gennem de sidste århundreder, er verden gentagende gange blevet ramt af store influenza-udbrud, blandt andet den verdensomspændende 'spanske syge'; en influenza pandemi (H1N1) som kostede 20 mio. mennesker livet fra 1918-19. Det man observerede under epidemierne, var et pludseligt stigende udbrud af sygdomstilfælde, hvorefter antallet hurtigt døde ud inden alle nåede at blive ramt. Dette fænomen blev dengang forklaret med at, "sygdommen" blev svækket hver gang den blev transmitteret fra et individ til et andet, for så til sidst at dø ud. Først i 1927 blev det fastslået, at dette ikke var tilfældet, vha. en matematisk model fremsat af W. Kermack og A. McKendrick. Den viste, at epidemien uddøde som følge af mangel på modtagelige.

I modellen blev epidemien opdelt i tre kompartments, som hver repræsenterede et stadie i epidemiforløbet; ét stadie hvor individerne er modtagelige, ét hvor de er syge og smitter, samt ét hvor de er immune, se fig. 6. Imellem disse kompartments var der et flow, bestemt af konstante rater, som hhv. beskrev smitsomheden (c) og sygdommens varighed (v). I modellen betragtes alle individer som en helhed, hvor forskellige undergrupper hører ind under ét, dvs. en homogen befolkning.

Dette førte frem til den såkaldte SIR-model, som i dag stadig anvendes til at reproducere den eksponentielle stigning man ser i sygdomstilfælde i starten af en epidemi, samt at sygdommen dør ud inden hele befolkningen er ramt [Brauer og Castillo-Chávez 2001].



Figur 6. Kompartmentsdiagram over Kermack-McKendricks SIR-model. Flowet fra S(t) til I(t) beskriver de modtagelige der smittes, og flowet fra I(t) til R(t) beskriver de smittede, der bliver immune.

7.1 SIR-modellen

Forløbet af modellen, starter med at mængden af modtagelige formindskes, svarende til dem som bliver smittet. For at et modtageligt individ bliver smittet, kræves et møde med en inficeret, hvor smitten overføres. Det samlede antal af personer som forlader S-kompartimentet må derfor afhænge af, hvor mange smitteoverførende møder den modtagelige del af befolkningen har, og af hvor stor en del af populationen, som er i den inficerede del. Det må endvidere gælde at denne rate er negativ, idet der i S-kompartimentet kun er tale om udstrømning, jævnfør fig. 6. Dette kan matematisk fremstilles som:

$$S'(t) = -S(t) \cdot c \cdot \frac{I(t)}{N} = -\frac{S(t) \cdot c \cdot I(t)}{N}$$

Hvor c er kontaktraten "smitsomheden" pr. tidsenhed, og N er den samlede befolkning (S(t)+I(t)+R(t)). Alle de personer, som forsvinder fra S(t), vil udgøre flowet ind i I(t). Samtidig er der også et flow ud af I(t), som svarer til den del af de inficerede som bliver raske, og derved immune. Matematisk ser det ud som følgende:

$$I'(t) = \frac{S(t) \cdot c \cdot I(t)}{N} - I(t) \cdot v$$

Her beskriver v den rate hvormed de syge bliver immune pr. tidsenhed, v·I(t) er altså mængden af syge som bliver immune per tid. Det sidste kompartiment, R(t), vil fra starten være tomt, men bliver i løbet af epidemien fyldt med de individer som har været syge. Dette flow ind, udgøres af de helbrede som forlader I-kompartimentet.

Differentialligningen ser således ud:

$$R'(t) = I(t) \cdot v$$

Det samspil der er mellem de forskellige kompartments, styres altså af tre koblede differentialligninger:

$$S'(t) = -S(t) \cdot c \cdot I(t) / N$$

$$I'(t) = S(t) \cdot c \cdot I(t) / N - v \cdot I(t)$$

$$R'(t) = v \cdot I(t)$$

Resultatet af disse ligninger, er en såkaldt deterministisk kontinuert model. Den er kontinuert fordi den beskriver et ubrudt tidsforløb, og deterministisk fordi modellens opførsel til et tidspunkt, t , er entydigt fastlagt ud fra differentialligningerne og begyndelsesværdierne S_0 , I_0 og R_0 , som anvendes i fremskrivningen af modellen. En deterministisk SIR-model er herved defineret således at tilfældighed ikke spiller ind, men kun optræder i forbindelse med estimeringen af parametrene [Brauer og Castillo-Chávez 2001].

Ved hjælp af SIR-modellens differentialligninger er det altså muligt at reproducere et forsimplet epidemi udbrud. Implementeret i MatLab ser forløbet ud som på diagram 4.

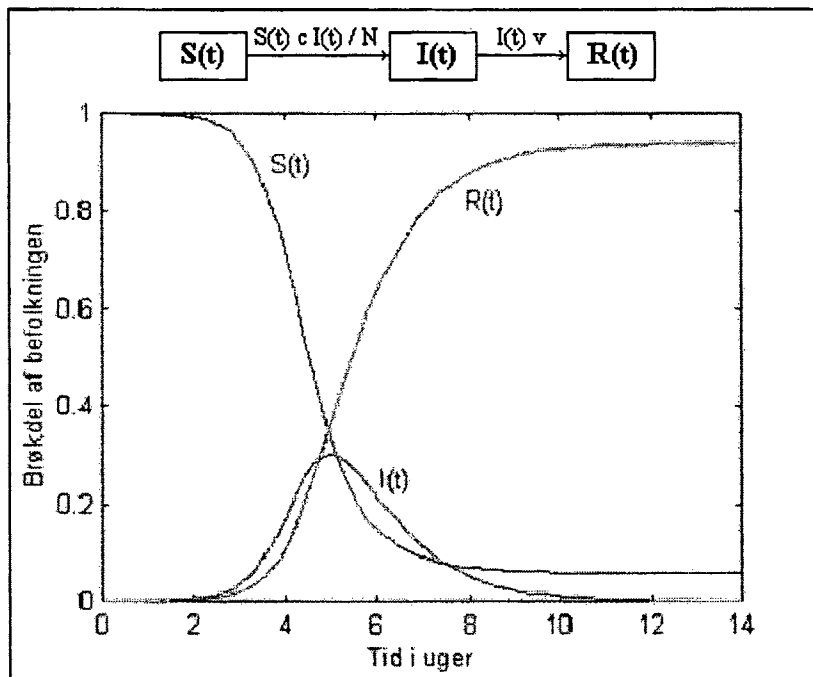


Diagram 4. Forløbet af en enkelt epidemi, ud fra SIR-modellen. Epidemien, $I(t)$, starter først rigtigt efter 2. uge, hvorefter den hurtigt stiger, og toppe efter 5 uger, hvor omkring 1/3 af befolkningen er syge. Derefter flader den langsomt ud, og efter 12 uger er epidemien overstået. Samtidig med forløbet af de syge, ses en kurve over de modtagelige, $S(t)$, som, efter at epidemien rigtigt begynder, hurtigt reduceres til under 10% af den samlede

befolkning, svarende til dem som ikke blev ramt af epidemien. Modsat denne kurve ses forløbet af de immuniserede, $R(t)$, som stiger tilsvarende med det antal af individer som er blevet ramt, dvs. over 90%.

Ved at variere de to parametre, c og v , kan man radikalt ændre forløbet af modellen. På diagram 4, ovenfor, er c sat til 3 effektive kontakter pr. uge, og v er sat til 1, svarende til et gennemsnitligt sygdomsforløb på 1 uge. Øger man værdien af c , i forhold til v , ses det at epidemien hurtigere dør ud. Dog inficeres flere under selve epidemiforløbet. Ændres parametrene den anden vej, således at c gøres mindre end v , opstår der slet ingen epidemi.

Det sidste fænomen kan forklares vha. en såkaldt tærskelværdi, T_v , som kan udledes af de differentialligninger SIR-modellen består af. Denne værdi kan fortælle, om der under givne omstændigheder vil opstå en epidemi. Dette tager udgangspunkt i om $I'(t)$ er større eller mindre end 0. Det må gælde, at hvis der skal startes en epidemi skal $I'(t) > 0$, dvs. mængden af syge vil stige.

Dette indsættes i udtrykket for $I'(t)$;

$$\frac{S(t) \cdot c \cdot I(t)}{N} - v \cdot I(t) > 0 \Rightarrow \frac{S(t) \cdot c \cdot I(t)}{N} > v \cdot I(t) \Rightarrow \frac{S(t) \cdot c}{N} > v \Rightarrow \boxed{\frac{S(t) \cdot c}{N \cdot v} > 1}$$

Tærskelværdien, $S(t) \cdot c / N \cdot v$, skal altså være over 1, for at starte en epidemi. Det betyder også, at til tiden 0, hvor $S(t)$ er næsten lig N , kan tærskelværdien, T_v , forkortes til c/v ;

$$\frac{S(t) \cdot c}{N \cdot v} > 1, S(0) \approx N \Rightarrow \boxed{T_{v_0} = \frac{c}{v} > 1}$$

Det forklarer hvorfor kontaktraten skal være større end helbredelsesraten, før der kan startes en epidemi, idet hvert individ skal nå at smitte mere end ét nyt individ før det selv bliver immun.

Epidemiforløbet begynder altså med at $S(t) \cdot c / N \cdot v$ er større end 1, og bliver ved med at stige indtil udtrykket bliver lig 1, hvor mængden af inficerede topper. Derefter bliver udtrykket mindre end 1, og epidemien aftager. Ved at udføre en faseplansanalyse, som ses nedenfor på diagram 5, kan dette forløb tydeliggøres.

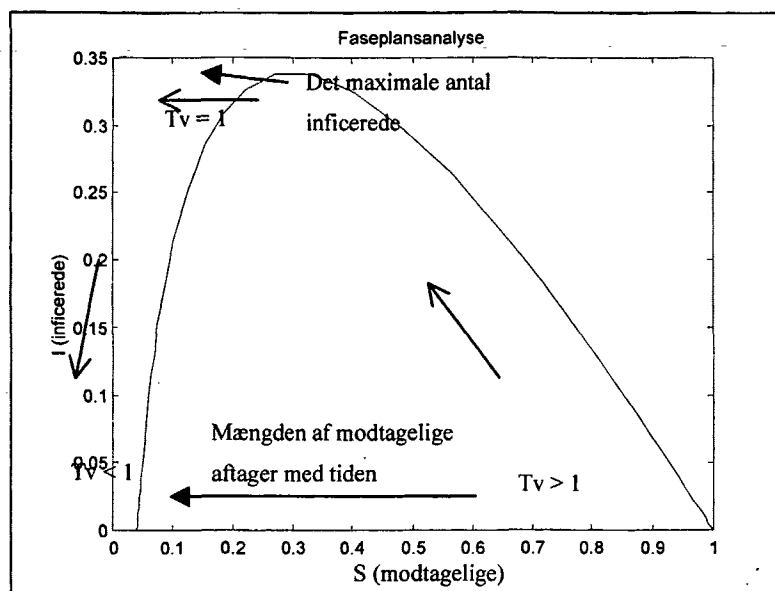


Diagram 5. På ovenstående faseplansanalyse, kan forløbet for en epidemi følges, ud fra definitionen af tærskelværdien. Begyndelsæsværdierne er sat til [0,999 og 0,001]. Det ses at tærskelværdien ved starten af epidemien er over 1, er lig 1 ved toppunktet, og herefter aftager.

7.2 Udvidelse af SIR-modellen

Mange har siden forsøgt at udbygge SIR-modellen til andre, mere komplicerede modeller end den simple deterministiske kontinuerte, for derigennem at få et endnu mere præcist billede af et epidemiforløb. En af de mere kendte er C. Spicer, som i 1979 fremsatte en deterministisk diskret model, der tog højde for at syge individer smitter varierende igennem deres sygdomsperiode. Det der kendetegner deterministiske diskrete modeller, er at de er ofte meget komplekse. Disse modeller benyttes som regel kun i forbindelse med eftervisning af bestemte epidemier, baseret på indsamlet data [Daley og Gani 1999]. Idet vi ikke ønsker at eftervise et specifikt datasæt, men beskrive en biologisk dynamik vælger vi ikke at arbejde med denne model.

En anden kendt matematiker, N. Bailey, fremsatte i 1964 en stokastisk SIR-model. Denne model var i grunden magen til Kermack-McKendrick modellen, og fremviste også et lignende resultat. Det eneste som adskilte dem, var at Baileys model var stokastisk, dvs. raterne mellem de forskellige kompartments byggede på tilfældigheder, modsat de faste sandsynlighedsrater, som kendetegner de deterministiske modeller. Resultatet af en sådan model, vil derfor være en tilfældighedsfordeling af mulige udfald. Det betyder at to resultater fra en sådan model sjældent vil være ens, og det bedste resultat vil være gennemsnittet af et stort antal simuleringer [Daley og Gani 1999]. Denne model ville være relevant hvis man arbejdede med små samfund, hvor tilfældigheder kan have store indvirkninger. I større populationer har undersøgelser vist, at inddragelse af tilfældighed ikke i betydelig grad påvirker resultatet [Brauer og Castillo-

Chávez 2001]. Idet at vi tager udgangspunkt i en større befolkning vil det ikke være hensigtsmæssigt at arbejde med Baileys udvidede SIR-model.

Udgangspunktet for videre modellering bliver derfor den simple kontinuerte deterministiske model, idet vi vælger selv at udbygge den, til at beskrive netop det fænomen vi arbejder med.

Da SIR-modellen blev fremsat, var det med henblik på at kunne producere et enkelt epidemiforløb. Derfor blev modellen opbygget som et lukket system, hvilket vil sige at der ikke var nogen tilførsler i form af fødsler eller udførsel i form af døde. Denne antagelse blev draget idet en epidemi kun spænder over en relativ kort tidsperiode, på få uger, hvilket betyder at befolkningen ikke vil have ændret sig markant under forløbet. Hvis flere epidemiforløb derimod ønskes modelleret, hvilket vi ønsker, vil fødsler og død kræves medtaget for modellens realisme [Diekmann og Heesterbeek 2000]. Pointen i at medtage fødsler og død er at sikre en konstant tilførsel af modtagelige individer, som kan danne grundlag for at en ny epidemi kan opstå. På diagram 6 ses den simple SIR-model, hvor fødselsrate (f) og dødsrate (d) er inkorporeret.

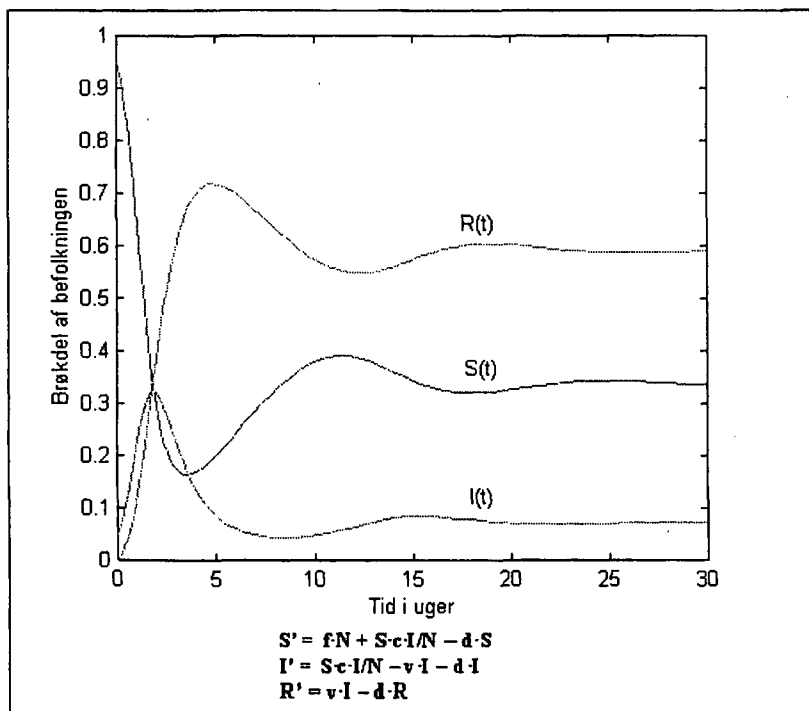


Diagram 6. SIR-model, med fødsler og død. Efter det første epidemiuudbrud er næsten udødet, er mængden af modtagelige, $S(t)$, vokset tilstrækkeligt til at en ny epidemi kan begynde. $S(t)$ falder dog hurtigt til under

tærskelværdien, hvorefter epidemien dør ud igen, og til sidst indstilles en ligevægt. "f" betegner fødselsraten og "d" dødsraten.

Denne model adskiller sig netop fra den helt simple, se diagram 4, ved de tilbagevendende epidemier. Kurven flader dog hurtigt ud, og der indstiller sig en ligevægt mellem antallet af modtagelige, syge og immune. Dette er selvfølgelig meget fjernt fra den virkelighed man observerer under aktuelle epidemier, og det konstateres at indførslen af fødsel og død, i modellen, ikke alene kan beskrive influenzas dynamik. Det bliver derfor helt essentielt, at kunne forstå denne ligevægt, for at kunne opstille en realistisk model.

For at forstå indtrædelsen af en ligevægt, vender vi tilbage til tærskelværdien. Udtrykket for tærskelværdien bliver for denne model;

$$\frac{S(t) \cdot c}{N \cdot (v + d)}$$

Det gælder dog stadig at den skal være over 1, for at starte en epidemi. Da både N, c, v og d er konstanter, vil tærskelværdien udelukkende afhænge af S(t). Det viser, som forventet, at det udelukkende er mængden af modtagelige der bestemmer om der startes en epidemi eller ej. Det er på baggrund af dette, at der opstår en ligevægt, idet variationerne i S(t) vil medføre at epidemierne forekommer hyppigere og med mindre og mindre udsving. Dette skyldes at resultatet af tærskelværdien svinger over og under 1, og til sidst bliver lig 1, hvorved kurverne udflades, og ligevægten indtræder.

Afrunding

For at kunne producere et epidemiforløb svarende til diagram 1, tager vi altså udgangspunkt i den deterministiske kontinuerlige SIR-model. Desuden tages der højde for fødsler og død, idet det giver grundlaget for de tilbagevendende epidemi udbrud. Det bliver også nødvendigt, at lade S(t) vokse et stykke over tærskelværdien 1, før modellen starter et nyt epidemi udbrud, da dette vil give større udsving og derved burde sikre, at systemet ikke går i ligevægt.

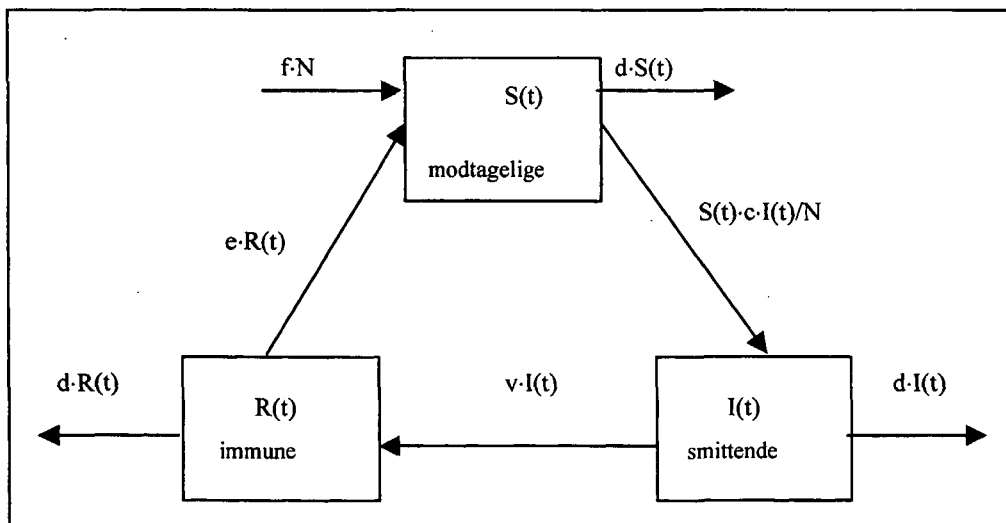
Idet vi blot fokuserer på virusens evne til at ændre sig, betragter vi befolkningen som en homogen helhed, uden at tage hensyn til bestemte grupper. Denne antagelse kan retfærdiggøres idet resultatet af andre SIR-modeller, med heterogen befolkning, ikke afviger betydeligt fra resultatet af modeller med en homogen befolkning [Brauer og Castillo-Chávez 2001].

8 Udbygningen af SIR-modellen

Da det er antigenetisk drift og skift som forårsager afbrudt immunitet, skal disse indgå i modellen. Derfor udvides modellen til en SIRS-model, dvs. hvor der er et flow fra R (immune) tilbage til S (modtagelige). Den rate som styrer dette flow, benævner vi 'deimmuniseringsraten', e .

I modellen sætte S, I og R-kompartmentet til at indeholde forskellige stadier af sygdomsforløbet. Det antages at $I(t)$ kun beskriver de smittende syge, da dette er simplere at beskrive i modellen. Individene opholder sig derved her i kortere tid. På denne måde kan det undgås at gå dybere ned i selve smitsomheden hos det enkelte individ, som førnævnte C. Dette er ikke helt realistisk, idet der nu er sandsynlighed for at syge, som ikke smitter, bliver overført til S, idet de foregives at være immune Spicer arbejdede med. En følge af denne antagelse bliver at $R(t)$ nu både indeholder immune og syge, der ikke længere smitter.

. En mulighed for at kompensere for dette, ville være at sætte raten ud af R lidt lavere end den egentlige, hvorved individerne tilbageholdes indtil de rent faktisk er immune. Om dette vil have indvirkning på resultatet af modellen, vil ikke blive undersøgt nærmere, idet fokuseringen lægges på antigenetisk drift og skift, og dermed variationerne i influenzaudbruddene. Desuden er sygdomsforløbet for influenza gennemsnitligt én uge og effekten af at dele modellen op, dvs. indføre et ekstra kompartiment, giver ikke bedre resultater [Brauer og Castillo-Chávez 2001]. Fig. 7 er et diagram over vores SIRS-model.



Figur 7. Her ses den endelige model-skabelon, med de parametre og kompartments vi ønsker at medtage. I denne figur er tilføjet et flow fra R(t) til S(t), som beskriver deimmuniseringen. Ydermere er der tilføjet en fødselsrate til S-kompartimentet, og dødsrater fra alle kompartments.

Denne opstilling bruges som udgangspunkt til det videre arbejde. Udfra den opstillede SIRS-model kan følgende differentialligninger opstilles:

$$S'(t) = -S(t) \cdot c \cdot I(t) / N + f \cdot N - d \cdot S(t) + e \cdot R(t)$$

$$I'(t) = S(t) \cdot c \cdot I(t) / N - v \cdot I(t) - d \cdot I(t)$$

$$R'(t) = v \cdot I(t) - d \cdot R(t) - e \cdot R(t)$$

Hvor $d \cdot N = d \cdot S + d \cdot I + d \cdot R$. Født indføres kun i S-kompartimentet, idet der selvfølgelig ikke fødes syge eller immune. Det er dog muligt at en gravid under svangerskabsperioden har influenza, og derved sikrer barnet immunitet, men for at forsimple modellen, antager vi blot at barnet fødes, når immuniteten afsluttes. Indsættes dette ligningssystem, se bilag 2, i MatLab, fås forløbet som ses på diagram 7. Der indstilles dog stadig en ligevægt mellem mængden af modtagelige, smittende og immune.

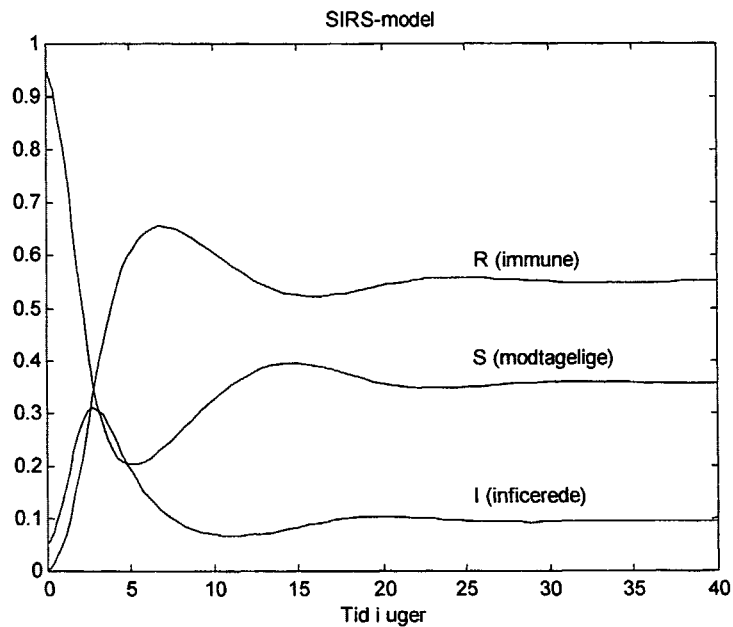


Diagram 7: En SIRS-model med fødte, døde og deimmuniserede. De anvendte parameterværdier er taget fra andre SIR-modeller, idet der fokuseres på selve forløbet, og ikke parametrenes betydning.

Deimmuniseringsraten er dog ikke opgivet i andre modeller, og er derfor sat til 0,11, ud fra få eksperimenter i MatLab. Det ses at der efter to epidemiudbrud stadig indstilles en ligevægt.

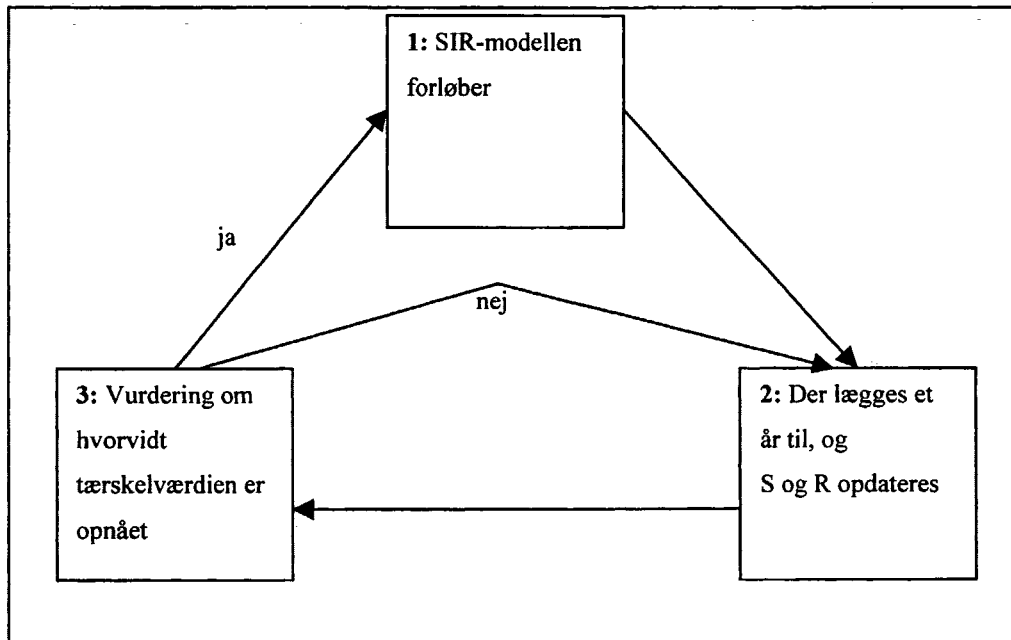
Ved nærmere refleksion, er det dog logisk at denne indsvingning stadig forekommer, idet raten hvormed immune overføres til modtagelige, groft set er en forhøjet fødselsrate. Vi skal altså lave yderligere foranstaltninger, for at forhindre modellen i at komme i ligevægt.

Vi laver derfor en radikal ændring i modellen. Epidemiudbruddene skal nu kontrolleres ved at opdele modellen i "to"; en del bliver et simpelt SIR-epidemiforløb, og en anden del styrer hvornår epidemierne skal forløbe, samt hvilke begyndelsesværdier der anvendes.

Da opholdet i I-kompartimentet er meget kort, 2 – 5 dage, kan der med rimelighed ses bort fra både døde og fødte i denne periode. Efter epidemien er uddøet fortsætter modellen, i princippet, året ud. Det vil sige at først ved årets udgang tages der højde for antal døde og fødte, samt deimmuniserede i løbet af året.

Dermed arbejdes med to tidsperspektiver; år og uger. Overordnet er der altså et tidsforløb som strækker sig over en årrække, men udover det er der et tidsforløb i uger, svarende til de enkelte epidemiers opståen og uddøen. Efter hvert års udgang skal der, i modellen, tages stilling til om tærskelværdien er overskredet, dvs. om epidemien skal forekomme dette år. Hvis dette ikke er tilfældet springer modellen et år over, hvor kun opdateringen af antal døde og fødte samt deimmuniseringen forløber. Dette gør at mængden af modtagelige ophobes, og en relativ stor epidemi kan forekomme. Hvis denne tærskelværdi er for lille, og modellen ikke tilbageholdes fra år til år, vil epidemiudbruddene konsekvent opstå hvert år, hvorefter ligevægten hurtigt vil indtræde.

Modellen har altså to tidsskalaer, hvilket forhindrer ligevægten i at indtræde. På nedenstående fig. 8 ses den principielle opbygning af en sådan model.



Figur 8. Den skematiske opbygning af vores tidsdelte model. Der tages her højde for om tærskelværdien opnås, som bestemmer om der kommer en epidemi eller ej, det pågældende år.

Modellen til år 1 – en pandemi introduceres

Der startes i kasse nr. 1, hvor det antages at en ny undertype bliver introduceret i befolkningen. S_0 sættes til 0.9999, I_0 til 0,0001, og R_0 bliver 0, idet $N = S + I + R$, og N er 1. I_0 er en konstant, svarende til den mængde af syge som starter hver epidemi. Værdien af S_0 er i overensstemmelse med den biologiske teori omkring pandemier, idet stort set alle vil være modtagelige for en ny undertype.

Modellen efter år 1

I kasse 2 lægges først 1 år til det samlede forløb. Derefter opdateres $S(t)$ og $R(t)$, ud fra antal fødte og døde i løbet af året samt mængden af deimmuniserede. Derefter tages der i kasse 3, stilling til om vores tærskelværdi er opnået eller ej.

Denne tærskelværdi er;

$$\frac{S(t) \cdot c}{N \cdot (v + d)}$$

Hvis tærskelværdien har overskredet 1, kører SIR-modellen, hvorefter både S og R opdateres. Hvis tærskelværdien derimod ikke overskrides venter modellen endnu et år, dvs. at deimmuniserings-, fødsels- og dødsraten endnu engang bliver tilføjet før næste epidemi udskrives. Dette svarer til et år uden epidemiudbrud.

Dette system er herefter i stand til at producere en graf, som viser de tilbagevendende epidemier, hvor det samlede antal inficerede per epidemi over 50 år. Dette implementeres i MatLab, se bilag 3, og resultatet ses på diagram 8. I det efterfølgende modelleringsafsnit vil dette blive illustreret i form af søjlediagrammer, som viser brøkdelen af befolkningen som er blevet inficeret indenfor hvert år. På denne måde har vi et godt grundlag at sammenligne med datasættet.

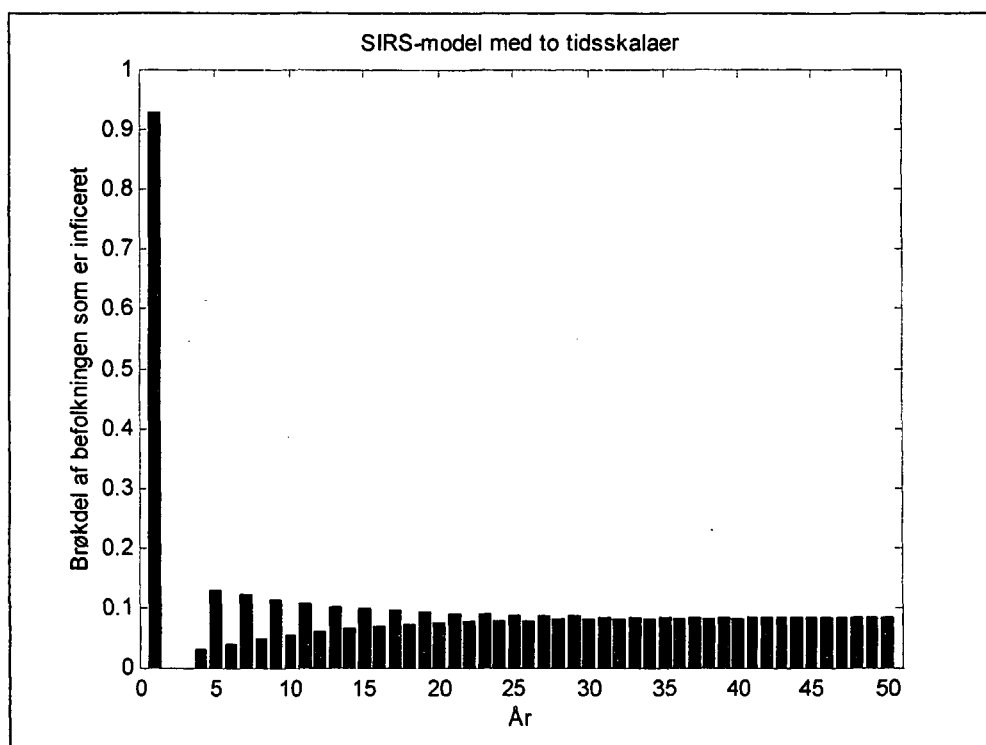


Diagram 8. Søjlediagram over antal inficerede per epidemi over en årrække på 50 år. Parametrene er de samme som på diagram 7. Det ses tydeligt at der startes med en pandemi, hvorefter en lang række epidemier forekommer. Der indstilles dog stadig en slags ligevægt, idet toppene efter nogle år, ender med at være præcis lige høje.

Det ses at, modellen nu genererer tilbagevendende epidemiudbrud, hvilket netop var ønsket. Der ses i år 1 en pandemi, som rammer størstedelen af befolkningen. Derefter følger nogle år hvor ingen epidemier udbræder, og derefter ses gentagne epidemier. At der ingen epidemier er i de første år, kan forklares ved at stort set hele befolkningen vil være

krydsimmune de første par år. Først omkring år 4 – 5 er der en tilstrækkelig mængde modtagelige, til at epidemier kan forekomme.

Der indstilles dog stadig en ligevægt, hvor antal inficerede per epidemi, er det samme fra år til år. For at få vekslende toppe, og derved ændre på denne ligevægt, medtages en stokastisk variabel i udtrykket for deimmuniseringsraten.

Denne variabel er implementeret således, at et tilfældigt tal, i et opgivet spænd, bliver udtrukket og bestemmer antallet der deimmuniseres det pågældende år. På diagram 9 ses dette.

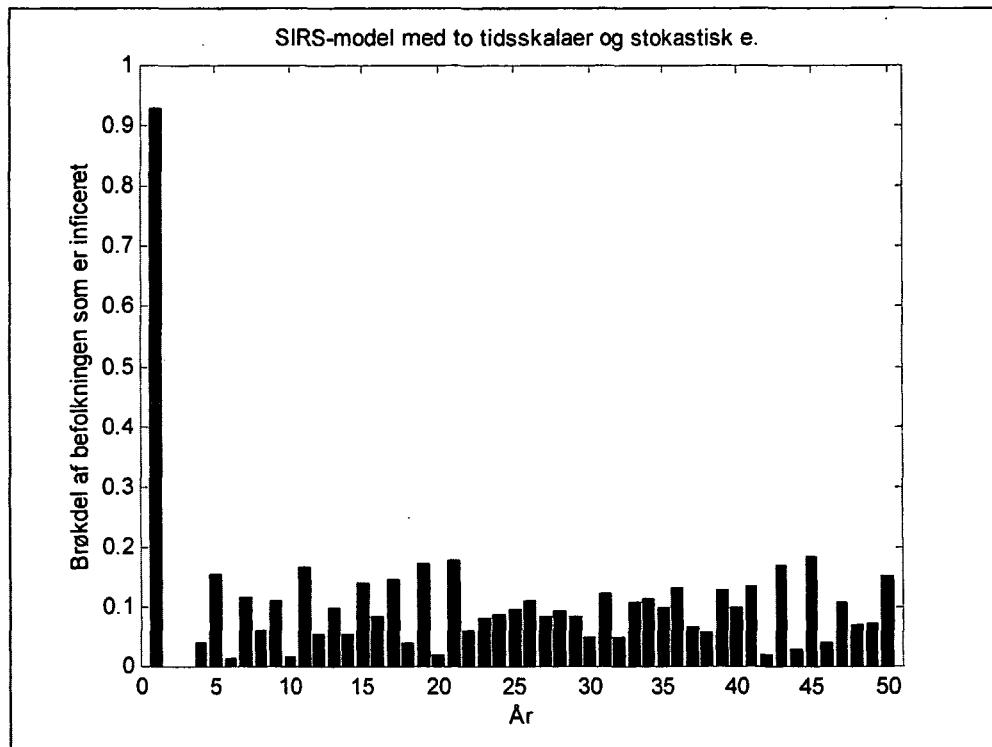


Diagram 9. Antal inficerede per epidemi over en årrække på 50 år. Parametrene er stadig uforandrede, dog med undtagelse af e , som nu er stokastisk (varierer imellem $0,08 \cdot \text{år}^{-1}$ til $0,18 \cdot \text{år}^{-1}$). Det ses nu at epidemiudbruddene varierer i størrelse fra år til år.

Det er nu lykkedes at fremstille mønsteret fra diagram 1. Idet pandemier også ønskes medtaget i modellen indsættes endnu en stokastisk variabel, som medfører at nogle år bliver alle deimmuniserede. Denne variabel er implementeret således, at der hvert år, er en given sandsynlighed for at en pandemi opstår. Denne effekt skal derimod ikke ske særlig

hyppigt. På diagram 10 ses pandemier medtaget i modellen.

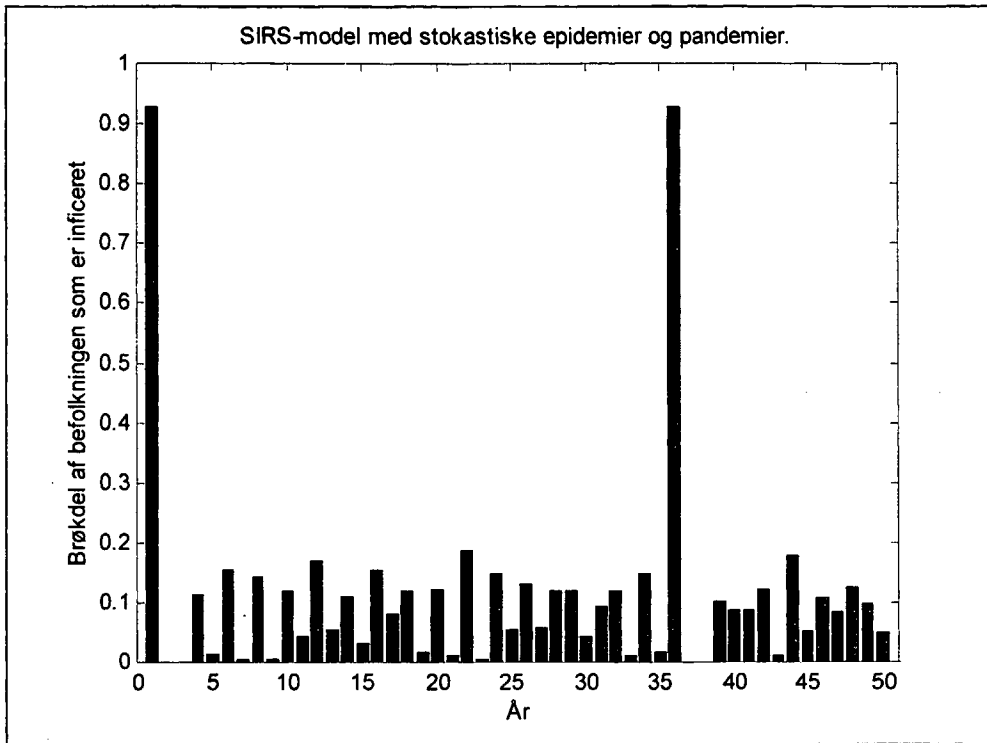


Diagram 10. Dette svarer til diagram 9, dog er her medtaget tilfældigt opstående pandemier. Dette kommer til udtryk i år 36.

Det ses at der udover den indledende pandemi, også opstår en omkring år 36.

Den endelige opbygning af modellen er nu etableret, og kan videre implementeres med parametre som estimeres ud fra den erhvervede biologiske viden.

9 Parametre

9.1 Bestemmelse af de generelle parametre

Der ønskes en bestemmelse af de parametre som beskriver overgangen mellem hhv. S-, I- og R-kassen i kompartmentsdiagrammet, dvs. c , v , N samt f og d bestemmes.

Den samlede befolkning, N, samt fødsels- og dødsraten, f og d

Den samlede mængde af individer i befolkningen, N, er lig $S + I + R$. I en realistisk model vil der selvfølgelig være tilførsel i form af fødsler og indvandring, og udførsel pga. dødsfald og udvandring;

Dvs. befolkningen $= N + (N \cdot f) - (N \cdot d)$, hvor f er tilførsels-, og d, udførselsraten.

Hvis disse sættes til at være lige store, dvs. lige mange mennesker dør om året, som der tilføres befolkningen, går disse ud med hinanden. Altså fås en konstant befolkning, som er lettere at arbejde med.

Ifølge optællinger er Danmarks befolkning pt. ca. 5,4 mio. [dansk statistik] Da vi i dette projekt koncentrerer os om at modellere de vekslende antal inficerede der ses ved epidemier, og ikke afspejle de virkelige forløb, behøver vi ikke at sætte N til dette. I stedet sættes den til 1, hvorved antallet af individer, indenfor hver stadie i sygdomsforløbet, i stedet bliver opgivet i procent på søjlediagrammerne.

Ifølge optællinger blev der i gennemsnit født ca. 67.500 personer om året fra 1965 til 2000, og ca. 55.400 døde [Danmarks statistik]. Udover fødsel og død forekommer også ind- og udvandring i Danmark. Indvandringen til Danmark ligger, fra 1965 – 2000, i gennemsnit på 7.500 personer om året, men ingen udvandring er opgivet. Da raten f både skal indeholde fødte og indvandrede, lægges disse sammen; $67.500 + 7.500 = 75.000$. Derved er f langt større end d. Dette resulterer i at befolkningens størrelse vokser, og kan forklares ved at folk lever længere nu til dags. Om det vil have betydning for modelleringen at medtage denne stigning i befolkningen, vil ikke blive undersøgt nærmere i dette projekt.

For at holde befolkningen konstant sættes fødselsraten, samt indvandringsraten, derfor lig dødsraten. Der tages et gennemsnit af de ovenstående tal, og fås ca. 65.000 personer, hvilket er 1,2% af den samlede befolkning på 5.4 mio. Fødsels/indvandring- og dødsraten sættes derved til 0,012 år⁻¹.

9.2 Helbredelsesraten v

Helbredelsesraten, fra I (smittende) til R (immune), bestemmes ud fra viden om influenzas sygdomsforløb. Da modellen er afgrænset ved at I-kompartimentet kun omfatter smittende, og ikke smittede, vil tiden individerne opholder sig her, ikke være nær så lang.

Tiden hvor et individ er syg, er som før beskrevet på omkring 1 til 2 uger, hvorimod tiden hvor et individ er smittende, vil være lidt mindre; ca. 1-3 dage før symptomer ses og 2-5 dage efter, hvor det minimale smitteforløb bliver 1 + 2 dage og det maksimale bliver 3 + 5 dage.

Til de videre beregninger tages et gennemsnit af de ca. 3 til 8 dage smitten varer, altså 5,5 dage, hvilket giver den gennemsnitlige smittetid per uge;

$$5,5 / 7 = 0,79$$

Da $1/v$ er den gennemsnitlige sygdomsperiode, giver dette en helbredelsesrate på;

$$v = 1 / 0,79 = 1,27 \approx \underline{1,3 \text{ uge}^{-1}}$$

9.3 Kontaktraten c

Kontaktraten bliver defineret som: "...det antal effektive møder, en person foretager pr. tidsenhed. Et effektivt møde er et møde, som – hvis det foregår mellem en modtagelig og en smittende person – vil medføre, at den modtagelige bliver smittet" [Blomhøj et al. 2000]. Dvs. raten beskriver også møderne imellem individerne i de andre kompartments, fx mellem to modtagelige.

Ordet kontaktrate anvendes kun i forbindelse med modellering, hvor denne skal beskrive muligheden for udbredelse af et givent fænomen. Der er ikke blevet fastsat et egentligt tal for kontaktraten under et influenzaudbrud, idet den afhænger af utrolig mange faktorer, og den kan derfor kun bestemmes i praksis, ved optællinger. Det efterfølgende vil være en biologisk bestemmelse af det modellerings relevante begreb kontaktraten.

Faktorer der påvirker kontaktraten

Befolkningstætheden har betydning for kontaktraten, idet kontaktraten stiger i takt med denne [Andreasen 1995].

Kontaktraten vil være høj ved samlingssteder, så som offentlige transportmidler, dvs. højere hos bus/tog-pendlere end hos bilister. Ligeledes varierer kontaktmønsteret i forhold til aldersgrupper. Idet børn har flere kontakter, da de som regel er tilknyttet forskellige institutioner, har de derfor en høj kontaktrate, hvorimod den for ældre ofte er lavere [Brauer og Castillo-Chávez 2001]. Det er derfor svært at finde en gennemsnitlig kontaktrate, idet denne i så stor grad afhænger af det enkelte individ. Den før omtalte I. Longini har opstillet en model ud fra data, som inddeler befolkningen i forskellige aldersgrupper [Longini et al 1978]. De data han anvendte viste at kontaktraten, aldersgrupperne imellem, var varierende. Dette viser hvor kompleks kontaktraten er, og idet vi antager at befolkningen er homogen, bliver bestemmelsen af denne altså forsimplet.

Udover faktorer der indvirker på denne generelle kontaktrate, findes endnu flere påvirkninger af sandsynligheden for at kontakten mellem en smittende og en modtagelig resulterer i en smitteoverførsel. En sådan kontakt afhænger, udover de allerede nævnte faktorer, også af virusens spredningsevne og virulens.

Der er et sammenspil mellem klimaet og befolkningens bevægelsesmønster i forhold til årstiden. Dvs. folk stimler sammen indendørs om vinteren, samt tilstedeværelsen af de optimale luftforhold for virusen, resulterer i en høj sandsynlighed for smitteoverførsel. Modsat om sommeren hvor UV-strålingen og luftfugtigheden er højere, opholder folk sig samtidig mere udendørs og derved mere spredt.

Den før beskrevne virulens har også indflydelse for sandsynligheden for smitteoverførsel. Virulensen varierer fra år til år, alt afhængig af mutationernes udfald. Det vil altså sige at en høj angrebsrate fx kan være effekten af en virusstamme med høj receptoraffinitet.

Da angrebsraten er et udtryk for sammenspillet mellem alle disse faktorer, som varierer fra år til år, uafhængigt af hinanden, kan det være svært at fastsætte den nøjagtige indflydelse af den enkelte faktor.

Dermed er det indlysende at kontaktraten, uden meget grov generalisering, ikke er mulig at fastsætte.

Hvordan kontaktraten matematiseres

Hvis man skulle inddrage alle de biologiske aspekter af kontaktraten ville den blive for kompleks. Derfor bliver den forenklet således, at den kan indgå i vores model.

Vi har antaget at vi beskæftiger os med en befolkning som blander sig homogent, dvs. at alle individer i befolkningen har samme chance for at møde en smittende person. Denne antagelse bliver gjort på baggrund af vi ønsker at simplificere modellen ved at se bort fra befolkningens kontaktmønster. Antagelsen af en homogen befolkning vil betyde at antallet af effektive kontakter, imellem individerne i befolkningen, antages at være konstant. Denne antagelse fører til en undervurdering af sygdommens evne til at sprede sig og en overvurdering af udryddelsen [Brauer og Castillo-Chávez 2001]. Udfra disse antagelser vil kontaktraten umiddelbart kun afhænge af virulens, populationens størrelse og vejrforholdene.

Det er derfor ikke muligt at finde en værdi for c , men idet v er bestemt, kan dette udnyttes til at give et estimat af kontaktraten.

Tærskelværdien for en epidemi, beskriver jo forholdet mellem c og v således;

$$\frac{c \cdot S_0}{v \cdot N}$$

Da $S_0 \approx N$, går disse ud med hinanden, og derved bliver $Tv_0 = \frac{c}{v}$.

Ifølge definitionen vil $Tv_0 > 1$ give en epidemi, dvs. når $c > v$, hvilket er logisk idet man når at smitte mere end én person, før man holder op med at smitte.

Da vi i denne modellering beskæftiger os med epidemier, skal c altså være større end v . Dvs.;

$$\underline{c > 1,3 \text{ uge}^{-1}}$$

Hvor meget større den er, kan ikke umiddelbart beregnes. Konklusionen bliver at vi, ved at eksperimentere med kontaktraten i vores model, må bestemme hvor stor betydning den har for resultaterne.

9.4 Bestemmelse af deimmuniseringsraten

Raten e , som styrer flowet fra R til S ønskes bestemt, dvs. den rate som styrer flowet fra immun til modtagelig. Et af målene med projektet er at omsætte biologisk viden til matematik, og da deimmunisering er konsekvensen af influenzas evolution, har vi valgt at vægte denne rate højt i modelleringen.

Der vil blive beregnet to rater. En for hvor mange individer der deimmuniseres mellem to epidemier, samt en, for når der opstår en pandemi.

Vi vil starte med at beregne deimmuniseringsraten mellem epidemier, ud fra den biologiske viden erhvervet igennem et litteraturstudie. Fokuseringen vil dog ikke ligge på at finde en fuldstændig/endegyldig værdi, men derimod på selve overvejelserne der ligger til grund for denne.

Der kræves en del omfattende beregninger, idet der startes på et cellulært plan, som skal udmunde i et udtryk for hvor mange individer der deimmuniseres under den pågældende epidemi.

En ny stamme udspringer ved et tilstrækkeligt antal aminosyreændringer eller rekombinationer. Idet vi ikke har tal for hvor hyppigt rekombination opstår, vil der ikke blive taget højde for dette.

I teorien har alle viruspartikler potentiale for at udvikles til en ny stamme.

For at forsimplere vores udregninger, vælger vi derfor at følge netop den virus-partikel, som igennem mutationer giver ophav til en epidemi i Danmark vinteren efter.

Da det er ændringer i epitoperne som forårsager drift, er det mutationsraten for disse som er interessant at bestemme.

Der tages udgangspunkt i et inficeret individ, da det er her mutationerne opstår, når virusen replikeres, grundet de allerede beskrevne, manglende reparationsmekanismer.

Ifølge [Webster 1997] er mutationsraten for influenza A;

$$1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mut.} \cdot \text{nuc.}^{-1} \cdot \text{repl.}^{-1}$$

HA består af 1680 nucleotider [Palese og Garcia-Sastre 1997]. Dette ganges med mutationsraten for influenza A, og der fås herved et udtryk for hvor mange mutationer i HA der kan forventes per replikationscyklus;

$$(1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mut.} \cdot \text{nuc.}^{-1} \cdot \text{repl.}^{-1}) \cdot 1680 \text{ nuc.} = 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mut.} \cdot \text{repl.}^{-1}$$

"In human influenza A viruses, up to 50% of the nucleotide changes result in amino acid changes" [Webster 1997]. Vi antager tilsvarende at op til 50% af alle nucleotidændringer forårsager aminosyreændringer. Op til 50% dækker over et spænd fra X% - 50%, hvor X ikke kan være helt nede på nul, da der ellers slet ingen aminosyreændringer vil forekomme. Vi forestiller os hverken at ændringerne ligger ved minimum eller maksimum, og da vi kun har maksimum tallet 50%, tager vi udgangspunkt i halvdelen, 25%.

$$0,25 \cdot 2,5 \cdot 10^{-2} \text{ mut.} \cdot \text{repl.}^{-1} \approx 6 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1}$$

"Changes occur predominantly in the HA1 polypeptide and are distributed over the surface of the molecule, they also cluster into four or five hypervariable regions" [Hayden og Palese 1997].

Dvs. størstedelen af aminosyreændringer i HA-proteinet forekommer på HA₁-delen, samt koncentrerer sig i de fem epitoper. Da vi ikke har eksakte tal for fordelingen af disse ændringer, antager vi at 50 - 100% af aminosyreændringerne vil være på HA₁, og at samtlige fordeles jævnt på epitoperne.

Derved fås et spænd over antal mulige aminosyreændringer (amino.) i epitoperne per replikationscyklus. Altså;

$$\text{fra } 0,5 \cdot 6 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} \approx 3 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} \text{ på epitoperne}$$

$$\text{til } 1 \cdot 6 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} \approx 6 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} \text{ på epitoperne}$$

Da replikationscykler skal indgå i selve værdien for deimmuniseringsraten, og ikke i enheden, ganges de ovenstående tal med varigheden af en replikationscyklus. Derved introduceres et tidsperspektiv.

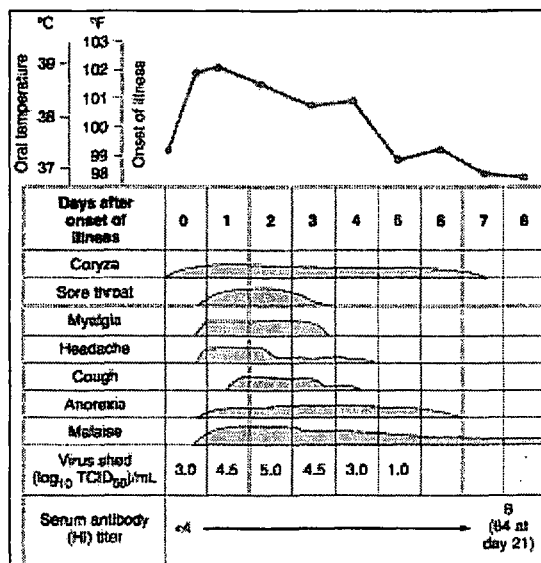
En replikationscyklus tager 4-6 timer [Dolin 2002]. Vi regner med et gennemsnit på 5 timer, dette giver 0,2 replikationscyklus per time.

$$\text{fra } 0,2 \text{ repl.} \cdot \text{time}^{-1} \cdot 3 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} = 6 \cdot 10^{-4} \text{ amino.} \cdot \text{time}^{-1} \text{ på epitoperne}$$

$$\text{til } 0,2 \text{ repl.} \cdot \text{time}^{-1} \cdot 6 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{repl.}^{-1} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ amino.} \cdot \text{time}^{-1} \text{ på epitoperne}$$

Da aminosyreændringer kun forekommer under selve replikationen, skal tiden virusen bruger på at sprede sig til andre celler, fraregnes. Da der ikke findes en eksakt værdi for, hvor lang tid en viruspartikel bruger på at bryde ud af cellen og inficere en ny, er det ikke muligt at medregne dette i deimmuniseringsraten. Vi ser os derfor nødsaget til at se bort fra denne.

Ydermere vil der opstå en tidsperiode hvor virusen skifter vært, hvor der heller ikke forekommer replikation. Der findes ikke nogle specifikke tal for hvornår dette sker, men vi antager at virusen skifter vært, på det tidspunkt hvor kroppen indeholder flest viruspartikler.



Tabel 2 [Dolin 2002]. På tabellen er opgivet symptomer der ses under et influenza A sygdomsforløb.

På tabel 2 ses det at mængden af viruspartikler i lungesekretet topper på anden dag, efter smitte. Denne dag er også kulminationen for host (6. række, cough), og derved frigives flest viruspartikler. Samtidig ved vi, jævnfør afsnittet om kontaktraten, at de fleste individer bliver sengeliggende efter 18-72 timer, og ikke smitter herefter. Vi antager derfor at replikationer forløber i 48 timer, før en ny vært inficeres.

$$\text{fra 48 timer} \cdot 6 \cdot 10^{-4} \text{ amino} \cdot \text{time}^{-1} \text{ på epitoperne} = 3,0 \cdot 10^{-2} \text{ amino} \cdot \text{vært}^{-1}$$

$$\text{til 48 timer} \cdot 1 \cdot 10^{-3} \text{ amino} \cdot \text{time}^{-1} \text{ på epitoperne} = 6,0 \cdot 10^{-2} \text{ amino} \cdot \text{vært}^{-1}$$

Tidsperioden hvor virusen skifter vært, og replikation dermed ikke forgår skal herefter bestemmes. En virus-partikel kan som sagt overleve op til 48 timer udenfor kroppen, afhængig af bl.a. global placering og klimaforhold. Disse påvirkninger bestemmer altså hvor mange af timerne den overlever, og da det varierer meget, antager vi at den gennemsnitlige levetid er 24 timer.

Idet vi ikke har et tal for hvor lang tid en virusoverførsel tager, antager vi at det tager 24 timer. Det tager sandsynligvis mindre tid, evt. en direkte overførsel, men derimod tager vi ikke højde for celle til celle infektion, som forøger replikationspausen.

Virussen opholder sig altså i 48 timer i værten og 24 timer udenfor, replikationspause.

Vi ønsker at bestemme antal aminosyreændringer som opstår mellem to stammer. Da virusen vandrer rundt om jorden, vil replikationscykler forløbe hele tiden.

I vores beregninger, skal der altså indgå et helt års kvantum af replikationscykler, men en 1/3 af tiden vil være replikationspause, og skal derfor fraregnes;

$$52 \text{ uger} \cdot 7 \text{ dage} \cdot 24 \text{ timer} = 8736 \text{ timer} \cdot \text{år}^{-1}$$

$$\text{dvs. } 8736 \text{ timer} - (1/3 \cdot 8736) = 5824 \text{ timer}$$

$$5824 / 48 = 121,33 \text{ værter} \cdot \text{år}^{-1}$$

Dette ganges med antallet af aminosyreændringer på epitoperne per vært;

$$\text{fra } 121,33 \text{ værter} \cdot \text{år}^{-1} \cdot 3,0 \cdot 10^{-2} \text{ amino.} \cdot \text{vært}^{-1} = \underline{3,7 \text{ amino.} \cdot \text{år}^{-1}}$$

$$\text{til } 121,33 \text{ værter} \cdot \text{år}^{-1} \cdot 6,0 \cdot 10^{-2} \text{ amino.} \cdot \text{vært}^{-1} = \underline{7,3 \text{ amino.} \cdot \text{år}^{-1}}$$

Dette spænd, strækker sig ikke over en utænkelig mængde aminosyreændringer, idet intervallet er snævert.

På bilag 4 [Nakajima et al. 2000] ses aminosyreændringer i HA₁ mellem stammer fra 1991-94, som er udbrudt i tre forskellige byer nær Tokyo. Ud fra dette udregner vi fra 3 til 12 aminosyreændringer imellem disse. Dette tal er dog med forbehold, idet det er beregnet over så få år samt kun ud fra én undertypes drift.

Dette underbygger derved vores udregning, idet vi forudsætter at en introduktion af en ny stamme, forårsager en epidemi. Derved kan vi sammenholde dette tal med vores eget, og der ses en rimelig overensstemmelse.

For at kunne overføre vores resultat til modellen, skal der findes et forhold mellem antallet af aminosyreændringer og individer som overføres fra R til S, dvs. deimmuniseres. En mulighed for at bestemme dette, er en oversigt med følgende specifikke oplysninger; aminosyreændringer mellem kontinuerlige stammer samt den procentvise mængde inficerede, i forhold til hele befolkningen, de pågældende år. Herudfra skal der findes et mål for effektiviteten af aminosyreændringerne, dvs. hvor mange individer deimmuniseres per aminosyreændring.

Vi har fundet antallet af aminosyreændringer mellem kontinuerlige stammer fra 1991-94, og dertil kræves så et tal for antallet af inficerede. Idet det ikke har været muligt at fremskaffe de fornødne informationer til videre beregning, dvs. præcis hvor mange individer der inficeres, kun på baggrund af aminosyreændringerne. Derfor kan vi ikke fuldføre bestemmelsen af deimmuniseringsraten.

Dermed er vi nødsaget til at anvende en funden værdi for denne, som er bestemt ud fra indsamlet data om krydsimmuniteten for influenza A.

Ifølge [Glück 1997] varer denne, hos et individ, i gennemsnit 1-5 år. Dvs. hvis man er krydsimmun i 1 år, vil man være modtagelig igen 2 år efter inficeringen. Opholdet i R-kompartimentet varer altså fra 2-6 år. Derved bliver deimmuniseringsraten;

$$\frac{1}{2 - 6\text{år}} = \underline{\underline{0,17 - 0,5 \text{ år}^{-1}}}$$

- svarende til den brøkdel af de immune som bliver deimmuniseret per år, som styres tilfældigt af mutationer. Derfor sætter vi den stokastiske variabel til at vælge et tilfældigt tal mellem spændet på $1/6 - 1/2$. Når vi implementerer denne variabel i MatLab, anvender vi funktionen 'rand(1)' som vælger et tilfældig mellem 0 og 1. I MatLab ser det ud som følgende:

$$e = ((\text{rand}(1)/3)+(1/6))$$

Dvs. et tilfældigt tal på mindst $0/3 + 1/6 = 1/6$ og højst $1/3 + 1/6 = 1/2$, altså et tilfældigt tal i vores interval fra $1/6$ til $1/2$.

Den anden stokastiske parameter i modellen, er den der bestemmer forekomsten af pandemierne. Under pandemier antager vi at 100% af befolkningen er modtagelige. Ifølge litteraturen opstår pandemier med et interval på 10 til 40 år. Vi har dog, i vores model, valgt at sætte sandsynligheden for pandemier til 1 per 40. år dvs. det mindste antal pandemier. Igen benytter vi funktionen 'rand(1)' til at implementere dette i MatLab.

Vi forudsætter at hvis p, som er et tilfældigt tal mellem 0 og 1, er mindre end 0,025 opstår der en pandemi. Ved at sætte p til at skulle være mindre end 0,025, får vi at hver 40. tilfældigt valgte tal burde give en pandemi ($1 / 40 = 0,025$), og da der "trækkes" et nyt tal hvert år, burde der i gennemsnit opstå en pandemi hvert 40. år. I MatLab ser det således ud:

```
p = rand(1)
if p < 0.025
    S = N
    R = 0
```

De stokastiske elementer bliver brugt på forskellige måder i modellen for hhv. pandemier og epidemier. For pandemiene bestemmer den hvor mange pandemiudbrud der kommer, hvorimod hos epidemierne er det hvor stort det enkelte udbrud bliver.

10 Vores biologiske og matematiske antagelser

Vi har antaget at et inficeret individ smitter lige meget under hele sygdomsforløbet samt at kun én stamme, og derved også kun én undertype, florerer af gangen, samt at pandemier kun forekommer når virusen har undergået antigenetisk skift.

Når vi kører modellen antager vi at det er første gang at influenza A bliver introduceret til befolkningen og derfor er alle modtagelige. Dette er også gældende for de efterfølgende pandemier, og derved ser vi bort fra en evt. lille gruppe af ældre, der kan have tilegnet sig immunitet ved en reintroduction af en undertype.

I modellen har vi sat befolkningen til at være konstant og homogen. Sidstnævnte medfører at fødsler/indvandring og dødsfald/udvandring er lig med hinanden. Videre indeholder I-kompartimentet kun smittende i stedet for smittende og smittede dvs. resultatet heraf er at R-kompartimentet indeholder både immune og syge. Udover at I-kompartimentet kun indeholder smittende, hvis varighed er sat til 2-5 dage, har vi valgt ikke at medtage dødsfald pga. den korte opholdstid. Udover at det ikke har været muligt at fastsætte en kontaktrate ud fra biologien, er den desuden sat til at være ens for hvert år. Dvs. at vi antager at befolkningen foretager samme antal kontakter samt at vejrforhold og virulens forbliver uændret.

For udregningen af spændet for deimmuniseringsraten har vi foretaget adskillige antagelser.

Ved udregning af aminosyreændring per replikationscyklus har vi fastsat at 25% af nucleotidændringerne forårsager aminosyreændringer, samt at mutationerne vægtes ens. Introduktion af spændet forekommer da vores kilde siger at størstedelen af aminosyreændringerne sker i HA₁. Vi antager derfor at 50-100% af aminosyreændringerne rammer HA₁. Videre fastsætter vi tiden hvor replikation forekommer til 48 timer da sandsynligheden for overførelse af virusen er størst der, og medvidere antager vi at efter de 48 timer forekommer 24 timer uden replikation som er den tid hvor virusen skal skifte vært samt den tid den bruger på at inficere nye epitelceller.

Det endelige resultat kunne dog ikke findes på baggrund af biologien, og i stedet er anvendt en litterær værdi.

Der kan på nuværende tidspunkt ikke konkluderes noget entydigt på baggrund af disse antagelser. Dvs. vi ved ikke hvor meget og hvordan disse antagelser påvirker vores resultat.

11 Modellering

I de følgende diagrammer er de fundne parametre indsat i modelskabelonen, se bilag 3. Befolkningen N er sat til 1, fødsels-og dødsraten, f og d er sat til $0,012 \text{ år}^{-1}$, helbredelsesraten, v , til $1,3 \text{ uge}^{-1}$, deimmuniseringsraten, e , fra $0,17$ til $0,5 \text{ år}^{-1}$, og pandemier er indsat med sandsynligheden 1 per 40 år. c er den eneste parameter som mangler at blive bestemt, men vi ved den skal være større en $1,3 \text{ uge}^{-1}$. Derfor bliver det nedenstående en redegørelse for kontaktratens indflydelse på vores model.

Ved første modellering sætter vi kontaktraten til 1,5 se diagram 11.

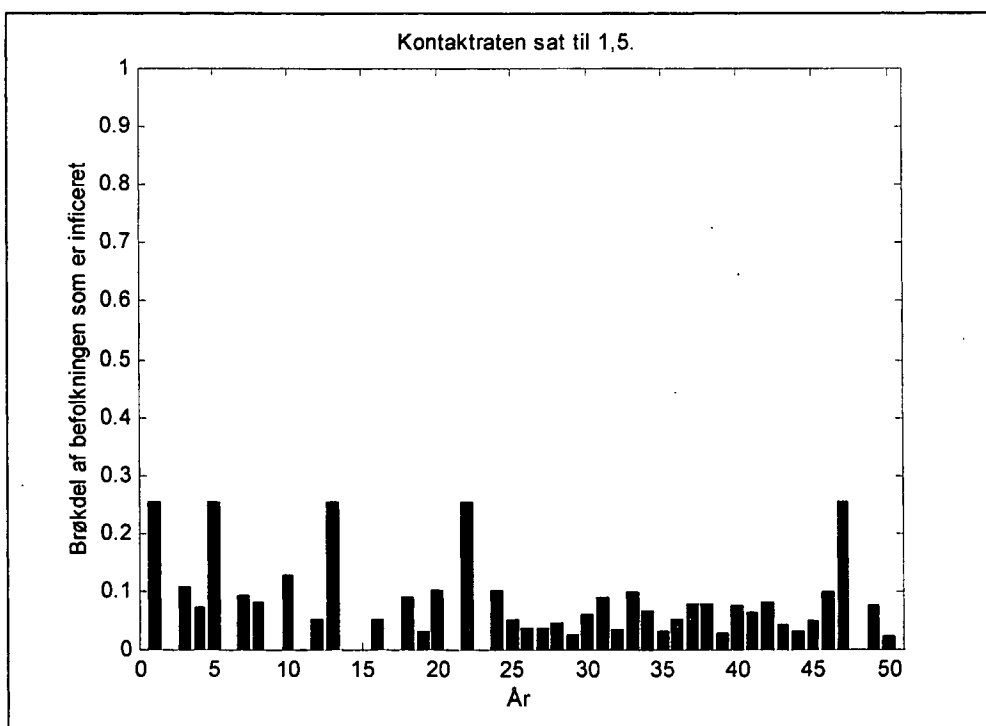


Diagram 11: Det ses at ved kontaktrate 1,5, rammer pandemiudbruddene 25% af befolkningen, og epidemiudbruddene svinger mellem 4 – 12%.

Resultatet heraf er epidemiudbrud svingende mellem 4 – 12% inficerede, og pandemiudbruddene ligger på 25%, ydermere forekommer der år helt uden udbrud. På diagram 12 er c sat til 1,7.

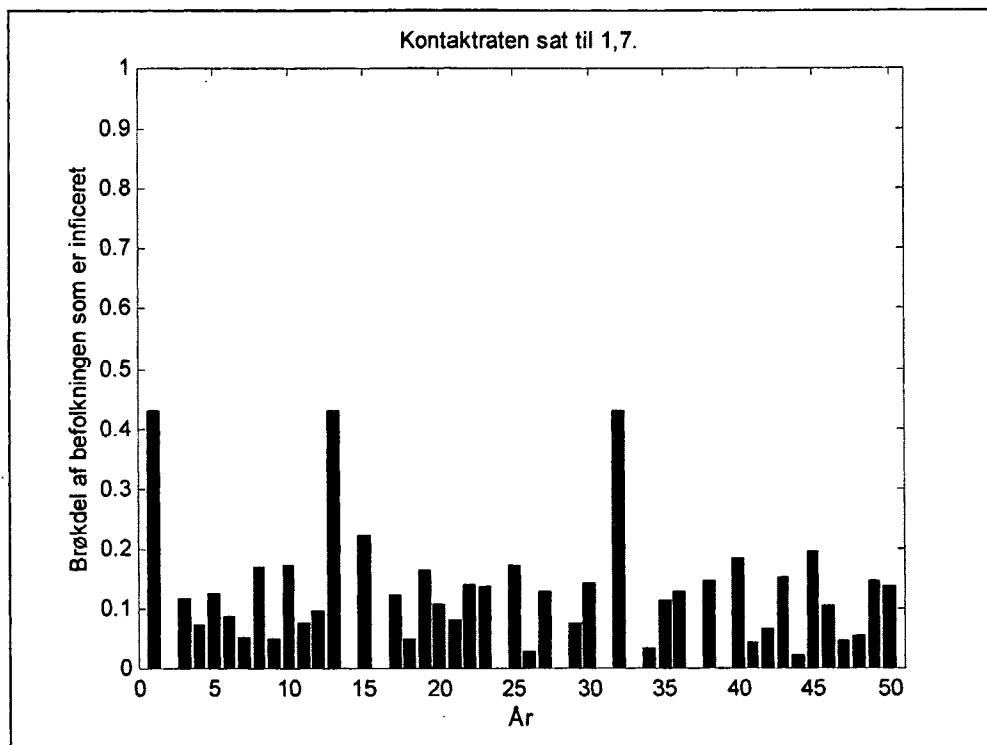


Diagram 12: Det ses, at med kontaktraten sat til 1,7, inficerer pandemiudbruddene omkring 43% af befolkningen, og epidemiudbruddene svinger overordnet mellem 5 – 20%, med undtagelse af et par enkelte epidemiudbrud. Desuden er der i alt 9 år, hvor der slet ikke opstår nogle epidemier.

Her ses forløbet af modellen, hvor epidemierne svinger mellem 5 og 20%, med undtagelse et par enkelte udbrud, og pandemierne når et maksimum omkring 43%. Igen er der år helt uden nogen epidemiforekomster. Herefter sætter vi kontaktraten til 2.

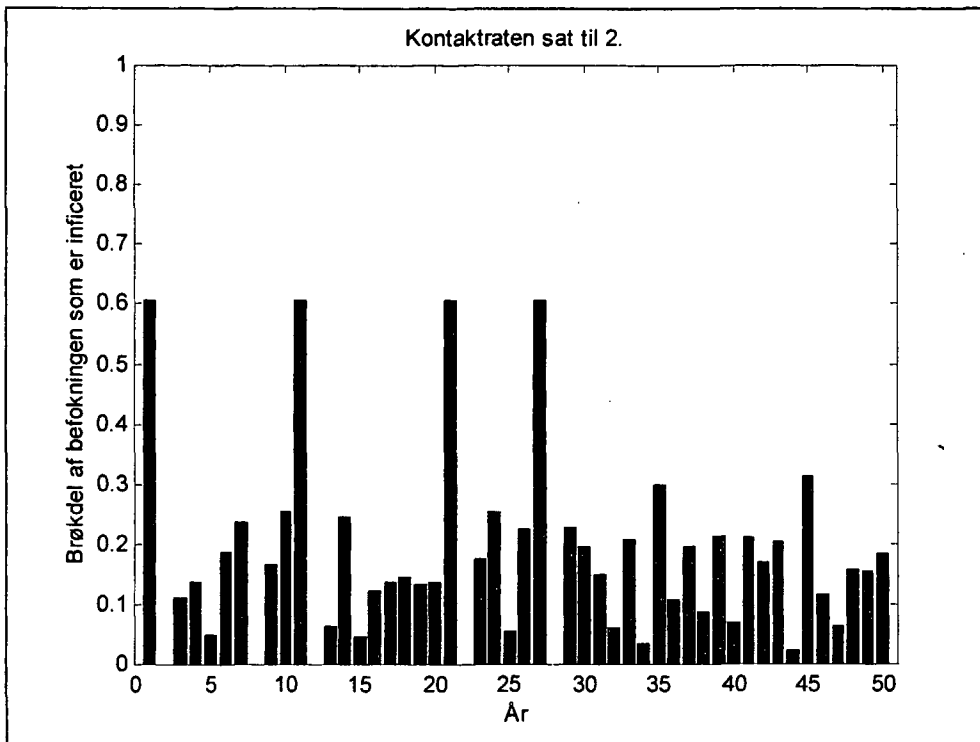


Diagram 13. Ved kontaktrate 2 inficerer pandemiudbruddene 60% af befolkningen hvor epidemi udbruddene svinger mellem 5 – 30%.

På diagram 13 er procentvise inficerede under epidemi/pandemi steget i forhold til de ovenstående fremvisninger. Ligeledes forekommer der år, hvor der intet udbrud er. Næste diagram 14 har en kontaktrate på 5.

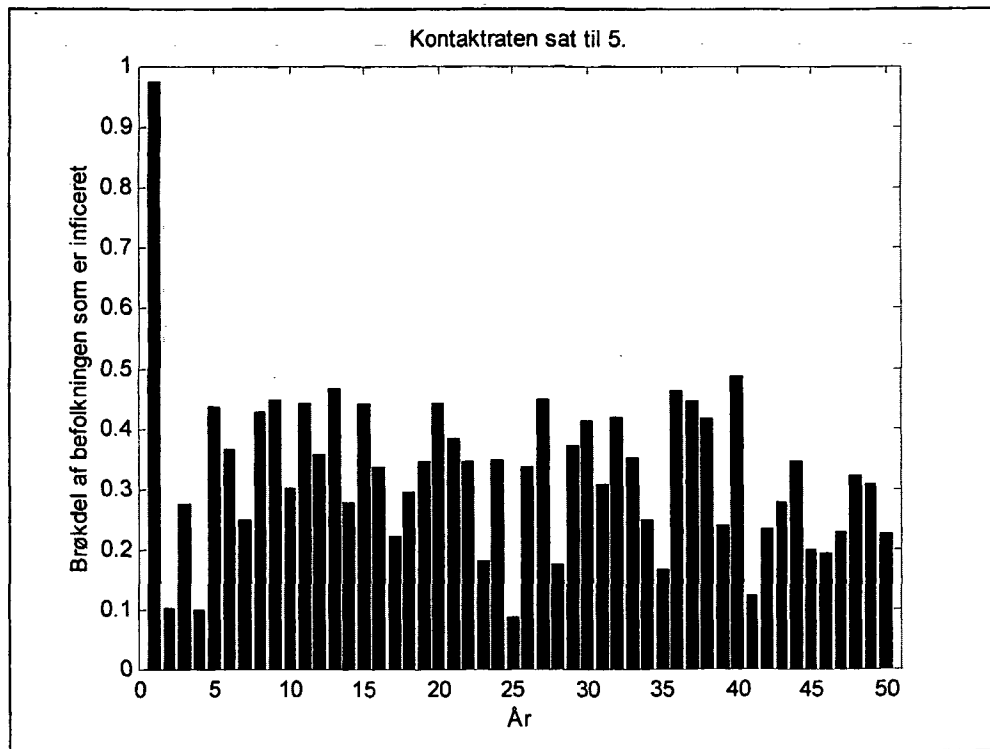


Diagram 14. Pandemierne inficerer 98% hvor epidemier derimod inficerer mellem 10 – 45%. Kontaktraten er sat til 5. Desuden ses ingen epidemifrie år.

Epidemierne topper imellem 10 – 45% og pandemierne ved 98% inficerede. Ved denne kontaktrate forekommer der ingen udbrudsfrie år, jævnfør de tre ovenstående diagrammer. Diagram 15 har kontaktrate 10.

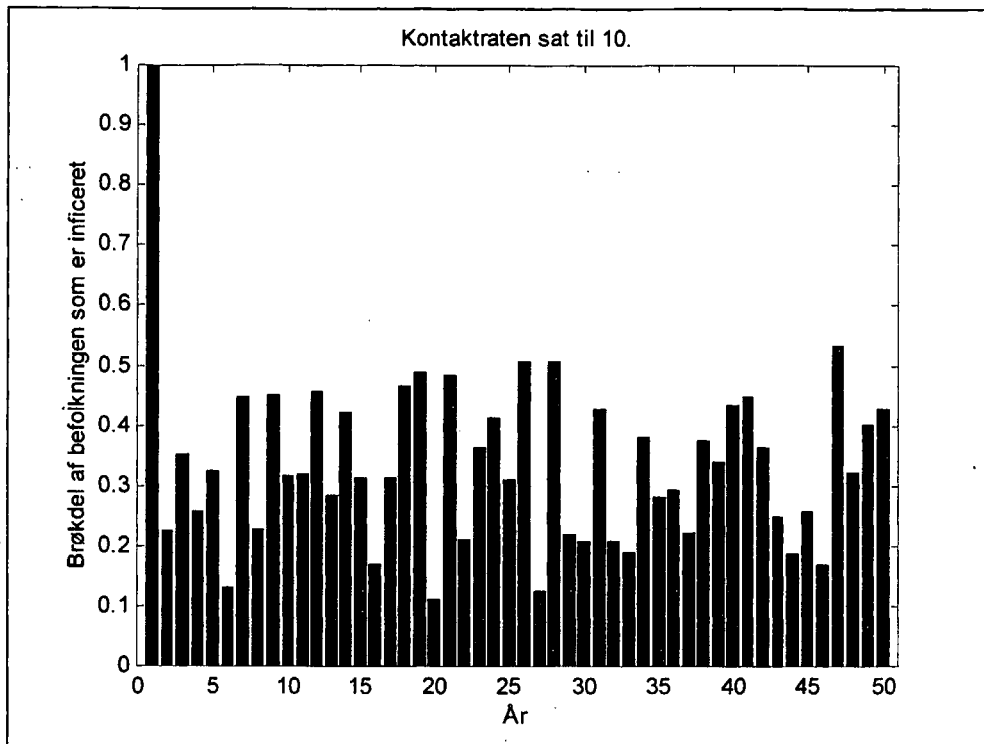


Diagram 15. Her ligger pandemiudbruddene på 100%, og epidemierne svinger mellem 10-54%, ved kontaktraten 10. Igen forekommer der ingen epidemi frie år.

På ovenstående diagram, med kontaktraten 10, ses pandemiudbrud på 100%, hvorimod epidemier ligger på 10-54%. Der forekommer ingen år uden udbrud.

Ved videre modellering, med højere værdier for kontaktraten, ændrer billedet sig ikke synderligt og vi har derfor valgt ikke at inddrage flere diagrammer i vores overvejelser med hensyn til kontaktraten. Forløbet på diagrammerne var præcis de samme, om c blev sat til 10 eller 1000. Dette kan forklares med at kontaktraten sat til 10 eller derover, medfører at alle modtagelige bliver ramt. Dvs. at mængden af modtagelige som er til rådighed hvert år udelukkende styres af spændet i deimmuniseringsraten samt den konstante tilførsel af fødte, som i begge tilfælde er det samme, uanset kontaktraten.

Ved sammenligning af de fem diagrammer kan det slutes at kontaktraten har en stor indflydelse på det kvantitative mønster. Denne giver udslag i højden af toppene både for pandemier og epidemier, differensen mellem epidemitoppene samt antal af udbrudsfrie år.

Epidemierne når en ligevægt hvor udbruddene svinger mellem 10-55% inficerede, hvorimod pandemierne stiger til de er nået det maximale antal inficerede, på 100%.

Jo højere kontaktraten er, jo færre udbrudsfrie år forekommer der, og jo større bliver udbruddene.

Ud fra diagrammerne har vi kunne iagttage at kontaktraten har stor indflydelse på forløbet, især mellem værdierne 1,5-5.

Ved kontaktraten 10 er ligevægten indtruffet og ved at forhøje c yderligere observeres ingen synlig effekt.

De samme variationer observeres hvis v ændres, blot giver det, det omvendte billede. Dvs. at når v formindskes og c holdes konstant, fås det samme billede som når c forøges tilsvarende og v holdes konstant. Dette ses på bilag 5. Det er forholdet mellem c og v der bestemmer det kvantitative billede, så hvis c og v varieres uden at forholdet ændres vil det kvantitative billede altid være ens.

Derfor kan vi ikke umiddelbart, på baggrund af vores biologiske viden, opstille en endegyldig model, idet c influerer for meget på resultaterne. Derfor er vi nødsaget til, at inddrage det kvantitative datasæt fra diagram 1, for at kunne ræsonnere hvilket område c skal ligge.

11.1 Datasættet anvendes

For at kunne sammenholde datasættet fra diagram 1, med vores model, er vi nødt til at omregne værdierne til procent.

På diagram 16 nedenfor, ses de procentvise antal influenzatilfælde, hvor der er taget udgangspunkt i en konstant befolkning på 5,1 millioner. Dette antages på baggrund af tal fra dansk statistik fra 1979- 93, se bilag 6. Da befolkningstallene i perioden 1965-78 var lidt lavere end 5,1 vil datasættet i denne periode være et underestimat af det virkelige forløb.

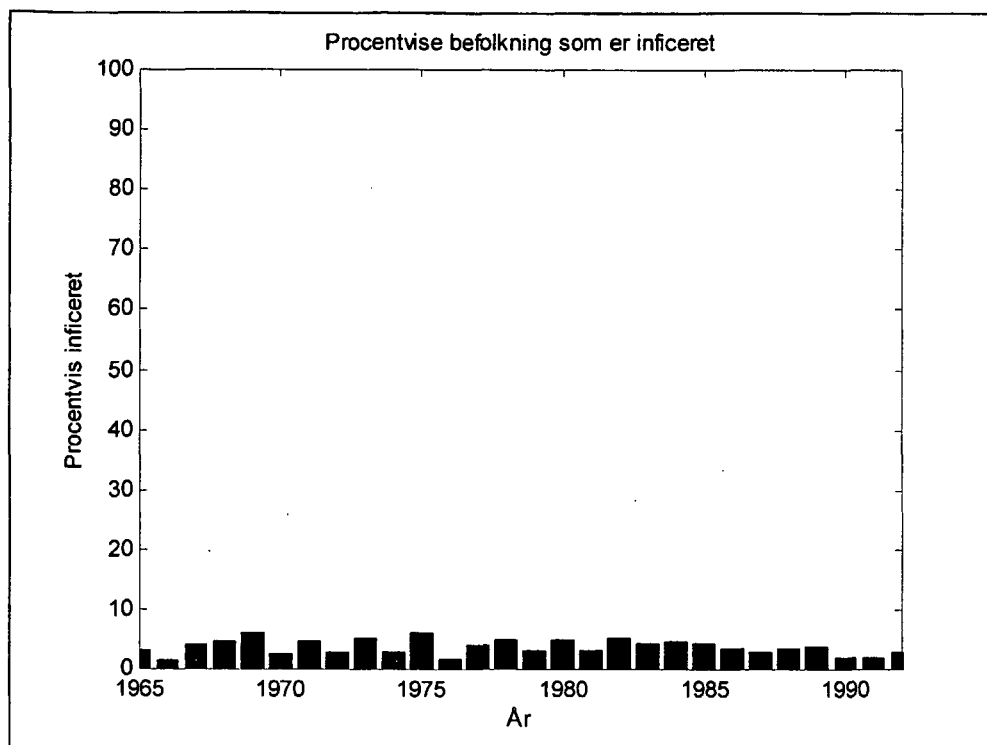


Diagram 16. Det procentvise antal indberettede influenzatilfælde, hvor der tages udgangspunkt i en befolkning på 5,1 millioner.

Da vi i vores model arbejder med den samlede mængde af inficerede under hvert influenza udbrud, kan vi ikke umiddelbart sammenligne dem med disse indberettede tilfælde. Derfor bliver vi nødt til at finde forholdet mellem antal inficerede og antal indberettede. En undersøgelse, udført af danske læger i 1983 har vist at dette forhold, gennemsnitligt ligger på 10,1:1 for influenza A [Bentzen et al. 1988]. Undersøgelsen omfattede ca. 3500 personer som igennem et år skulle holde dagbog over deres sundhedstilstand. De skulle nedskrive evt. symptomer og hvornår de modtog lægehjælp. Ved årets udgang blev resultaterne fra dagbøgerne sammenholdt med tallene for diagnosticerede influenza tilfælde, som lægerne sideløbende havde indrapporteret. Forholdet mellem indberettede og det egentlige antal inficerede blev 1:10,1 og heraf er faktoren udledt. Det vil sige en ud af ti inficerede personer søger lægehjælp og bliver diagnosticeret. Dette forhold benyttes til at producere et mere gyldigt billede af, hvor mange der rammes under en epidemi. På diagram 17, ses resultatet af datasættet.

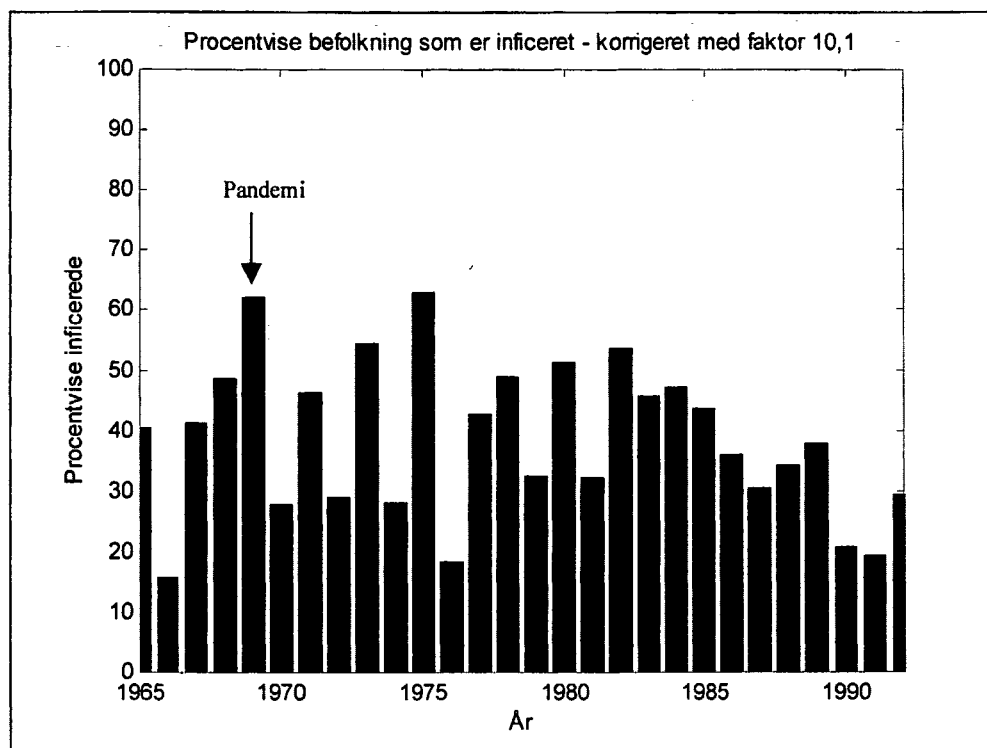


Diagram 17. Datasæt over indberettede tilfælde, hvor der er korrigeret for forholdet mellem indberettede og faktiske tilfælde, med en faktor 10,1.

Ud fra diagram 17 har vi nu et udgangspunkt for sammenligning med vores resultater. Umiddelbart ser man at epidemiudbruddene svinger mellem 15% og helt op til 63% ramte. Tages gennemsnittet af alle epidemierne, med undtagelse af pandemien i 1969/70, fås 37,8% inficerede per epidemiudbrud. Pandemien i 1969/70 ramte 62% af befolkningen, dvs. næsten dobbelt så mange bliver ramt under pandemier, som under en gennemsnitlig epidemi.

Diskussion af datasættet som repræsentativt materiale

Ved korrigeringen af datasættet med faktor 10,1 bliver gyldigheden af selve værdierne diskutabel. Dette giver anledning til tvivl om hvorvidt denne faktor kan anvendes på et hvilket som helst datasæt over influenza. Da der ikke findes en præcis gennemgang af udregningerne i kildematerialet, har det ikke været muligt at vurdere med hvilke forbehold denne faktor kan benyttes. Man kan dog diskutere hvorledes det er acceptabelt at bruge den samme værdi for hele datasættet da forholdet 1:10,1 angiveligt ikke har været gældende hvert år.

En anden fejlkilde til datasættet findes ved lægens diagnosticering. Idet influenza A har mange følgesygdomme, fx lungebetændelse, er det ikke altid muligt at adskille symptomerne fra hinanden. Derved vil nogle eksempelvis blive fejldiagnosticeret, med lungebetændelse i stedet for influenza, eller omvendt, som vil influere på den samlede optælling. Om det egentlige tal ligger højere eller lavere end optællingen, vides ikke.

Desuden er der stor forskel på hvor ondartede de enkelte vira er, hvilket influerer på forholdet mellem indberettede og faktiske influenzatilfælde, idet forholdet under en meget ondartet virus vil være væsentligt mindre.

En anden misvisende faktor ved disse optællinger, er at de medtager samtlige influenza tilfælde, dvs. vi ser ikke kun influenza A i datasættene, men også typerne B og C. Ydermere findes flere undertyper af influenza A, som kan eksistere samtidigt. I forhold til vores model vil niveaue af tilfælde ligge højere end det egentlige, og brede sig over en længere periode. Idet flere influenzastammer kan florere på samme tid, kan et individ altså blive smittet med influenza flere gange på en vinter. Det betyder at datasættet, i forhold til vores model, generelt har for høje værdier.

Ydermere kan man diskutere hvorvidt datasættet viser et reelt billede af pandemiers opstående, idet kun én er repræsenteret, og det derfor er svært at klarlægge generelle mønstre.

En anden overvejelse omkring datasættet, er at vi har fundet flere kilder der har defineret epidemier til at ligge mellem 10-20% [Cox og Subbarao 2000; Hayashida et al. 1985] og pandemier til 40-50% [Dolin 2002]. Idet værdierne for epidemierne, på datasættet generelt ligger meget højere end hvad kilder umiddelbart har defineret, er det spekulativt om hvorvidt brugen af datasættet kan retfærdiggøres. Da vores model kun tager udgangspunkt i én influenzastamme hvert år, vil det derfor ikke være muligt direkte at sammenholde datasættet med vores model. Derfor har vi valgt ikke at anvende værdierne til sammenligning, men kun benytte os af det kvalitative mønster som datasættet udviser.

Estimering af kontaktraten

Ved i stedet at sammenholde vores model med de procentvise angivelser på epidemier, 10-20%, og pandemier, 40-50%, stemmer diagram 12, hvor c er 1,7, bedst overens. Her ses netop de spænd over epidemier og pandemier som ønskes, dog ligger epidemierne en anelse for lavt. Vi kan samlet konkludere at kontaktraten c , i sammenspil med de andre rater, ligger omkring 1,7. Forholdet mellem c og v , også kaldet reproduktionsraten, bliver herefter:

$$1,7 / 1,3 = 1,3$$

- hvilket svarer til, at en smittet inficerer i gennemsnit næsten halvanden person, før personen selv bliver immun.

12 Resultater

Efter estimeringen af kontaktraten, er alle parametre nu fastlagt. De implementeres i MatLab og fire resultater ses på diagram 18. En analyse af modellens resultater kan herefter påbegyndes.

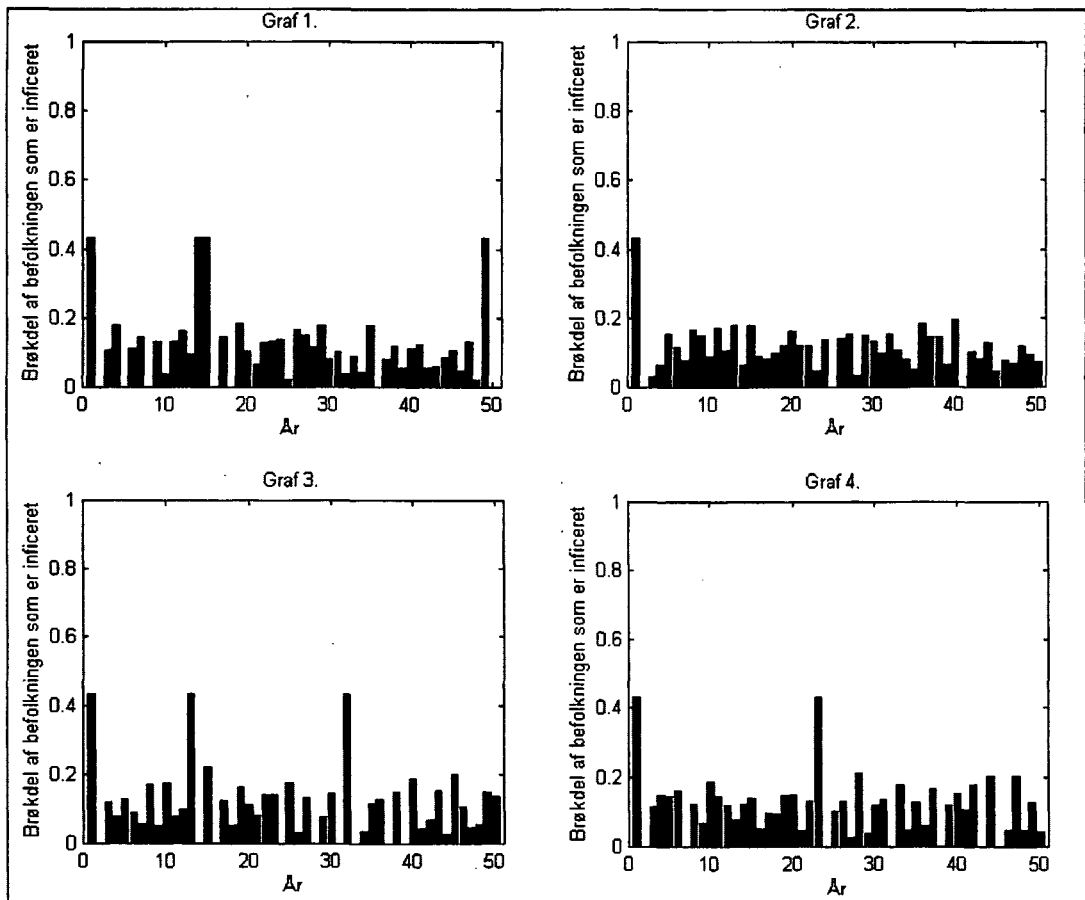


Diagram 18. Fire tilfældige udskrivninger af vores model. Kontaktraten er sat til 1,7.

Det overordnede forløb er omtrent det samme på alle udskrivningerne. Det mest iøjefaldende ved disse, er dog pandemiene, som varierer i antal fra 1 til 4, samt at der er opstået to i træk på første udskrivning. Det er dog uundgåeligt, for en model som vores, hvor pandemiernes udbrud udelukkende baseres på tilfældighed. Dette kan føre til en diskussion af, i hvilken udstrækning man kan påføre pandemier med en stokastisk variabel. Endvidere ser man konsekvent at efter en pandemi, følger et år helt uden nogen inficerede, og at alle pandemiene rammer præcis 43% af befolkningen. Medvidere ses en svag stigende tendens ved de første epidemier efter en pandemi.

Ser man på epidemierne, er de overordnede udsving begrænset til mellem 5 og 20%, på nær nogle enkelte udbrud. Grundet den stokastiske deimmuniseringsrate, følger epidemierne tydeligvis ikke noget fast mønster. Ydermere forekommer der år, ind mellem epidemierne, hvor der ingen inficerede har været.

Fænomenerne antigenetisk drift og skift, opstår begge fuldstændigt tilfældigt på baggrund af mutationer. Derved kan det retfærdiggøres at anvende stokastiske variable, til at beskrive dette. Det betyder dog at det ikke er muligt at få to identiske udskrifter af modellen. Derfor skal modellen køres adskillige gange og analyseres før et generelt billede fremkommer.

12.1 Analyse

I den første del af analysen vil vi se på epidemiernes størrelser, og hvorledes de fordeler sig. Herefter vil vi undersøge hvorledes introduktionen af pandemier påvirker de efterfølgende epidemier. Inddeling af epidemierne på 10 tilfældige diagrammer, udskrevet på bilag 7, ses i tabel 3.

Diagram	14.1 Pandemier	Ingen epidemi	0 – 5%	5 – 10%	10 – 15%	15 – 20%	20 – 25%
1	5	8	4	14	11	7	1
2	3	9	7	9	14	6	1
3	4	6	7	11	15	5	2
4	1	3	5	16	15	10	0
5	1	7	5	17	8	11	1
6	3	8	7	9	15	6	1
7	3	9	5	12	12	7	1
8	1	7	8	9	15	7	3
9	3	6	6	18	7	10	0
10	1	10	6	6	15	11	1
Total	25	73	60	121	127	80	11
Gen.snit	2,5	7,3	6,0	12,1	12,7	8,0	1,1

Tabel 3. Fordelingen af epidemier, udfra 10 diagrammer, efter hvor mange procent af befolkningen der blev ramt. Desuden er det totale antal epidemier, samt gennemsnittet af dem, under hver fordeling blevet opført.

Influenza- en tekst om modellering af influenza A

Ud fra tabellen ser man at epidemierne hovedsageligt ligger i intervallerne mellem 5 til 15% ramte. Endvidere ses det, at sandsynligheden for at en epidemi rammer 5 – 10% er omtrent lige så stor, som at en epidemi rammer 10 – 15%. I intervallet fra 5 – 15% er der i alt 248 epidemier, hvorimod der i intervallerne både over og under dette, kun er 151. Dette svarer til at lidt under 2/3 af alle epidemier ligger indenfor intervallet 5 – 15% ramte. En gennemsnitlig epidemi vil altså højst sandsynlig ramme mellem 5 og 15% af befolkningen.

Det næste punkt i analysen, er forløbet af epidemier efter en pandemi. I tabel 4 er størrelsen på de tre efterfølgende epidemier efter en pandemi indtegnet.

Pandemi	14.2 Epidemi nr. 1	Epidemi nr. 2	Epidemi nr. 3
1	0 – 5%	10 – 15%	10 – 15%
2	Ingen epidemi	15 – 20%	10 – 15%
3	Ingen epidemi	Ingen epidemi	5 – 10%
4	Ingen epidemi	15 – 20%	5 – 10%
5	0 – 5%	10 – 15%	5 – 10%
6	Ingen epidemi	10 – 15%	5 – 10%
7	Ingen epidemi	20 – 25%	Ingen epidemi
8	Ingen epidemi	0 – 5%	10 – 15%
9	Ingen epidemi	5 – 10%	10 – 15%
10	Ingen epidemi	0 – 5%	15 – 20%
11	Ingen epidemi	10 – 15%	15 – 20%
12	Ingen epidemi	10 – 15%	10 – 15%
13	Ingen epidemi	0 – 5%	5 – 10%
14	Ingen epidemi	5 – 10%	5 – 10%
15	Ingen epidemi	5 – 10%	0 – 5%
16	Ingen epidemi	0 – 5%	15 – 20%
17	Ingen epidemi	0 – 5%	10 – 15%
18	0 – 5%	10 – 15%	5 – 10%
19	Ingen epidemi	Ingen epidemi	5 – 10%
20	Ingen epidemi	15 – 20%	Ingen epidemi

21	Ingen epidemi	10 – 15%	5 – 10%
22	Ingen epidemi	10 – 15%	10 – 15%
23	Ingen epidemi	Ingen epidemi	10 – 15%
24	Ingen epidemi	15 – 20%	5 – 10%
25	Ingen epidemi	Ingen epidemi	15 – 20%

Tabel 4. Viser størrelsen på de tre efterfølgende epidemier umiddelbart efter en pandemi. På de 10 diagrammer er der i alt 25 pandemier.

Forløbet af epidemierne efter en pandemi, er i vores model karakteriseret ved at der 1. år efter et pandemiudbrud, meget sjældent opstår en epidemi, og hvis der endelig skulle opstå en, er den meget lille. Størrelsen på det næste epidemiudbrud er meget varierende, hvor ca. 1/3 rammer 10 – 15%. Resten af epidemierne fordeler sig nogenlunde ligeligt over de resterende fire intervaller. Ved 3. udbrud er epidemierne knap så spredt som i 2., og umiddelbart ligner fordelingen den "gennemsnitlige", ifølge tabel 3, med omkring 2/3 af epidemierne liggende indenfor intervallet 5 – 15%.

12.2 Opsummering

På 10 udskrifter af modellen var der, udover den første pandemien, i gennemsnit 1,5 pandemier på de resterende 49 år, hvilket var forventet da vi har sat den stokastiske pandemi parameter til 1/40 pandemi per år, hvilket kan fortolkes som 1 pandemi per 40. Efter et pandemiudbrud følger som regel et år uden epidemi, efterfulgt af et år med en middelhøj epidemi på 10 – 15% ramte. Det tredje år, efter pandemiudbruddet, er overordnet helt uafhængig af pandemien, og fordelingen ligner den for epidemier, der opstår i perioder helt uden pandemier.

13 Diskussion

13.1 Den biologiske tese

Vi har udfra vores biologiske tese, fastsat at vores model burde reproducere stigende antal inficerede efter en pandemi bliver introduceret, og ydermere vise naturlige variationer epidemierne imellem.

Vores model reproducerer konsekvent de naturlige variationer i epidemitoppene, som vi ønskede at fremstille. Med hensyn til epidemier efterfølgende en pandemi, er de i nogen grad afspejlet i vores model, idet det efterfølgende år har det mindste udbrud. Dette er dog diskutabelt idet der i de fleste tilfælde slet ikke opstår nogen udbrud. Den gradvise stigning i antallet af inficerede er ikke optimal i vores model, men alligevel ser man først en lille, med en efterfølgende større.

Vores model kan altså reproducere de varierende toppe, men kun i ringe grad den efterfølgende stigning efter en pandemi.

13.2 Realismen

Vi har udfra biologien antaget at introduktionen af en pandemi, vil bevirke at alle individer er modtagelige, idet ingen krydsimmunitet er tilstede. Derfor vil pandemierne i modellen ramme det samme antal mennesker hver gang de forekommer, nemlig 43%, hvilket ikke er i overensstemmelse med virkeligheden. Undersøgelser har vist, at pandemier rammer varierende antal individer, fra gang til gang, på grund af de utallige faktorer som påvirker smittespredningen. Dette er et aspekt af virkeligheden, hvor vores model er forsimplet, idet pandemierne udelukkende styres udfra en bestemt mængde af modtagelige, og ikke omgivende faktorer.

Modellen udviser et inficeringsfrit år efter næsten alle pandemier, hvilket til dels er realistisk idet man må forvente at der året efter en pandemi, vil komme et år med ganske få inficerede. Det er dog kritisabelt at der i de fleste tilfælde overhovedet ikke er nogen inficerede.

Mellem epidemier forekommer inficeringsfrie år, hvilket ikke er særlig realistisk da influenza florerer hvert år.

Vi definerer epidemier udfra at mindst 10% af befolkningen er blevet ramt, hvorimod der i modellen ikke skelnes mellem epidemier og mindre influenza udbrud. Det er derfor realistisk at der forekommer år uden epidemier, hvorimod år uden inficerede, er urealistisk. Udfra vores model svinger udbruddene overordnet mellem 5 – 15% inficerede, dvs. der forekommer år uden egentlige epidemier, hvor mængden af inficerede ligger under 10 %.

I henhold til virkeligheden, burde epidemierne i Danmark altså svinge imellem 10–20%, og kun opstå hvert 1 til 3 år. Udfra tabel 3, ses det at forekomsten af egentlige epidemiudbrud, over 10%, i gennemsnit ligger på omkring 22 per 50 år, hvilket stemmer fint overens med litteraturen.

De to stokastiske elementer i modellen, er et diskutabelt aspekt af vores model, idet inddragelsen af tilfældighed medvirker til at modellen kun kan opfattes som hypotetisk. Det har dog vist sig, at hvis man kun ser på en enkelt kørsel af modellen, giver dette ikke det fulde billede af det stokastiske element som giver ophav til pandemier. Epidemiernes mønster derimod, varierer ikke betydeligt imellem kørslerne.

Da både skift og drift styres af tilfældigheder, vil det være oplagt at benytte stokastiske elementer, i modeller som beskriver disse fænomener. Usikkerhederne, ved brugen af stokastiske parametre, består derfor kun i udregningen og implementeringen af spændet de rækker over.

Med hensyn til det kvalitative mønster, kan vi ud fra datasættet se, at vores model producerer de varierende toppe. Året efter pandemien, på datasættet, ses et halvt så stort antal inficerede. Det ser vi dog ikke på vores resultater. Dette skyldes formentlig at datasættet indeholder allerede beskrevne faktorer, som vores model ikke tager højde for, og som derfor ikke kan forventes i resultaterne. Overordnet kan man ud fra datasættet konkludere at epidemiene ikke følger et bestemt mønster eller udviser nogle tendenser, fx perioder hvor epidemiene kun stiger eller falder. Dette gør vores model heller ikke, hvilket betyder at det kvalitative mønster, man kan se på datasættet, må siges at gengives tilfredsstillende i vores models resultater.

14 Konklusion

For at svare på vores problemformulering;

"Hvordan kan antigenetisk drift og skift i influenza A vira, ud fra biologisk viden, repræsenteres i en Kermack-McKendrick model, og i hvilken grad kan en sådan model reproducere det kvalitative mønster i forekomsten af epidemier og pandemier, der ses over en årrække? "

- kan vi konkludere, at det er lykkedes at opstille en model, som med visse forbehold, kan gengive forekomsten af antigenetisk drift og skift, ud fra en udbygget Kermack-McKendrick-model. Det har dog ikke været muligt at bestemme kontaktraten og deimmuniseringsraten, udelukkede ud fra biologiske viden, idet kompleksiteten af raterne ikke muliggør en endegyldig værdi.

Med data-baseret estimerer for kontaktraten og deimmuniseringsraten, har vi dog været i nogen grad stand til at reproducere det kvantitative mønster i forekomsten af epidemier og pandemier.

15 Perspektivering.

Vi har i dette projekt opstillet en model som kan reproducere et forløb, der minder om hvad der ses i virkeligheden. Modellen kan ikke anvendes til at forudsige bestemte mønstre, men kun give en idé om sammenspillet af de faktorer, modellen dækker over. Vi har i vores udbygning af modellen vist en sammenhæng mellem ændringer i virusen og mængden af inficerede, samt kontaktratens indflydelse på forløbet af en epidemi. Modellen indeholder derimod ikke en separat faktor som fx beskriver vaccinationers, aldersinddelings eller varierende smittestatus indvirkning, og derved kan vi ikke bestemme disses indflydelse på forløbet.

Ved en videreudbygning af modellen, kunne vacciner dog inkorporeres ved et flow direkte fra S til R, modtagelig til immun. Herved skulle der ændres på deimmuniseringsraten, eller på anden måde kompensere for at vaccinerede i virkeligheden kun opholder sig ét år i R-kompartimentet. Dette skyldes vaccineres kortsættende effekt, én sæson, idet de ikke giver den samme immunitet, som en rigtig infektion gør [pers. kom. Hartvig].

En aldersinddelt model, hvor kontaktraten varierer imellem de forskellige grupper, vil naturligt give et mere realistisk billede af epidemiens udbredelse, og vil kunne implementeres ved at have flere kompartments.

Ved at indføre et ekstra kompartiment med syge, der ikke smitter, ville den varierende smittestatus kunne implementeres.

Mange andre faktorer kunne medtages i modellen, og ville derved kunne isoleres, således at sammenhængen mellem denne og selve forløbet kan synliggøres. Grunden til at vi ikke valgte at medtage så mange faktorer i modellen, skyldes at vi kun ønskede at fokusere på drift/skift, og en medtagelse af mange faktorer, synes at øge usikkerheden omkring modellens realisme [Brauer og Castillo-Chávez 2001].

Modellen er opstillet til at vise et fiktivt/hypotetisk forløb i Danmark, men kunne i princippet også beskrive andre lande med samme vejrforhold. Hvis modellen derimod skulle anvendes til at beskrive influenza i troperne, ville det blot kræve en halvering af fødsels- og dødsraten, selvfølgelig bestemt ud fra det pågældende land, samt en ny beregning og halvering af deimmuniseringsraten, idet troperne rammes to gange årligt af influenzaudbrud. Dette beror på en forudsætning af at mutationerne i HA sker ligeligt fordelt over hele året, og derved vil kun halvdelen have forekommet på et halvt år. Samtidig kræves en revurdering af virusens smitsomhed, idet det varmere klima sætter barskere vilkår for virusen. Ydermere antages det at der fødes og dør lige mange i de to halvår, hvor influenza flourer. I en sådan model vil den estimerede kontaktrate sandsynligvis være forskellig fra den vi har fundet, idet befolkningsmønstret varierer i forhold til kulturen og klimaet, og derved ikke er identisk med det i Danmark.

16 Litteraturliste

Artikler

- Bentzen, N., Christiansen, T. og Pedersen, K.M. 1988. Den danske helbredsundersøgelse 1982-1983. *Ugeskr. Læger*. 150/10: 582-585.
- Bro-Jørgensen, K. og Christensen, M. 1998. Fugleinfluenza i Hong Kong. *Zoonose-Nyt*. 1.
- Cox, N.J. og Subbarao, K. 2000. Global Epidemiology of Influenza: Past and Present. *Annu. Rev. Med.* 51: 407-421.
- Glück, R. 1997. Influenza immunization. *Biologicals* (25): 221-225.
- Hayashida, H., Toh, H., Kikuna, R. og Miyata, T. 1985. Evolution of influenza virus genes. *Mol. Biol. Evol.* 2(4): 289-303.
- Longini, I.M., Ackerman, E. og Elverback, L.R. 1978. An Optimization Model for Influenza A Epidemics. *Mathematical Biosciences* 38. 141-157.
- Nakajima, S., Nobusawa, E. og Nakajima, K. 2000. Variation in Response among Individuals to Antigenic Sites on the HA Protein of Human Influenza Virus May Be Responsible for the Emergence of Drift Strains in the Human Population. *Virology* 274: 220-231.
- Palese, P. og Garcia-Sastre, A. 1997. *Encyclopedia of virology* (vol. 2). Influenza viruses: Molecular biology. Academic press inc. San Diego, California, USA.
- Simonsen, L., Clarke, M.J., Schonberger, L.B., Arden, N.H., Cox, N.J. og Fukuda, K. 1998. Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *The Journal of Infectious Diseases*. 178:53-60.
- Treanor, J. 1999. Viral infections of the respiratory tract: *Influenza A and B viruses*. vol. 127. (6): 105-121.

Webster, R.G. 1997. *Encyclopedia of virology* (vol. 2). Influenza viruses: General features. Academic press inc. San Diego, California, USA.

Yewdell, J., Bennink, J. og Laver, W. 1997. *Encyclopedia of virology* (vol. 2). Influenza viruses: Structure of antigens. Academic press inc. San Diego, California, USA.

Zambon, M. 1999. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *Jour. Anti. Chem.* 44, topic b, 3-9.

Bøger

Brauer, F. og Castillo-Chávez, C. 2001. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer. New York.

Campbell, N.A., Reece, J.B. og Mitchell, J.B. 1999. *Biology* (5. udgave). Jim green. USA.

Daley, D.J. og Gani, J. 1999. *Epidemic modelling*. Cambridge University Press.

Diekmann, O. og Heesterbeek, J.A.P. 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases; Model Building, Analysis and Interpretation*. John Wiley & son, LTD. New York.

Dimmock, N.J. og Primrose, S.B. 1994. *Introduction to Modern Virology*. (4. udgave). Blackwell Science. Oxford.

Dolin, R. 2002. *Harrisons Principles of Internal Medicine* (15. udgave). Kap.190. The McGraw-Hill Compagnies.

Hayden, F. og Palese, P. 1997. *Clinical virology* (39): 911 – 942. Edinburgh Churchill Livingstone.

Wang, F. og Kieff, E. 2002. *Harrisons Principles of Internal Medicine* (15. udgave). Kap.180. The McGraw-Hill Compagnies.

Noter

Andreasen, V. 1995. *Matematisk infektionsepidemiologi*. RUC. IMFUFA.

Blomhøj, M., Kjeldsen, T. og Ottesen, J. 2000. *Base note 2*. Natbas RUC. IMFUFA.

RUC-rapporter

Hedberg, L., Lundby, A., Mandsberg, L., Safdar, N. og Schou, S. 2000. Evolution af influenza A. Naturvidenskabelig basisuddannelse, Roskilde Universitetscenter, Hus 14.2.

Johansen, B., Littrup, C., Stenalt, E., Foghsgaard, L., Lund, N., von Lillienksjod, S., Løvholdt, C. og Nielsen, U. 1990. *Matematisk modellering og influenza epidemier*. Naturvidenskabelig basisuddannelse, Roskilde Universitetscenter.

Internetsider

Danmarks statistik

www.dst.dk

Siden besøgt d. 02.03.02.

EpiNyt A

Uge 40, 1998

www.ssi.dk

Siden besøgt d. 23.05.02

EpiNyt B

Uge 39, 1996

www.ssi.dk

Siden besøgt d. 23.05.02

Surveillance of influenza in Europe from October 1999 to February 2000 på

<http://www.ceses.org/eurosurveillance/v5n6/En45-221.htm>

Siden besøgt d. 10.03.02.

Sundhed

<http://www.sundhed.dk/servlet/leksikonfactsheet?id=79>

Siden besøgt d.17.05.02

Eksterne personer

Lone Simonsen, PhD

Staff Epidemiologist

National Institute of Allergy and Infectious Diseases

National Institutes of Health/NIH

USA

Henrik Wachmann

Veterinærstatistiker

Danske Slagterier

Axelborg, Danmark

Agnete Hartvig

Sygeplejerske

Statens Serum Institut, Danmark

Indberettede influenza tilfælde, per måned i perioden 1965 - 79.

År\Md	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
1965	9103	14388	78980	49697	14336	5923	3038	3619	5965	6465	7547	10741
1966	11988	12833	53489	69684	13586	4961	2669	4493	5982	6342	10281	8781
1967	10619	9194	7664	5631	5007	3754	3455	5453	7246	8764	13584	56332
1968	58560	16412	11639	11535	10645	4996	4615	6220	9369	11721	13247	16685
1969	25087	39420	63581	39832	12098	4503	3175	3836	5968	7731	7854	158082
1970	92392	14367	7026	6332	3961	3154	3159	4203	6323	6448	7495	9771
1971	12426	27773	41203	13047	4661	4026	3010	4362	8573	7752	12134	39100
1972	80250	50733	14157	4986	4549	4976	4012	8034	8203	9004	13423	15358
1973	30888	24789	16209	7621	5827	3800	3175	5341	6681	8764	9174	8972
1974	15204	35711	134032	34273	9041	4551	3312	4499	9140	10256	10311	10274
1975	15112	18503	22008	21780	11285	6303	4148	5320	7956	10843	10752	10059
1976	11016	107594	113203	26875	6765	4421	3303	4221	7189	8180	9891	11362
1977	10664	9675	9917	7620	5816	5220	3763	5596	7461	7619	12506	13962
1978	17016	37735	74915	17293	13016	5461	3522	6265	7125	8793	12465	12421
1979	16489	53102	93053	20745	8376	4426	3546	5609	7225	10804	13799	12447

Den totale mængde inficerede per år i perioden 1965/66 – 1992/93.

År	Antal inficeret
1965/66	203916
1966/67	79417
1967/68	208621
1968/69	246378
1969/70	313878
1970/71	140535
1971/72	234582
1972/73	147168
1973/74	274921
1974/75	142783
1975/76	318952
1976/77	93058
1977/78	216343
1978/79	246781
1979/80	164608
1980/81	259031
1981/82	162646
1982/83	270819
1983/84	231240
1984/85	238370
1985/86	220080
1986/87	181946
1987/88	154488
1988/89	172646
1989/90	191137
1990/91	104484
1991/92	97243
1992/93	147816

Idet influenza A florerer over vintermånederne, tager i ikke udgangspunkt i kalenderåret, men derimod perioder fra juni til juli næste år, eller uge 28 til 27 næste år. Det betyder at tallene fra jan – juli 1965, og tallene fra uge 28 – 53 i 1993 bliver derfor ikke brugt.

Den totale mængde inficerede i fx 1965/66 bliver derfor summen af månederne juli til dec 1965 og jan til juli 1966. Det samme gælder 1979/80 som er summen af månederne juli til dec 1979 samt uge 1 – 27 i 1980.

Filnavn: sirs.m

```
function xdot = SIRS(t,x);

%Parametre: (fiktive)
f = 0.012;
d = f;
c = 3;
v = 1;
N = 1;
e = 0.11;

xdot = zeros(3,1);
%S':
xdot(1) = f*N - x(1)*c*(x(2)/N) - d*x(1) + e*x(3);
%I':
xdot(2) = x(1)*c*(x(2)/N) - v*x(2) - d*x(2);
%R':
xdot(3) = v*x(2) - d*x(3) - e*x(3);
```

I commando-vinduet skrives:

```
[t,x]=ode45('sirs',[0,150],[0.95,0.05,0]);
plot(t,x);
```

Filnavn: sir.m

```
function xdot = sir(t,x);
c =      % kontaktraten
v =      % helbredelsesraten
N = 1; % den samlede befolkning
xdot = zeros(3,1);
xdot(1) = -(x(1)*c*(x(2)/N))
xdot(2) = x(1)*c*(x(2)/N) - v*x(2)
xdot(3) = v*x(2)
```

Filnavn: Model.m

```
% Faste parameter:
c =      % kontaktraten
v =      % helbredelsesraten
f =      % fødselsraten
d = f;
N = 1;
S = 0.9999;
R = 0;
T = 1;
tv = 1; % tærskelværdien
IO = 0.0001; % antallet af individer som starter epidemierne hvert år
aar = 51; % antallet af år modellen skal køres (antal ture gennem løkken)
tslut=200;
Itotal = zeros(1,aar); % tabel med plads til antallet af syge pr. epidemi
Tspand = [1:tslut]; % en tabel med et tidsinterval på 1 - Tslut
tidaar=[1:51];

% Løkke:
while T < aar
    if ((c*S)/(N*(v*d))) > tv
        [t,x]=ode45('sir',Tspand,[S,IO,R]); % køre en epidemi (S-I-R)
        Itotal(T) = x(tslut,3) - R; % antallet af individer som blev syge
            under epidemien
        S = x(tslut,1); % laver slutværdierne om til nye begyndelsesværdier
        R = x(tslut,3); % ditto
    else
        Itotal(T) = 0; % ingen epidemi = ingen syge (dette år)
    end

    % Opdatering
    S = S + f*(N - S) + ((rand(1)/3)+(1/6))*R; % deimmuniseringsraten er
        fra 1/6 til 1/2.

    R = N - S;
    T = T + 1;
    p = rand(1); % pandemier indføres
    if p < 0.025 % sandsynlighed for pandemi (en hver 40. år)
        S = N;
        R = 0;
    end
end

% Løkke slut
figure
bar(Itotal) % plotter værdierne fra år 0 til 50
```

I commando-vinduet skrives:

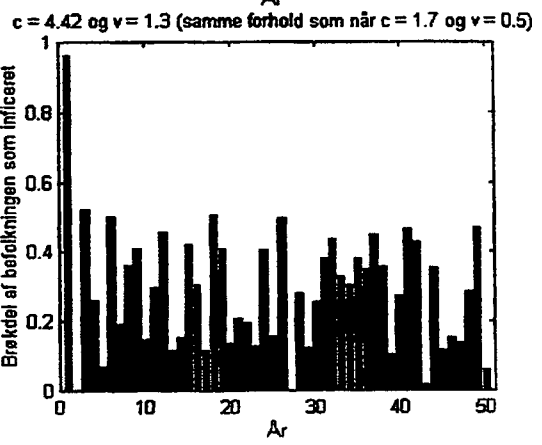
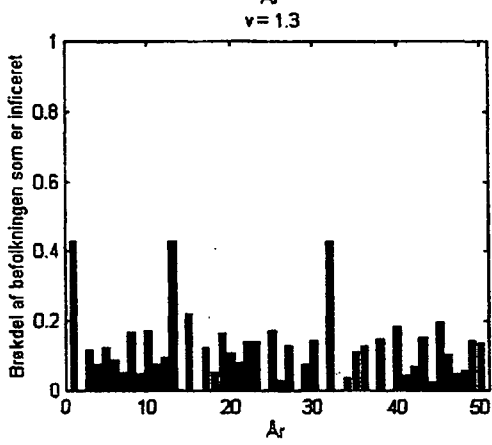
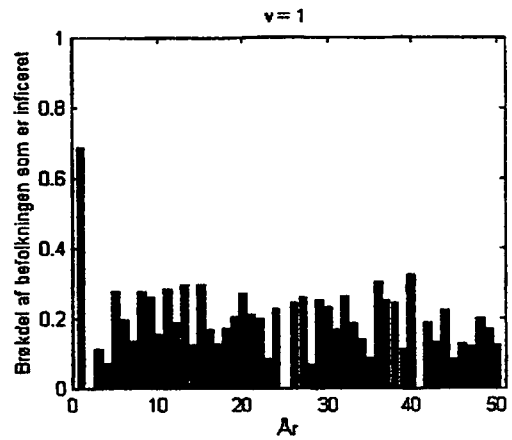
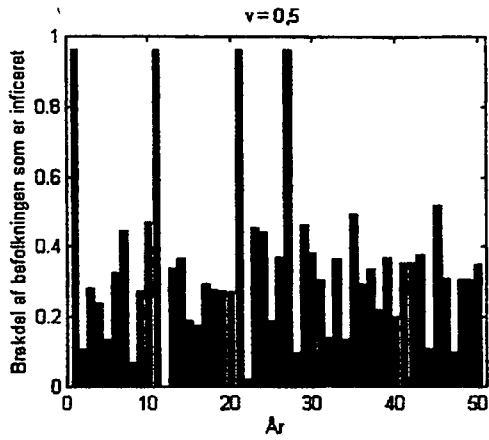
model

Aminosyreændringer

A/Kamata/14/91	1: QKLPNDNSTATLCLGHAVPNGTLVKITITNDQIEVTNATELVQSSSTGRICDSPHRILD	60
A/Chiba/54/92	1:	60
A/Aichi/4/93	1:	60
A/Aichi/2/94	1:	60
A/Kamata/14/91	61: GKNC TLIDALLGDFHCDGFQNKENDLFFVERSKAYNCYPYDVPDYASLSLVASSGTLFF	120
A/Chiba/54/92	61:	120
A/Aichi/4/93	61:	120
A/Aichi/2/94	61:	120
A/Kamata/91	121: INEDFNWTVGAQSGDSYACKRGSVKSPFRLNWLHESSEKYPALNVTMPNCKFDKLYIW	180
A/Chiba/54/92	121: T.....E.....D.....	180
A/Aichi/4/93	121:D.G.....N.....KL.....	180
A/Aichi/2/94	121:D.K.....R.....N.....KL.....	180
A/Kamata/14/91	181: GVHHPSTDREQTSLYVRASGRVTVSTRSQQTVIPNIGSRPWRGLSSRSISYWTIVKPG	240
A/Chiba/54/92	181:	240
A/Aichi/4/93	181:SD.....P.....	240
A/Aichi/2/94	181:SD.....K.F.....Q.....	240
A/Kamata/14/91	241: DILLINSTGNLIAPRGYFKIRTKGSSIMRSDAPIGTCSSSECITPNGSIPNDKPFQNVNRI	300
A/Chiba/54/92	241:	300
A/Aichi/4/93	241:N.....N.....	300
A/Aichi/2/94	241:QN.....N.....	300
A/Kamata/14/91	301: TYGACPRYKQNTLKLATGHRNVEKQTR	329
A/Chiba/54/92	301:	329
A/Aichi/4/93	301:	329
A/Aichi/2/94	301:	329

IALT 3 12 7

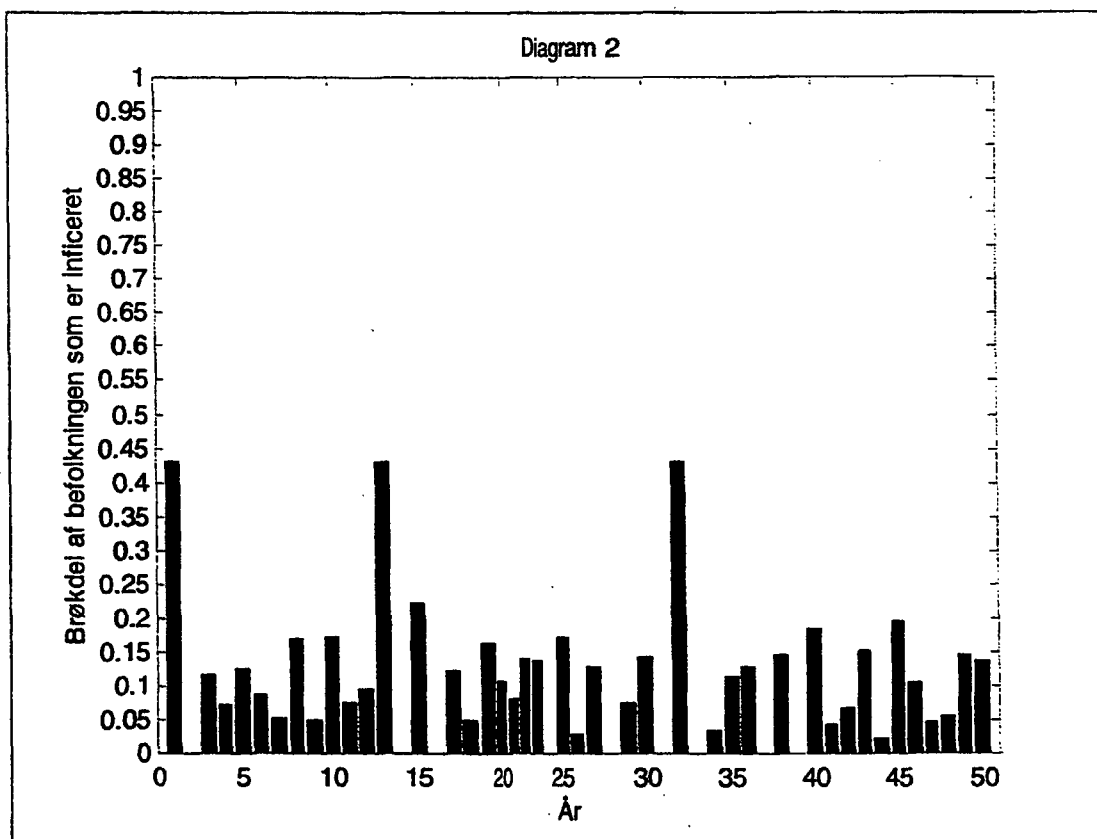
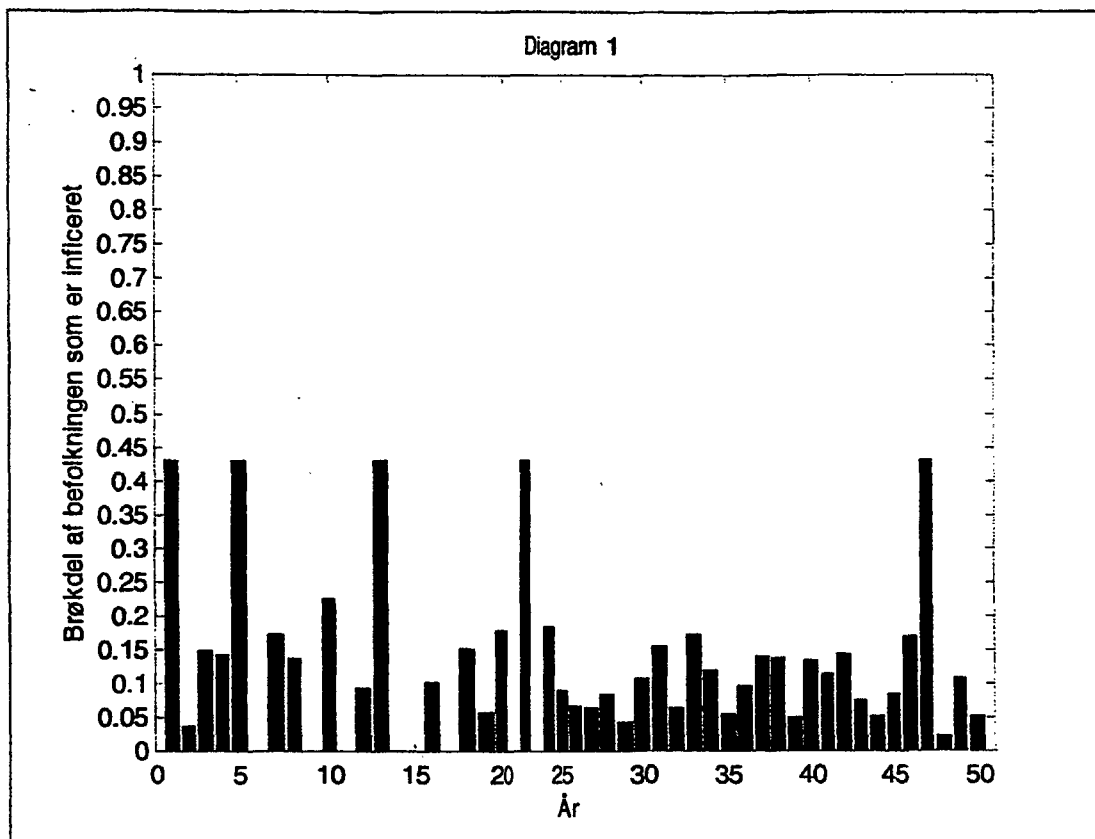
FIG. 5. Amino acid changes in the HA1 polypeptide of H3N2 viruses isolated during 1991 to 1994. Accession numbers in the DDBJ, EMBL and GenBank nucleotide sequence databases are AB043705 to AB043708.

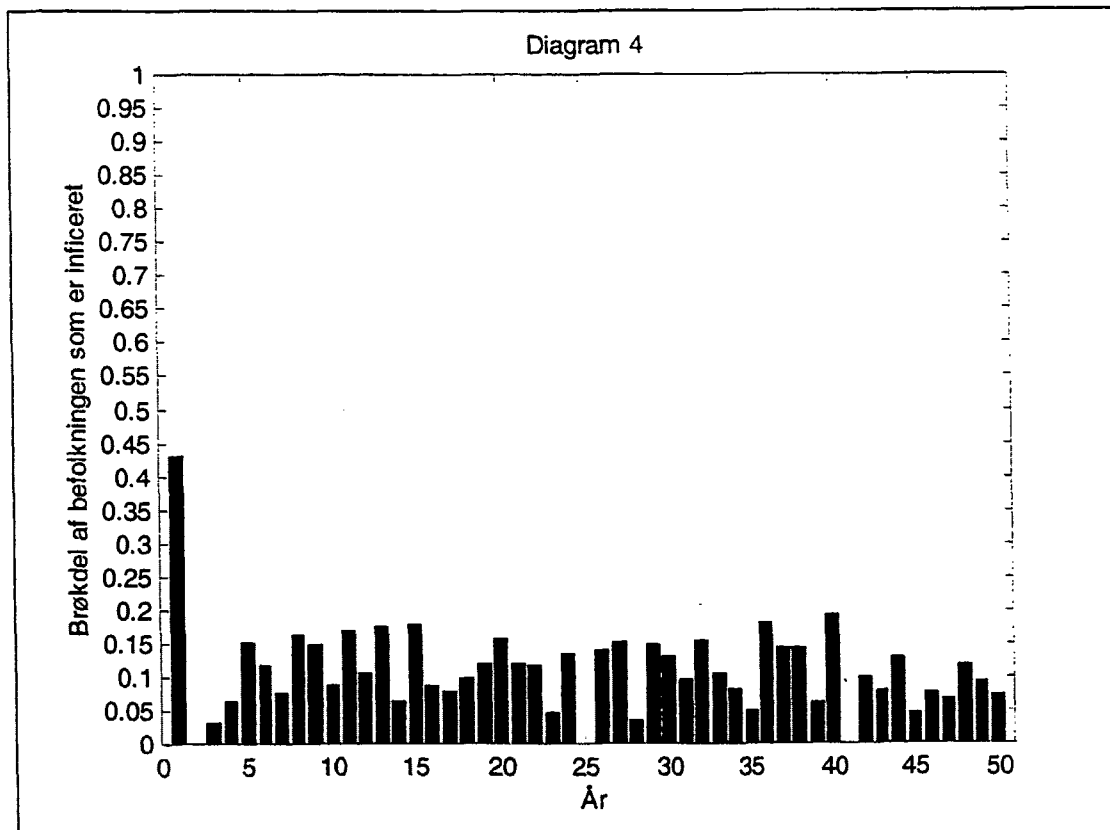
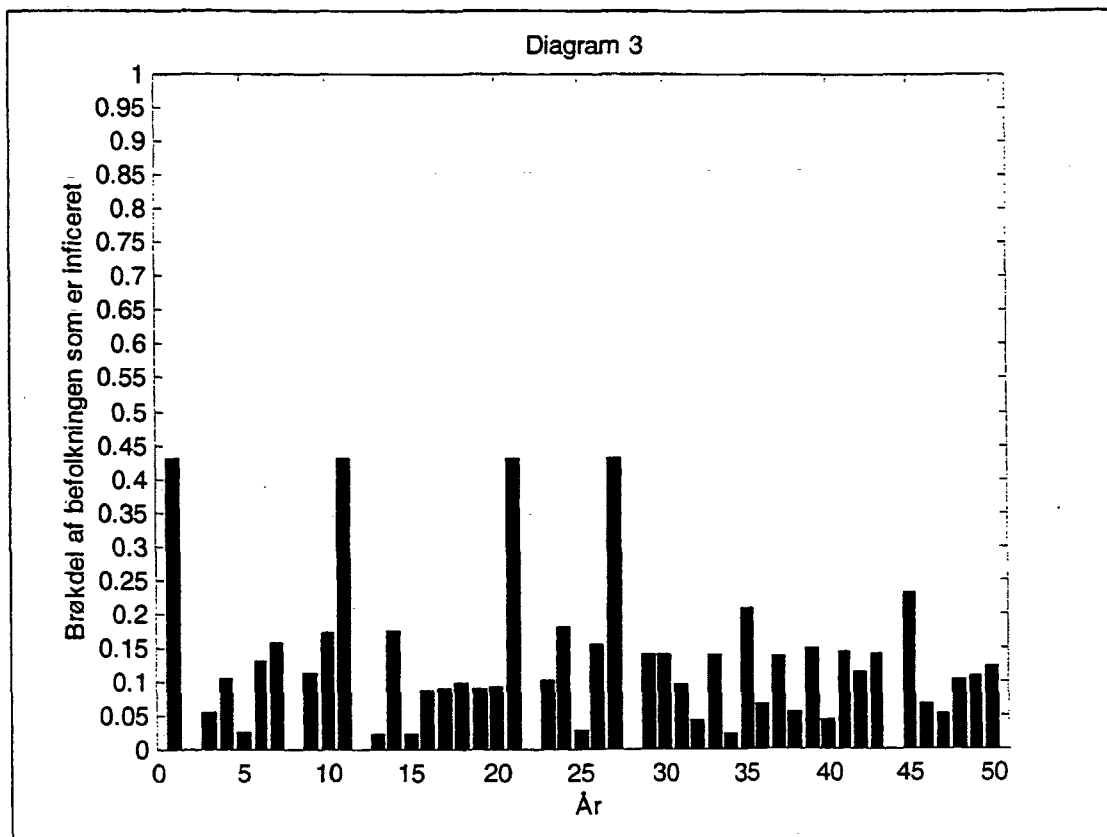


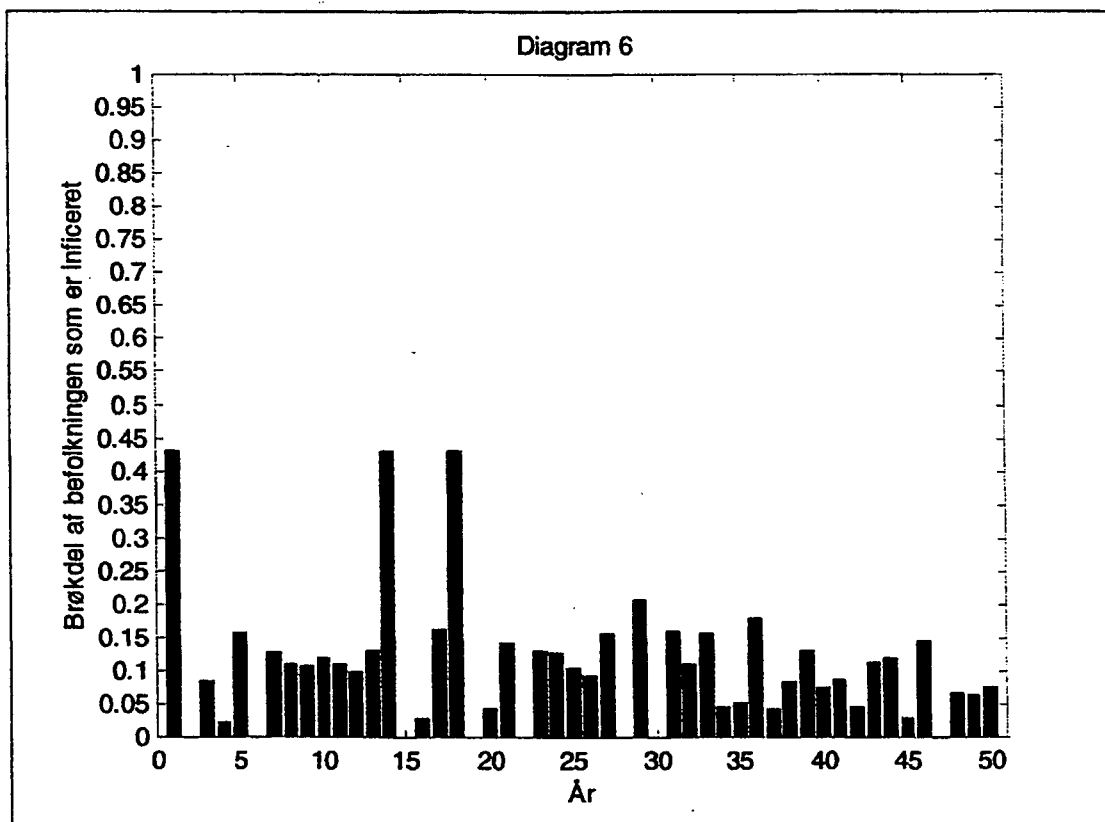
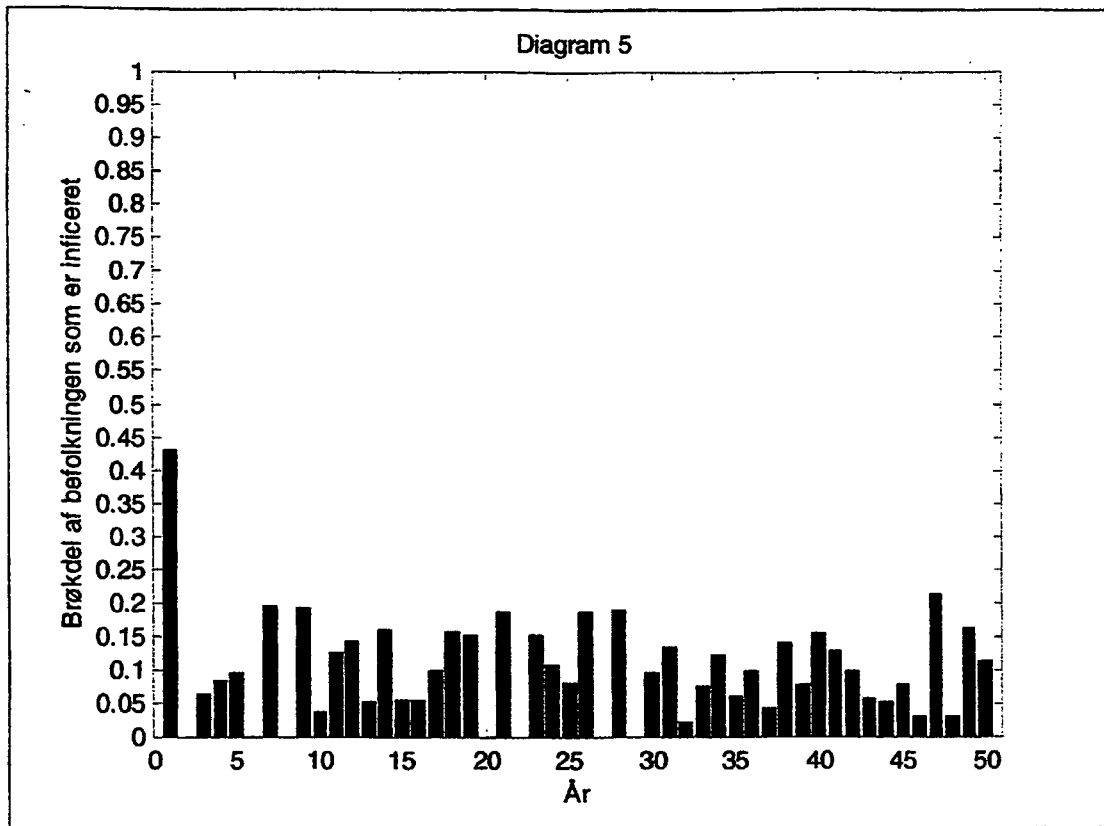
Befolkningen og dens bevægelser efter tid og nytilgang/bestand.

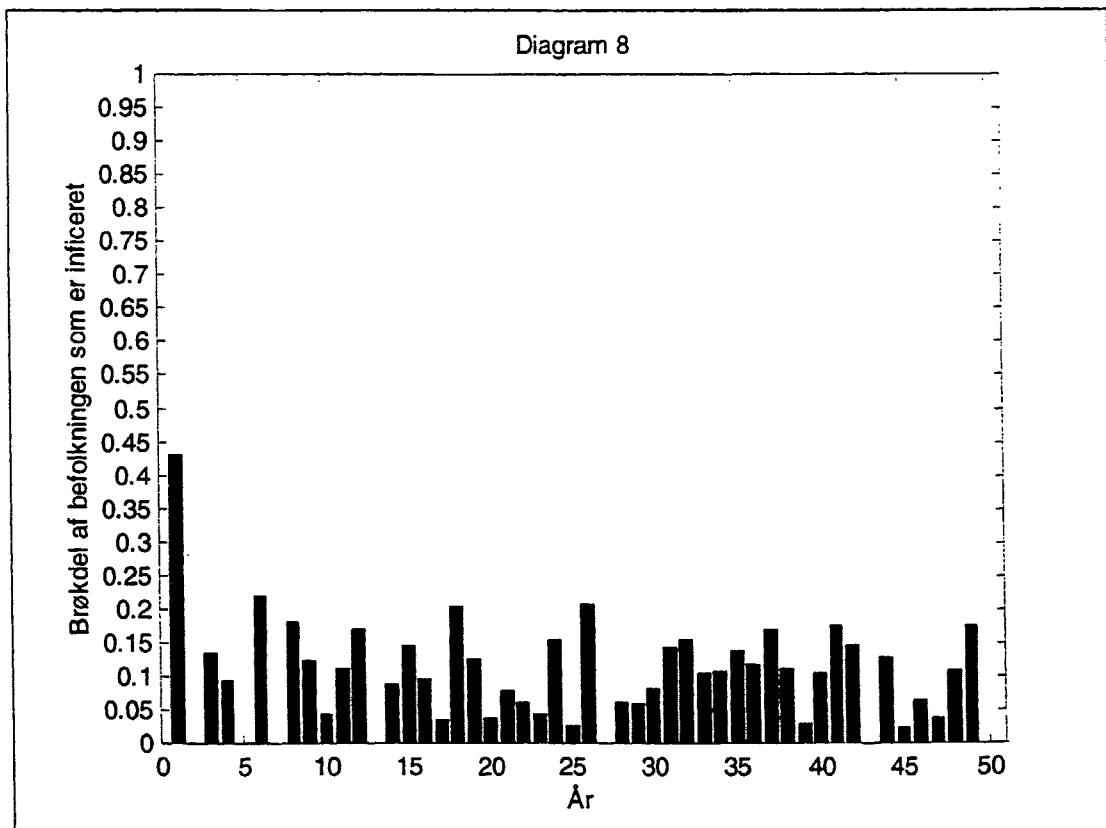
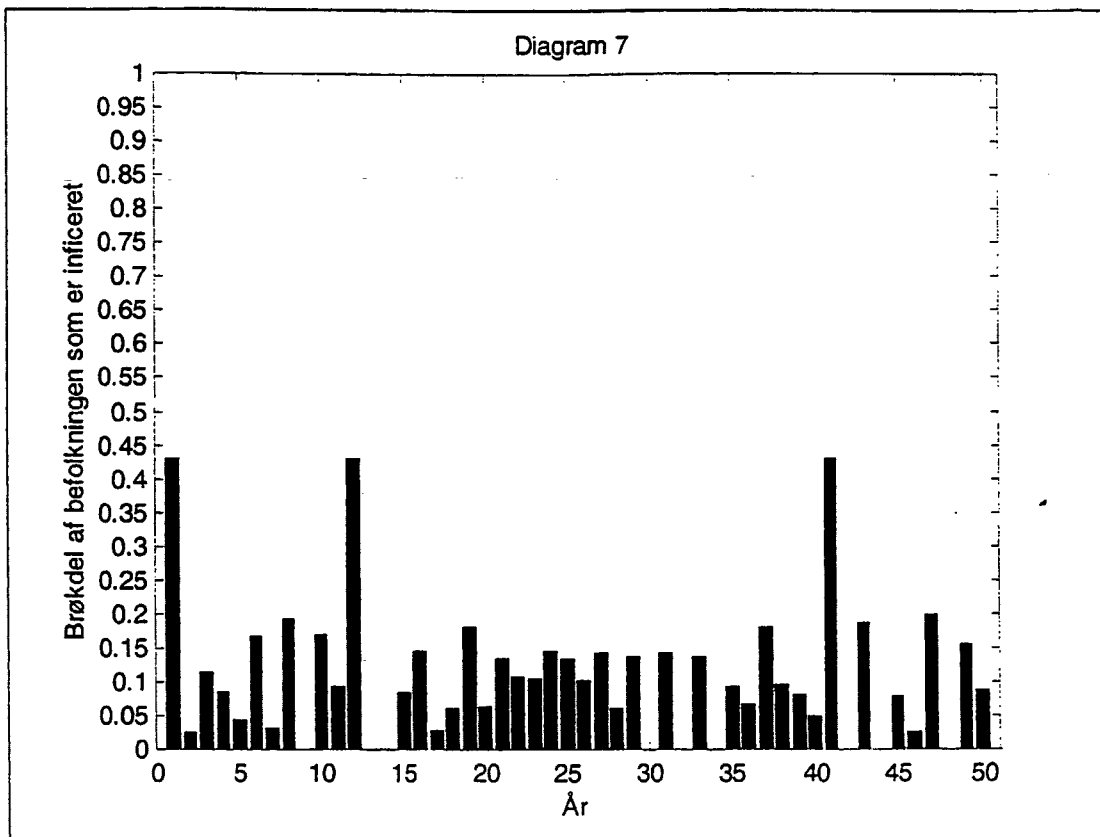
Befolkningen primo	
1979	5111537
1980	5122065
1981	5123989
1982	5119155
1983	5116464
1984	5112130
1985	5111108
1986	5116273
1987	5124794
1988	5129254
1989	5129778
1990	5135409
1991	5146469
1992	5162126
1993	5180614

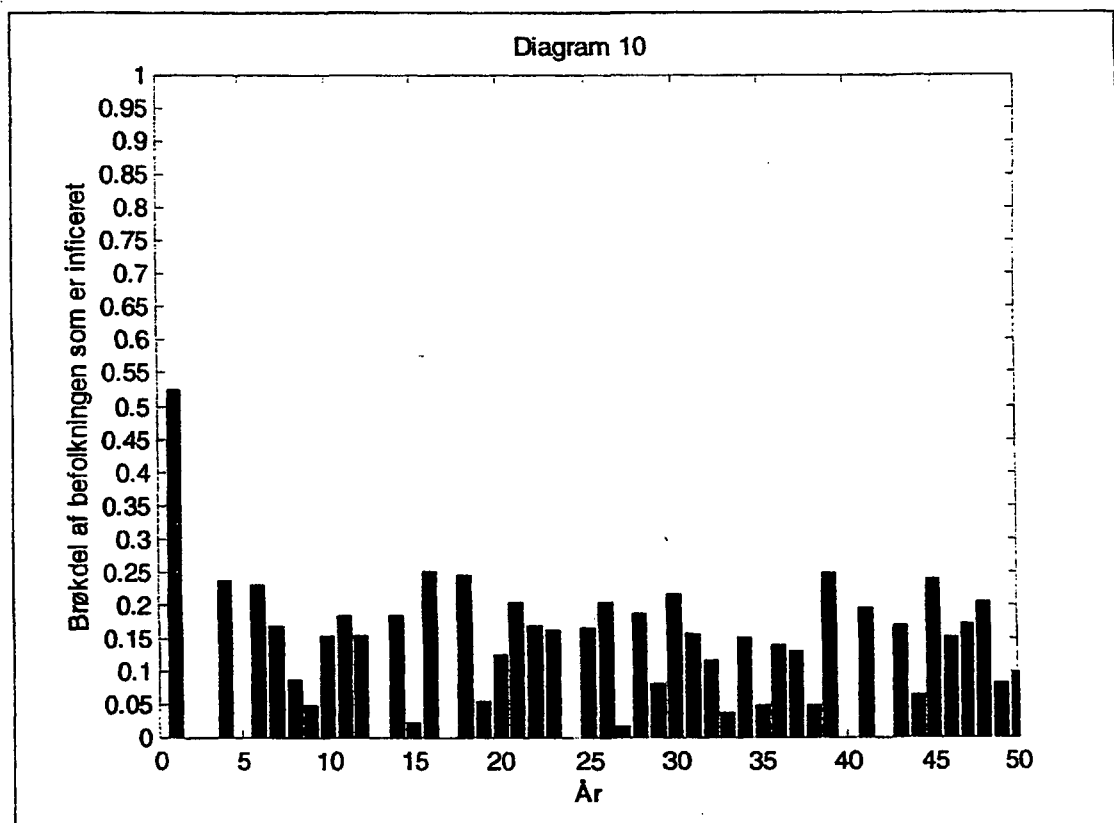
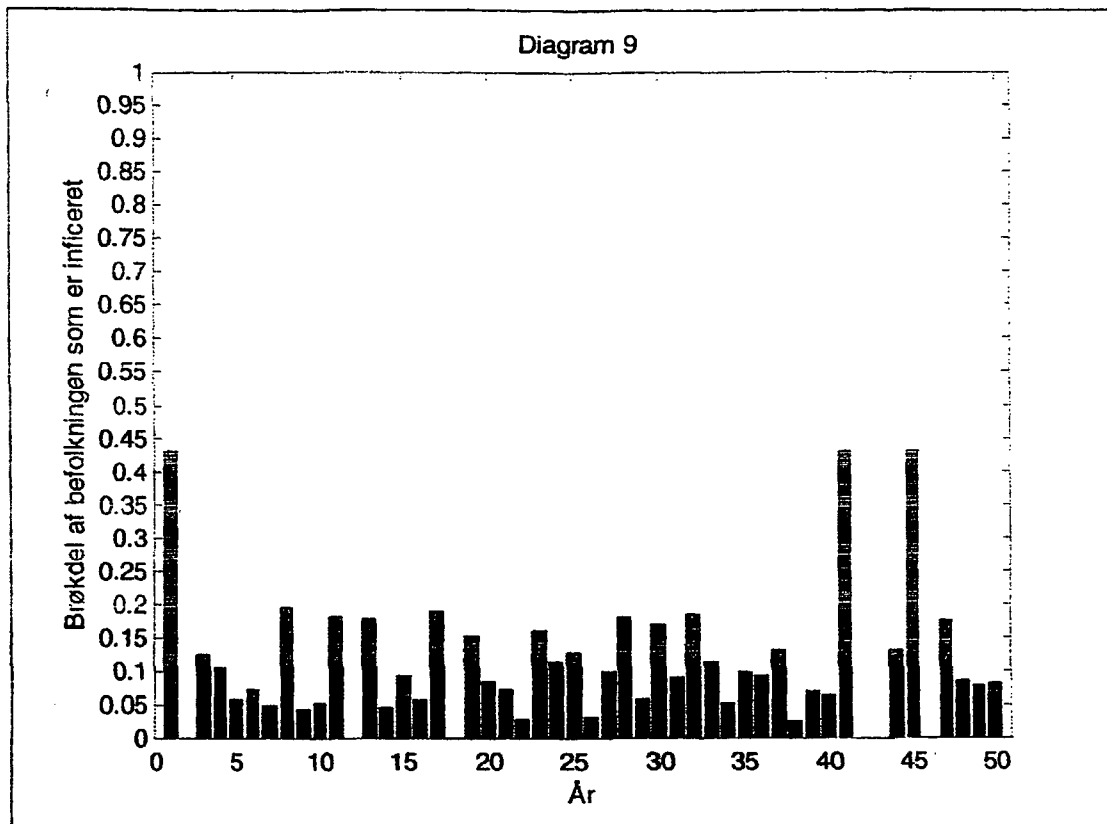
24-5-2002 © Danmarks Statistik, Statistikbanken.dk











Liste over tidligere udsendte tekster kan ses på IMFUFA's hjemmeside: <http://mmf.ruc.dk>
eller rekvireres på sekretariatet, tlf. 46 74 22 63 eller e-mail: imfufa@ruc.dk.

- 332/97 **ANOMAL SWELLING AF LIPIDE DOBBELTLAG**
Specialrapport af: Stine Korreman
Vejleder: Dorthé Posselt
- 333/97 **Biodiversity Matters**
an extension of methods found in the literature on monetisation of biodiversity
by: Bernd Kuemmel
- 334/97 **LIFE-CYCLE ANALYSIS OF THE TOTAL DANISH ENERGY SYSTEM**
by: Bernd Kuemmel and Bent Sørensen
- 335/97 **Dynamics of Amorphous Solids and Viscous Liquids**
by: Jeppe C. Dyre
- 336/97 **Problem-orientated Group Project Work at Roskilde University**
by: Kathrine Legge
- 337/97 **Verdensbankens globale befolkningsprognose**
- et projekt om matematisk modellering
af: Jørn Chr. Bendtsen, Kurt Jensen, Per Pauli Petersen
- 338/97 **Kvantisering af nanolederes elektriske ledningsevne**
Første modul fysikprojekt
af: Søren Dam, Esben Danielsen, Martin Niss,
Esben Friis Pedersen, Frederik Resen Steenstrup
Vejleder: Tage Christensen
- 339/97 **Defining Discipline**
by: Wolfgang Coy
- 340/97 **Prime ends revisited - a geometric point of view -**
by: Carsten Lunde Petersen
- 341/97 **Two chapters on the teaching, learning and assessment of geometry**
by: Mogens Niss
- 342/97 **A global clean fossil scenario DISCUSSION PAPER prepared by Bernd Kuemmel**
for the project **LONG-TERM SCENARIOS FOR GLOBAL ENERGY DEMAND AND SUPPLY**
- 343/97 **IMPORT/EKSPORT-POLITIK SOM REDSKAB TIL OPTIMERET UDNYTTELSE**
AF EL PRODUCERET PÅ VE-ANLÆG
af: Peter Meibom, Torben Svendsen, Bent Sørensen

344/97 **Puzzles and Siegel disks**
by: Carsten Lunde-Petersen

345/98 **Modeling the Arterial System with Reference to an Anesthesia Simulator**
Ph.D. Thesis
by: Mette Sofie Olufsen

346/98 **Klyngedannelse i en hulkatode-forstøvningsproces**
af: Sebastian Horst
Vejledere: Jørn Borggren, NBI, Niels Boye Olsen

347/98 **Verificering af Matematiske Modeller**
- en analyse af Den Danske Eulerske Model
af: Jonas Blomqvist, Tom Pedersen, Karen Timmermann, Lisbet Øhlenschläger
Vejleder: Bernhard Booss-Bavnbek

348/98 **Case study of the environmental permission procedure and the environmental impact assessment for power plants in Denmark**
by: Stefan Krüger Nielsen
project leader: Bent Sørensen

349/98 **Tre rapporter fra FAGMAT - et projekt om tal og faglig matematik i arbejdsmarkedsuddannelserne**
af: Lena Lindenskov og Tine Wedege

350/98 **OPGAVESAMLING - Bredde-Kursus i Fysik 1976 - 1998**
Erstatter teksterne 3/78, 261/93 og 322/96

351/98 **Aspects of the Nature and State of Research in Mathematics Education**
by: Mogens Niss

352/98 **The Herman-Swiatec Theorem with applications**
by: Carsten Lunde Petersen

353/98 **Problemløsning og modellering i en almindende matematikundervisning**
Specialrapport af: Per Gregersen og Tomas Højgaard Jensen

354/98 **A Global Renewable Energy Scenario**
by: Bent Sørensen and Peter Meibom

355/98 **Convergence of rational rays in parameter spaces**
by: Carsten Lunde Petersen and Gustav Ryd

- 356/98 Terrænmodellering
Analyse af en matematisk model til konstruktion af digitale terrænmodeller
Modelprojekt af: Thomas Frommelt, Hans Ravnkjær Larsen og Arnold Skimminge
Vejleder: Johnny Ottesen
- 357/98 Cayleys Problem
En historisk analyse af arbejdet med Cayleys problem fra 1870 til 1918
Et matematisk videnskabsfagsprojekt af: Rikke Degn, Bo Jakobsen, Bjarke K. W.
Hansen, Jesper S. Hansen, Jesper Udesen, Peter C. Wulff
Vejleder: Jesper Larsen
- 358/98 Modeling of Feedback Mechanisms which Control the Heart Function in a View to an
Implementation in Cardiovascular Models
Ph.D. Thesis by: Michael Danielsen
-
- 359/99 Long-Term Scenarios for Global Energy Demand and Supply
Four Global Greenhouse Mitigation Scenarios
by: Bent Sørensen (with contribution from Bernd Kuemmel and Peter Meibom)
- 360/99 SYMMETRI I FYSIK
En Meta-projektrapport af: Martin Niss, Bo Jakobsen & Tune Bjarke Bonné
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
- 361/99 Symplectic Functional Analysis and Spectral Invariants
by: Bernhelm Booss-Bavnbek, Kenro Furutani
- 362/99 Er matematik en naturvidenskab? - en udspejling af diskussionen
En videnskabsfagsprojekt-rapport af: Martin Niss
Vejleder: Mogens Nørgaard Olesen
- 363/99 EMERGENCE AND DOWNWARD CAUSATION
by: Donald T. Campbell, Mark H. Bickhard, and Peder V. Christiansen
- 364/99 Illustrationens kraft - Visuel formidling af fysik
Integreret speciale i fysik og kommunikation
af Sebastian Horst
Vejledere: Karin Beyer, Søren Kjørup
- 365/99 To know - or not to know - mathematics, that is a question of context
by: Tine Wedege
- 366/99 LATEX FOR FORFATTERE - En introduktion til LATEX
og IMFUFA-LATEX
af Jørgen Larsen

- 367/99 Boundary Reduction of Spectral Invariants and Unique Continuation Property
by: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 368/99 Kvarterrapport for projektet SCENARIER FOR SAMLET UDNYTTELSE AF
BRINT SOM ENERGIBÆRER I DANMARKS FREMTIDIGE ENERGISYSTEM
Projektleder: Bent Sørensen
- 369/99 Dynamics of Complex Quadratic Correspondences
by: Jacob S. Jalving
Supervisor: Carsten Lunde Petersen
- 370/99 OPGAVESAMLING - Bredde-Kursus i Fysik 1976 - 1999
Eksamensopgaver fra perioden 1976 - 1999. Denne tekst erstatter
tekst nr. 350/98
- 371/99 Bevisets stilling - beviser og bevisførelse i en gymnasial matematik
undervisning
Et matematikspeciale af: Maria Hermansson
Vejleder: Mogens Niss
- 372/99 En kontekstualiseret matematikhistorisk analyse af ikke-lineær programmering:
Udviklingshistorie og multipel opdagelse
Ph.d.-afhandling af Tinne Hoff Kjeldsen
- 373/99 Criss-Cross Reduction of the Maslov Index and a Proof of the Yoshida-Nicolaescu
Theorem
by: Bernhelm Booss-Bavnbek, Kenro Furutani and Nobukazu Otsuki
- 374/99 Det hydrauliske spring - Et eksperimentelt studie af polygoner og hastighedsprofiler
Specialeafhandling af: Anders Marcussen
Vejledere: Tomas Bohr, Clive Ellegaard, Bent C. Jørgensen
- 375/99 Begrundelser for Matematikundervisningen i den lærde skole hhv. gymnasiet 1884-
1914
Historiespeciale af Henrik Andreassen, cand.mag. i Historie og Matematik
- 376/99 Universality of AC conduction in disordered solids
by: Jeppe C. Dyre, Thomas B. Schrøder
- 377/99 The Kuhn-Tucker Theorem in Nonlinear Programming: A Multiple Discovery?
by: Tinne Hoff Kjeldsen
-
- 378/00 Solar energy preprints:
1. Renewable energy sources and thermal energy storage
2. Integration of photovoltaic cells into the global energy system
by: Bent Sørensen

- 389/00 University mathematics based on problemoriented student projects: 25 years of experience with the Roskilde model
By: Mogens Niss
Do not ask what mathematics can do for modelling. Ask what modelling can do for mathematics!
Vejleder: Johnny Ottesen
-
- 390/01 SCENARIER FOR SAMLET UDNYTTELSE AF BRINT SOM ENERGIBÆRER I DANMARKS FREMTIDIGE ENERGISYSTEM Slutrapport, april 2001
Projektleder: Bent Sørensen
Projektledere: DONG: Aksel Hauge Petersen, Celia Juhl, Elkraft System[#]; Thomas Engberg Pedersen[#]; Hans Ravn, Charlotte Søndergren, Energi 2[#]; Peter Simonsen, RISØ Systemanalyseafd.: Kaj Jørgensen[#], Lars Henrik Nielsen, Helge V. Larsen, Poul Erik Morthorst, Lotte Schleisner. RUC: Finn Sørensen^{**}, Bent Sørensen[#]
[#]Indtil 1/1-2000 Elkraft, [#] fra 1/5-2000 Cowi Consult
^{**}Indtil 15/6-1999 DTU Bygninger & Energi, ^{**} fra 1/1-2001 Polypeptide Labs.
Projekt 1763/99-0001 under Energistyrelsens Brintprogram
- 391/01 Matematisk modelleringskompetence – et undervisningsforløb i gymnasiet 3. semesters Nat.Bas. projekt af: Jess Tolstrup Boye, Morten Bjørn-Mortensen, Sofie Inari Castella, Jan Lauridsen, Maria Gøtzsche, Ditte Mandøe Andreassen
Vejleder: Johnny Ottesen
- 392/01 "PHYSICS REVEALED" THE METHODS AND SUBJECT MATTER OF PHYSICS
an introduction to pedestrians (but not excluding cyclists)
PART III: PHYSICS IN PHILOSOPHICAL CONTEXT
by: Bent Sørensen.
- 393/01 Hilberts matematikfilosofi
Specialerapport af: Jesper Hasmark Andersen
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 394/01 "PHYSICS REVEALED" THE METHODS AND SUBJECT MATTER OF PHYSICS
an introduction to pedestrians (but not excluding cyclists)
PART II: PHYSICS PROPER
by: Bent Sørensen.
- 395/01 Menneskers forhold til matematik. Det har sine årsager!
Specialeafhandling af: Anita Stark, Agnete K. Ravnborg
Vejleder: Tine Wedege
- 396/01 2 bilag til tekst nr. 395: Menneskers forhold til matematik. Det har sine årsager!
Specialeafhandling af: Anita Stark, Agnete K. Ravnborg
Vejleder: Tine Wedege

- 379/00 EULERS DIFFERENTIALREGNING
Eulers indførelse af differentialregningen stillet over for den moderne
En trefjeseesters projektrapport på den naturvidenskabelige basisuddannelse
af: Uffe Thomas Volmer Jankvist, Rie Rose Møller Pedersen, Maja Bagge Pedersen
Vejleder: Jørgen Larsen
- 380/00 MATEMATISK MODELLELING AF HJERTEFUNKTIONEN
Isovolumetrisk ventrikulær kontraktion og udpumpning til det cardiovascularsystem
af: Gitte Andersen (3. moduls-rapport), Jakob Hilmer og Stine Weisbjerg (speciale)
Vejleder: Johnny Ottesen
- 381/00 Matematikviden og teknologiske kompetencer hos kortuddannede voksne
- Rekognosceringer og konstruktioner i grænselandet mellem matematikkens didaktik og forskning i voksenuddannelse
Ph. d.-afhandling af Tine Wedege
- 382/00 Den selvundvigende vandring
Et matematisk professionsprojekt
af: Martin Niss, Arnold Skimminge
Vejledere: Viggo Andreassen, John Villumsen
- 383/00 Beviser i matematik
af: Anne K.S.Jensen, Gitte M. Jensen, Jesper Thrane, Karen L.A.W. Wille, Peter Wulff
Vejleder: Mogens Niss
- 384/00 Hopping in Disordered Media: A Model Glass Former and A Hopping Model
Ph.D. thesis by: Thomas B. Schrøder
Supervisor: Jeppe C. Dyre
- 385/00 The Geometry of Cauchy Data Spaces
This report is dedicated to the memory of Jean Leray (1906-1998)
by: B. Booss-Bavnbek, K. Furutani, K. P. Wojciechowski
- 386/00 Neutrale mandatorfordelingsmetoder – en illusion?
af: Hans Henrik Brok-Kristensen, Knud Dyrberg, Tove Oxager, Jens Sveistrup
Vejleder: Bernhard Booss-Bavnbek
- 387/00 A History of the Minimax Theorem: von Neumann's Conception of the Minimax Theorem - - a Journey Through Different Mathematical Contexts
by: Tinne Hoff Kjeldsen
- 388/00 Behandling af impuls ved kilder og dræn i C. S. Peskins 2D-hjertemodel
et 2. moduls matematik modelprojekt
af: Bo Jakobsen, Kristine Niss
Vejleder: Jesper Larsen

- 397/01 En undersøgelse af solvents og kædelængdes betydning for anormal swelling i phospholipiddobbeltlag
2. modul fysikrapport af: Kristine Niss, Arnold Skimminge, Esben Thormann, Stine Timmermann
Vejleder: Dorthe Posselt
- 398/01 Kursusmateriale til "Lineære strukturer fra algebra og analyse" (EI)
Af: Mogens Brun Heefelt
- 399/01 Undergraduate Learning Difficulties and Mathematical Reasoning
Ph.D Thesis by: Johan Lithner
Supervisor: Mogens Niss
- 400/01 On Holomorphic Critical quasi circle maps
By: Carsten Lunde Petersen
- 401/01 Finite Type Arithmetic
Computable Existence Analysed by Modified Realisability and Functional Interpretation
Master's Thesis by: Klaus Frovin Jørgensen
Supervisors: Ulrich Kohlenbach, Stig Andur Pedersen and Anders Madsen
- 402/01 Matematisk modellering ved den naturvidenskabelige basisuddannelse
- udvikling af et kursus
Af: Morten Blomhøj, Tomas Højgaard Jensen, Tinne Hoff Kjeldsen og Johnny Ottesen
- 403/01 Generaliseringer i integralteorien
- En undersøgelse af Lebesgue-integralet, Radon-integralet og Perron-integralet
Et 2. modul matematikprojekt udarbejdet af: Stine Timmermann og Eva Uhre
Vejledere: Bernhelm Booss-Bavnbek og Tinne Hoff Kjeldsen
- 404/01 "Mere spredt fægtning"
Af: Jens Højgaard Jensen
- 405/01 Real life routing
- en strategi for et virkeligt vrp
Et matematisk modelprojekt af: David Heiberg Backchi, Rasmus Brauner Godtixsen, Uffe Thomas Volmer Jankvist, Jørgvan Martin Poulsen og Neshlan Saglanmak
Vejleder: Jørgen Larsen
- 406/01 Opgavesamling til dybdekursus i fysik
Eksamensopgaver stillet i perioden juni 1976 til juni 2001
Denne tekst erstatter tekst nr. 25/1980 + efterfølgende tillæg
- 407/01 Unbounded Fredholm Operators and Spectral Flow
By: Bernhelm Booss-Bavnbek, Matthias Lesch, John Phillips

- 408/02 Weak UCP and Perturbed Monopole Equations
By: Bernhelm Booss-Bavnbek, Mattilde Marcolli, Bai-Ling Wang
- 409/02 Algebraisk ligningsløsning fra Cardano til Cauchy
- et studie af kombinationer, permutationer samt invariansbegrebets betydning for den algebraiske ligningsløsning for Gauss, Abel og Galois
Videnskabsfagsprojekt af: David Heiberg Backchi, Uffe thomas Volmer Jankvist, Neshlan Saglanmak
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 410/02 2 projekter om modellering af influenzaepidemier
Influenzaepidemier- et matematisk modelleringsprojekt
Af: Claus Jørgensen, Christina Lohfert, Martin Mikkelsen, Anne-Louise H. Nielsen
Vejleder: Morten Blomhøj
Influenza A: Den tilbagevendende plage - et modelleringsprojekt
Af: Beth Paludan Carlsen, Christian Dahmcke, Lena Petersen, Michael Wagner
Vejleder: Morten Blomhøj
- 411/02 Polygonformede hydrauliske spring
Et modelleringsprojekt af: Kåre Stokvad Hansen, Ditte Jørgensen, Johan Rønby Pedersen, Bjørn Toldbod
Vejleder: Jesper Larsen
- 412/02 Hopfbifurkation og topologi i væskestrømning - en generel analyse samt en behandling af strømmingen bag en cylinder
Et matematisk modul III professionsprojekt af: Kristine Niss, Bo Jakobsen
Vejledere: Morten Brøns, Johnny Ottesen
- 413/03 "Elevernes stemmer" Fysikfaget, undervisningen og lærerroller, som eleverne opfatter det i det almene gymnasium i Danmark
Af: Carl Angell, Albert Chr. Paulsen