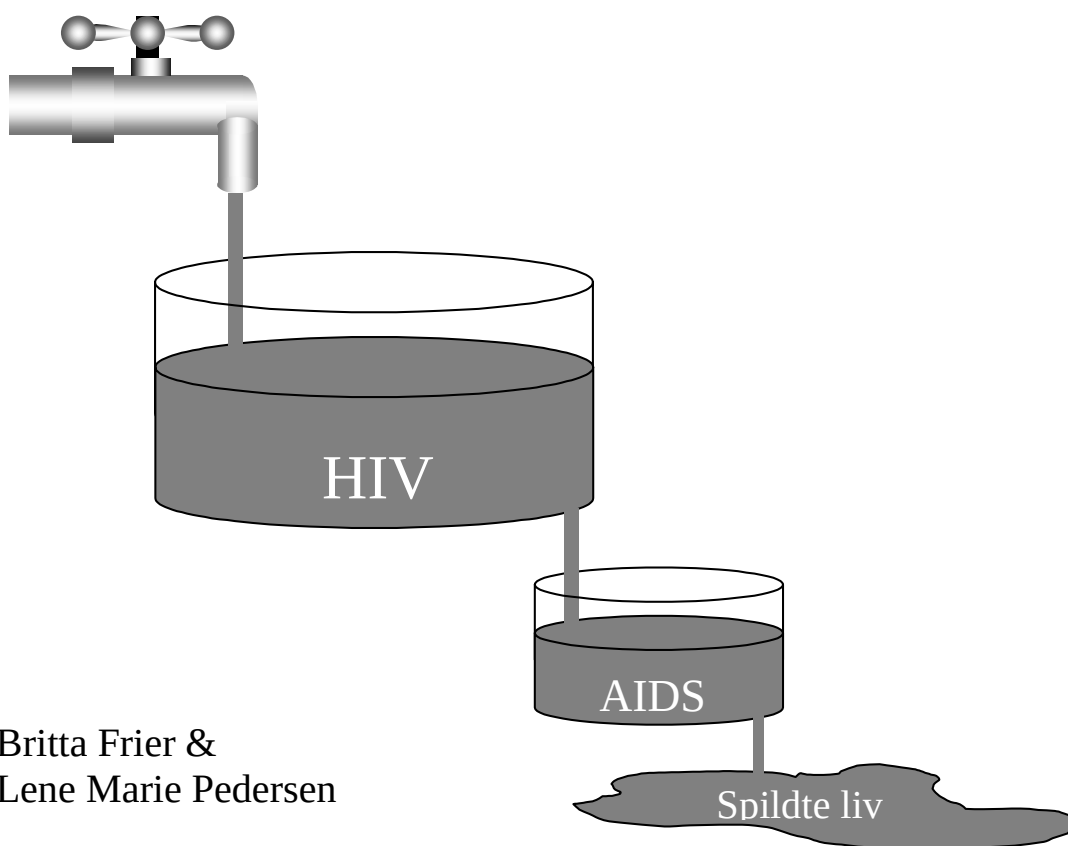


En komparativ analyse af to samtidige modeller for udbredelse af HIV/AIDS



Britta Frier &
Lene Marie Pedersen

Vejleder: Jesper Larsen

TEKSTER fra

IMFUFA ▪ Roskilde Universitetscenter ▪ Postbox 260 ▪ DK-4000 Roskilde
Tlf. 46742263 ▪ Fax 46743020 ▪ email: imfufa@ruc.dk

Britta Frier og Lene Marie Pedersen

En komparativ analyse af to samtidige modeller for udbredelse af HIV/AIDS

Modelprojekt vejledt af Jesper Larsen

IMFUFA-tekst nr. 433/2004

100 sider

ISSN 0106-6242

Britta Frier og Lene Marie Pedersen

En komparativ analyse af to samtidige modeller for udbredelse af HIV/AIDS

Modelprojekt vejledt af Jesper Larsen

IMFUFA-tekst nr. 433/2004

100 sider

ISSN 0106-6242

Resumé

I denne rapport er to modeller fra slutningen af 1980'erne, til bestemmelse af de demografiske konsekvenser af HIV/AIDS i Afrika, sammenlignet. Modelleringsgrundlaget var på dette tidspunkt meget spinkelt, og med dette udgangspunkt er der valgt vidt forskellige indgange til modelleringen. Den ene model, der er opstillet af demografen Bongaarts i 1989, er meget detaljeret og kompleks, mens den anden, som er opstillet af epidemiologerne Anderson, May og McLean i 1988, bevidst er holdt simpel på grund af det begrænsede datagrundlag. Hvor Anderson et al. holder sig til en simpel epidemiologisk model, sammenkobler Bongaarts hans mere detaljerede epidemiologiske model med et demografisk værktøj.

Den simple model, opstillet af Anderson et al., giver en mere drastisk forudsigtelse af epidemiernes demografiske konsekvenser, som i dag viser sig at holde stik. Sygdommens udbredelse er nu så voldsom, at konsekvenser som negativ befolkningstilvækst er en realitet. Dette er netop, hvad Anderson et al. forudsagde ville kunne ske i løbet af få dekader, og allerede nu, 15 år efter, opfyldes profetierne. Bongaarts model giver en udbredelse, der i forhold til mange af de hårdest ramte lande, ligger på det rigtige leje, men han ser ikke negativ befolkningstilvækst som en mulighed.

Udover at give mere korrekte forudsigelser, giver den simple model en bedre beskrivelse af sygdommens dynamik. Bongaarts' model ender med at blive så kompliceret, at han for at gennemføre beregninger bliver nødt til at foretage så kraftige reduktioner, at modellen ikke længere giver et realistisk billede af den seksuelle spredning af sygdommen. Den komplicerede model spiller fallit, da den matematiske kompleksitet, som ved første øjekast er imponerende, ikke leder til forbedrede forudsigelser. Derudover er det særdeles vanskeligt at få overblik over samspillet mellem de centrale parametre, hvorved det ikke er muligt af opnå indsigt i modellens grundlæggende dynamik, hvilket igen begrænser anvendeligheden.

May har i 2004 kritiseret Bongaarts model. Han mener, at de mindre drastiske forudsigelser Bongaarts kommer frem til, skyldes hans modellering af smitteraten. Her arbejder Anderson et al. med en partnerrate som den centrale parameter, mens Bongaarts anvender en frekvens af samlejer. Det er mere korrekt at anvende en partnerrate i forbindelse med en seksuelt overført sygdom, hvorved Mays kritik er meget berettiget, men årsagen til den mindre drastiske forudsigtelse ligger ikke udelukkende i modelleringen af smitteraten. Faktisk er modellerne så forskellige, at det ikke er muligt at foretage en direkte sammenligning af smitteraterne. Det vises, at Bongaarts' mindre drastiske forudsigelser nærmere stammer fra hans urealistiske beskrivelse af de seksuelle mønstre.

Forord

Dette modelprojekt er skrevet som en del af uddannelsen "Fra ingeniør til gymnasielærer" på Roskilde Universitetscenter i foråret 2004. Vi vil i forbindelse med projektarbejdet gerne takke vores vejleder, Jesper Larsen, for samarbejdet, og mange gode råd og ideer. Derudover vil vi gerne takke Viggo Andreasen for inspiration og frugtbare samtaler. Ydermere vil vi gerne takke Tinne Hoff Kjeldsen for et par gode tips.

Abstract

In the present report two models from the late 1980'ties predicting the demographic consequences of HIV/AIDS in Africa are compared. At that time the basis for mathematical modelling was unsubstantial, as data and knowledge was limited, and with this starting point the two models end up differing widely in structures. The first model, which is set up by the demographer Bongaarts in 1989, is very detailed and complex, while the other model by the epidemiologists Anderson, May and McLean from 1988 intentionally is kept simple due to the limited data available. Anderson et al. start out with a simple epidemiological model, whereas Bongaarts integrates his more complicated epidemiological model into a demographic framework.

The simple model proposed by Anderson et al. predicts a very dramatic forecast of the demographic consequences of the epidemics, suggesting negative population growth rates. Today, only 15 years later, the prevalence of HIV/AIDS have caused negative population growth rates, which is exactly what Anderson et al. predicted to be the likely consequences within a few decades. The prevalence suggested by Bongaarts is in an order of magnitude in range with what is observed in many African countries having high prevalence of HIV/AIDS today, but he distinctly excludes the possibility of negative population growth rates.

Besides the more correct predictions, the simple model provides a better description of the dynamics of the disease. The model proposed by Bongaarts has a complex structure to the extend that severe reductions have to be made to facilitate simulations on a computer and with the necessary reductions the model no longer shows a realistic picture of the sexual transmission of the disease. The mathematical complexity of Bongaarts model is very impressive but it falls short since it does not lead to improved predictions. Furthermore, it is difficult to obtain understanding of the interaction between key parameters, which leads to a lack of insight in the fundamental dynamics of the model limiting its applicability.

In 2004 May put forward a harsh critique of Bongaarts model. The main opposition was directed at the transmission rate, as described by Bongaarts. Specifically, Anderson et al. apply a rate of acquiring partners as the key parameter, while Bongaarts uses the frequency of sexual contacts. When modelling transmission of sexual diseases, it is certainly more correct to operate with the rate of acquiring partners as the key parameter, thus justifying the criticism of May but the reason for the less dramatic predictions is not limited to the modelling of transmission rates. In fact, the models differ too much to make a direct comparison of the transmission rates. It is shown that the origin of the less dramatic predictions given by Bongaarts is more likely a result of the unrealistic description of sexual patterns.

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Kapitel 1. Indledning.....	3
Problemstilling	3
Problemformulering	5
Rapportens opbygning.....	5
Kapitel 2. Sygdommen AIDS.....	7
AIDS historisk	7
HIV i den vestlige verden.....	8
Den afrikanske epidemi.....	9
Kønsfordelt spredning	10
Konsekvenser af epidemien.....	11
Medicin og vaccine.....	12
Smitteoverførsel	12
Kapitel 3. Matematisk epidemiologi	15
SIR-modeller	16
Modellering af spredningen af HIV i en homogen befolkning	17
Heterogenitet i befolkningen	24
Andre detaljeringer	29
Kapitel 4. Anderson, May og McLeans model.....	31
Usikkerheder vedrørende patologi og smitteveje	31
Beskrivelse af modellen	32
Opstilling af modellen	32
Udvidelser af modellen.....	35
Epidemiologiske parametre	37
Konklusioner	37
Analyse af Anderson et al.'s model.....	38
Konklusion	43
Kapitel 5. Bongaarts' model	45
Den demografiske metode	45
Smittestatus	47
Modellens matematiske struktur.....	48
Infektionsrater og seksuel spredning af HIV	50
Kohortedelen af modellen	52
Forudsigelse af udbredelsen af HIV i et afrikansk land	53
Bongaarts konklusion	56
Konklusion	57
Kapitel 6. Analyse af smitteraten	59
Bongaarts' smitterate.....	59
Anderson et al.'s smitterate	63
Heterogenitet i modellerne	65

Indholdsfortegnelse

Diskret kontra kontinuert	65
Diskussion.....	66
Mays postulat	72
Konklusion.....	72
Kapitel 7. Tilgang til modellering.....	75
Sammenligning af modellernes struktur	75
Bongaarts' model.....	77
Anderson et al.'s model	84
Diskussion.....	87
Konklusion.....	89
Kapitel 8. Sammenfatning.....	91
Perspektivering	92
Litteraturliste	97
Appendiks	A1

Kapitel 1. Indledning

Matematisk modellering er traditionelt set primært forbundet til fysikken, men anvendes efterhånden inden for en bred vifte af fagområder. Biologien er et af de områder, hvor matematikken i løbet af de seneste årtier har fået større og større betydning. Og epidemiologi er et eksempel på sådan et område inden for biologien/lægevidenskaben, hvor matematisk modellering har fundet stor anvendelse.

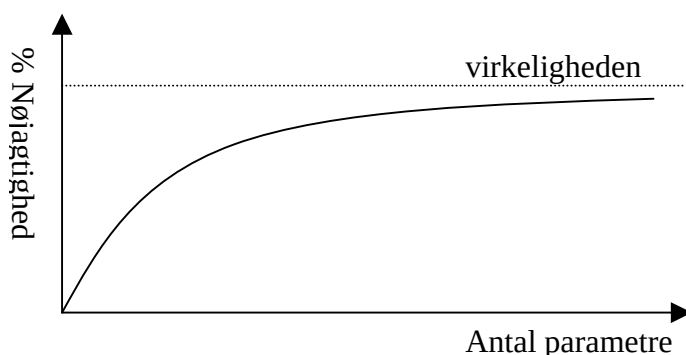
I fysikken vil de matematiske sammenhænge typisk verificeres med stor nøjagtighed gennem kontrollerede eksperimenter. Denne tilgang er ofte slet ikke mulig inden for andre fagområder så som epidemiologi, hvor man arbejder med systemer, som kan være meget vanskelige at afgrænse. De situationer, man ønsker at beskrive, er særdeles komplicerede, og det tilgængelige datamateriale er typisk for spinkelt til at tillade en rimelig verifikation. Det er ofte slet ikke muligt at opnå bedre data, da der kun findes én udgave af den befolkning eller befolkningsgruppe, der er udsat for en epidemi, så "eksperimentet" kan ikke gentages. Og idet befolkningsstrukturen er under stadig forandring, og da man ofte vil gribe til forskellige regulerende indgreb, når der opstår en epidemi, vil man heller ikke kunne opnå lange tidsserier. Matematiske modeller inden for epidemiologi har derfor karakter af et tankeeksperiment eller en teoretisk referenceramme, hvilket stiller store krav til modelbyggerens overblik og forståelse.

Et spændende eksempel på matematisk modellering inden for epidemiologi, hvor de ovennævnte problemer i forbindelse med modelleringen var meget centrale, er modelleringen af HIV/AIDS epidemiene i 1980'erne. I starten af 1980'erne havde man erkendt, at der var tale om en HIV/AIDS epidemi i visse befolkningsgrupper i de vestlige lande, og omkring midt firserne fandt man ud af, at alle befolkningsgrupper var angrebet i visse lande i Afrika. Frygten for epidemiernes konsekvenser og ønsket om at kontrollere/begrænse disse gav anledning til, at et stort antal af forskere begyndte at opstille matematiske modeller. Formålet var at komme med forudsigelser om en mulig udvikling af disse epidemier, hvorved beslutningstagere kunne foranstalte fornuftige indgreb for at begrænse konsekvenserne. I dag cirka 20 år efter er det muligt at evaluere disse forudsigelser samt analysere modellerne og modelbyggernes tilgange, hvilket er omdrejningspunktet for dette projekt.

Problemstilling

Et af de helt centrale problemer, når der opstilles en matematisk model, er, hvor detaljeret modellen skal være for at give en nøjagtighed, som er tilfredsstillende for den givne problemstilling taget den eksisterende viden i betragtning. Graden af nøjagtighed, hvormed en matematisk model kan beskrive et givent system, kan ideelt set betragtes som værende en funktion af antallet af parametre i modellen; groft sagt, jo flere parametre jo større nøjagtighed i beskrivelsen af systemet eller tilpasning af modellen

til data. Parametre vil have forskellige grader af indflydelse på modellens resultat, hvor nøgleparametre med høj grad af 'fysisk' betydning har stor effekt, mens andre kan betragtes som finjusteringsparametre. En typisk sammenhæng mellem parametre og nøjagtighed vil kunne skitseres som i figur 1.1. Illustrationen i figur 1.1 viser en ideel situation, der forudsætter, at de valgte parametre faktisk giver en større nøjagtighed, hvilket ikke nødvendigvis er tilfældet.



Figur 1.1: Illustration af sammenhæng mellem nøjagtighed og antal af parametre i en matematisk model.

En matematisk model kan aldrig bestemme virkeligheden med 100 % nøjagtighed, da det netop er en model. Derfor er udfordringen for modeludvikleren at finde netop den kombination af nøgleparametre, der vil beskrive systemet tilfredsstillende i forhold til graden af viden om systemet.

En del af denne problematik er berørt af professor Robert M. May i en artikel om anvendelse og misbrug af matematisk modellering inden for biologiske systemer [1]. Et af hans eksempler er modelleringen af HIV/AIDS i 1980'erne. Her påpeger May, at demografen John Bongaarts i 1988 opstiller en meget detaljeret model for the Population Council, som giver en alt for optimistisk vurdering af konsekvenserne af HIV/AIDS i Afrika. Dette skyldes blandt andet en antagelse om, at et samleje med 10 forskellige eller 10 samlejer med den samme giver den samme sandsynlighed for smitte. May skriver, at han selv i samarbejde med professor Roy M. Anderson og A. R. McLean i 1989 har opstillet en meget mere simpel men databaseret model, hvor smitten i langt højere grad afhænger af antallet af forskellige partnere. Trods modellens simple struktur giver den ifølge May et bedre og meget mere skræmmende bud på udbredelsen af HIV/AIDS i Afrika. Det skal nævnes, at Robert M. May og Roy M. Anderson både dengang og i dag er betydningsfulde forskere inden for epidemiologi.

Begge modeller, den af Bongaarts [2] og den af Anderson et al.[3], er i nogen grad tilpasset data fra Uganda, som på dette tidspunkt var et land med en relativt fremskreden epidemi. I denne rapport foretages der en sammenligning og analyse af de

to modeller. Dels undersøges den af May påståede fejllantagelse omkring smitteraten i Bongaarts' model, som i det efterfølgende benævnes *Mays postulat*, dels undersøges sammenhængen mellem nøjagtighed og kompleksitet/detaljeringsgrad i de to modeller. Desuden evalueres forfatterens forudsigelser om udbredelsen af HIV/AIDS i et central afrikansk land, der minder om Uganda, hvor man nu ved, hvad der faktisk skete. Uganda er et af de få lande, hvor det er lykkedes at bremse epidemien, men betragtes et land som Botswana, er HIV/AIDS epidemien ikke under kontrol, og data fra sådan et land kan derfor anvendes som reference for modelbyggernes forudsigelser. Dette leder frem til nedenstående problemformulering.

Problemformulering

Dette projekt ønsker at besvare følgende spørgsmål:

- Er Mays postulat omkring forskellene i smitteraten og konsekvenserne af denne rigtigt?
- Hvordan er tilgangen til modellering for henholdsvis den simple og den komplekse model?
- Hvilke konsekvenser har de forskellige tilgange til modelleringen både med hensyn til de faktiske forudsigelser og selve modelstrukturen?

Rapportens opbygning

Rapporten er inddelt i 8 kapitler. Her i indledningen, kapitel 1, er problemstillingen skitseret. Kapitel 2 beskriver i korte træk sygdommen AIDS og dens smitteveje, hvor der specielt fokuseres på de hårdest ramte lande i Afrika. Desuden diskuteres de økonomiske og uddannelsesmæssige konsekvenser af sygdommen.

Kapitel 3 gennemgår matematisk epidemiologi med fokus på simple deterministiske SIR-modeller. Den helt basale homogene model opstilles, og den udvides efterfølgende til at beskrive heterogeniteten i de seksuelle mønstre i befolkningen. Det er nemlig kendt, at en af de vigtigste faktorer i forbindelse med seksuelt overførte sygdomme er antallet af seksuelle partnere, som normalt er meget varierende fra individ til individ.

I kapitel 4 og 5 beskrives hhv. Anderson et al.'s og Bongaarts' modeller. Det er for begge modeller en forholdsvis objektiv gennemgang af den matematiske struktur. I de tilfælde, hvor det har været muligt, er modellerne 'foldet ud' i forhold til den ofte noget kompakte beskrivelse i artiklerne.

Kapitel 6 drejer sig om Mays postulat. Her analyseres og diskuteres det anvendte udtryk for smitteraten i de to modeller. I kapitel 7 fortsættes diskussion i forhold til den mere overordnede tilgang til modelleringen i de to modeller. Desuden undersøges de

helt konkrete forudsigelser om konsekvenserne af sygdommen i de hårdest ramte afrikanske lande, da der i dag er de nødvendige oplysninger til dette.

Til slut sammenfattes de vigtigste resultater i kapitel 8. Det drejer sig om en sammenfatning, da resultaterne er behandlet undervejs. Desuden perspektiveres den matematiske epidemiologi med det sidste nye inden for dette område. Der er nemlig sket et nybrud, hvor man er begyndt at anvende teorien for de såkaldte skalafri¹ netværker.

Alle beregninger er udført i MatLab. Koden er gengivet i appendiks, hvor den er ordnet efter kapitel og det til beregningen hørende figurnummer. Der henvises derfor ikke til appendiks inde i rapporten.

¹ Dansk oversættelse af scalefree network.

Kapitel 2. Sygdommen AIDS

AIDS er for alvor kommet på dagsordenen i disse dage, da bekæmpelsen af denne sygdom er sat som det vigtigste indsatsområde i udviklingslande af verdens førende økonomer på Copenhagen Consensus konferensen (24-28 maj, 2004). Der har siden erkendelsen af AIDS i 1980'erne været fokus på sygdommen, men det er de vestlige lande, der har været det primære indsatsområde specielt i de tidlige år. Det er også netop i disse lande, at sygdommen i dag er kommet under kontrol. På trods af den store fokus i Vesten, har indsatsen for at bekæmpe sygdommen i de afrikanske lande, været relativt lille. Omkring 20 år efter, at man erkender, at der er tale om en stor spredning i de afrikanske lande, tegner der sig et billede af, at epidemien i nogle lande er nået et niveau, man ikke troede muligt. Konsekvenserne af AIDS truer hele økonomier med at kollapse.

AIDS historisk

AIDS er en sygdom forårsaget af virusset HIV. Så langt tilbage som 1959 er der fundet HIV i plasma fra en mand fra Congo [4].

"The dominant feature of this first period was silence, for the human immunodeficiency virus (HIV) was unknown and transmission was not accompanied by signs or symptoms salient enough to be noticed. ... During this period of silence, spread was unchecked by awareness or any preventive action and approximately 100,000-300,000 persons may have been infected."

- Jonathan Mann, [4] -

HIV virusset menes at stamme fra Centralafrika, hvor et lignende virus findes hos den grønne marmoset og en chimpanseart. Det virus, der findes hos aberne, kendes som SIV (Simian Immunodeficiency Virus), og det blev i 1999 påvist, at denne virus er næsten identisk med HIV. Det har efterfølgende bevæget sig over i mennesket [13, s. 36]. Den historiske udviklingen i erkendelsen af AIDS, kan kort opsummeres med følgende hovedpunkter:

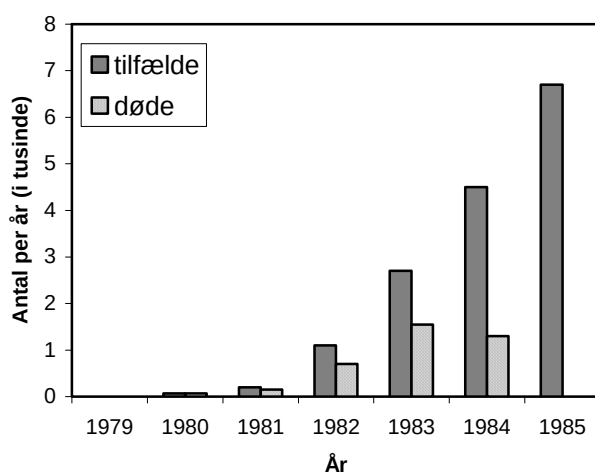
- AIDS blev opdaget i USA i 1981, hvor de første tilfælde af AIDS død registreredes. Der blev i 1981 registreret en stigning i lungeinfektionen Pneumocystis Carinii Pneumonia (PCP), og den ellers for gamle mennesker forbeholdte sygdom Kaposi's Sarcoma registreres hos adskillige homoseksuelle unge mænd i San Francisco [5]. Det var registreringen af stigningerne i disse sygdomme, der ledte til identifikation af en ny sygdom.
- I 1982 får sygdommen navnet AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome. Der var på dette tidspunkt meget lidt viden om sygdommen [5].

- I 1982 får man mistanke om, at sygdommen overføres via blodet, da et barn efter blodtransfusioner viser symptomer på PCP og dør. På dette tidspunkt registreres flere tilfælde af sygdommen i både USA og England specielt blandt homoseksuelle [4]. Der opstår en klar formodning om en seksuel spredning af sygdommen.
- I 1983 laves en lang række undersøgelser i Afrika, der resulterer i en række registreringer af sygdommen i blandt andet Zaire og Rwanda [4].
- I 1983 isoleres det virus, der forårsager sygdommen, for første gang [4].
- I 1984 får viruset navnet HIV, Human Immunodeficiency Virus [4].
- I 1985 blev det endeligt kommercielt muligt at screene blod for HIV [4].

Opdagelsen af HIV og muligheden for forholdsvis nemt at teste for HIV medførte, at det nu blev muligt at registrere langt flere tilfælde af sygdommen, der ellers kun havde været synlig hos mennesker med AIDS i udbrud [4]. Dette var et gennembrud i forskningen, og det var nu muligt at undersøge sygdomsforløbet samt kortlægge udbredelsen af HIV.

HIV i den vestlige verden

Sygdommen erkendtes i det tidlige forløb primært i det homoseksuelle miljø i vesten. Tal fra USA i 1980'erne viser, at sygdommen spredtes alarmerende hurtigt i det homoseksuelle miljø. Dette er illustreret på figur 2.1, hvor der ses en tilnærmelsesvist eksponentiel udvikling i antallet af AIDS tilfælde.



Figur 2.1. Antal indberettede tilfælde af AIDS og AIDS dødsfald i USA i starten af 1980'erne [5].

I den vestlige verden kom der meget hurtigt fokus på sygdommen og dens smitteveje. Information om sygdommen og kampagner for sikker sex spredte hurtigt en kollektiv

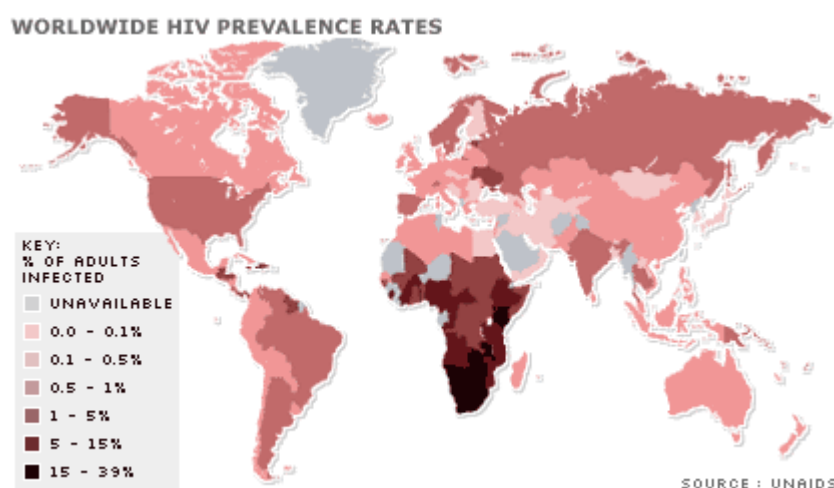
bevidsthed om sygdommen, og om hvordan smitten kan begrænses. Ved denne store indsats har det været muligt at reducere spredningen, og i dag er der omtrent 900.000 mennesker i USA, der bærer HIV smitten [6]. Tallene i tabel 2.1 over nye registreringer af HIV fra Danmark viser, at også her er spredningen under kontrol, da antallet af nye smittede per år ligger på et stort set konstant antal på omkring 300. Af de danske smittede efter 1990 er 2.649 mænd og 1029 kvinder. Hertil kommer et ukendt antal i årene før 1990, hvor der ikke var registreringspligt.

Tabel 2.1. Nye smittede i Danmark fra 1991-2002 [7].

Årstal	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Antal nye smittede	327	380	331	298	304	267	273	211	284	248	318	281

Den afrikanske epidemi

Det er anerkendt, at AIDS har eksisteret i Afrika i lang tid før sygdommen overhovedet blev erkendt, og at den er spredt herfra til resten af verden. Til forskel fra den udvikling, der er observeret i den vestlige verden, er forløbet radikalt anderledes i udviklingslandene, specielt i Afrika, hvor sygdommen har sit udspring. Der er her tale om en heteroseksuel epidemi, som er løbet løbsk i nogle lande, og tallene er skræmmende. Udbredelsen af HIV på hele kloden er vist i figur 2.2.



Figur 2.2. Udbredelsen af HIV i hele verdens befolkning [8].

I Afrika er der p.t. 28.5 millioner mennesker, der menes at være HIV smittede, hvilket er en stigning på 30 % over de sidste 5 år [6]. Siden AIDS blev konstateret, er den forventede levealder i de hårdest ramte i Afrika faldet med gennemsnitligt 15 år, som en direkte konsekvens af AIDS [6]. I tabel 2.2 ses spredningen i de lande, hvor der i den voksne befolkning er over 20 % smittede [6].

Tabel 2.2. HIV smittede 2003 i de hårdest ramte afrikanske lande [6].

Land	Smittede voksne (%)
Botswana	38.80
Zimbabwe	33.73
Swaziland	33.44
Lesotho	31.00
Namibia	22.50
Zambia	21.52
South Africa	20.10

I mange afrikanske lande er sex et meget tabubelagt emne. Da sygdommen primært overføres seksuelt, kan det vanskeliggøre information om den, hvilket er den mest effektive spredningsbekæmpelse. Regeringerne i de afrikanske lande har generelt været for dårlige til at håndtere problemerne. Denne mangel på indsats har medført, at der ikke er grebet ind over for problemerne i tide, og derfor har sygdommen spredt sig til dimensioner, der er svære at begribe. Udover den ringe indsats i de forskellige landes regeringer er den afrikanske kultur med til at forstærke problemerne, da det ikke er socialt acceptabelt at have denne seksuelt overførte sygdom [9]. I nogle lande udstødes folk med AIDS, og dette medfører, at mange i Afrika lever med sygdommen i det skjulte. Dog viser det sig, at en aktiv indsats med informationskampagner kan være effektiv. I Sydafrika har massive præventionskampagner medført at op mod 55 % seksuelt aktive teenage piger bruger kondom under samleje [6]. I Uganda er udbredelsen, pga. effektive informationskampagner, faldet fra 8,3 % i 1999 til 5 % i 2001 [6]. Uganda er det eneste afrikanske land, der indtil nu har været i stand til synligt at vende HIV/AIDS epidemien.

Kønsfordelt spredning

Den kønsfordelte spredning af HIV/AIDS er ikke ens i de forskellige dele af verden. Overordnet set udgør kvinderne omtrent 50 % af alle HIV ramte, men grupperne fordeler sig forskelligt i og udenfor Afrika [6].

Allerede i 1980'erne stod det klart, at nogle grupper i den vestlige verden er mere eksponerede end andre. Specielt i homoseksuelle miljøer spredte sygdommen sig drastisk, og sygdommen er i den vestlige verden stadig i høj grad forbundet med dette miljø. Dog er der i dag til sammenligning med tidligere en højere grad af kvinder, der får konstateret HIV i den vestlige verden, hvilket kunne tyde på en øget heteroseksuel spredning.

I Afrika er mønsteret derimod anderledes. Her udgør kvinderne ca. 58 % af alle HIV ramte [6]. Dette viser, at der er et anderledes spredningsmønster, hvor heteroseksuel spredning er dominerende, hvilket forstærkes af fattigdomsproblemerne. Der er store problemer i hele verden med at acceptere kvindens ret til selvbestemmelse over deres egen krop, og med til at forstærke kvindens svage position er fattigdommen i de afrikanske samfund. *"By and large, most men, however poor can choose when, with whom and with what protection if any, to have sex. Most women cannot."* [10]. En afrikansk minister i et sydafrikansk land erklærede i år 2000, at kvinder også har ret til seksualitet, der ikke er livstruende [10]. Fattige kvinder lever således i høj grad i en risikogruppe, og dette kan være en af grundene til, at der i de afrikanske lande ses en større grad af smittede kvinder.

Konsekvenser af epidemien

HIV/AIDS epidemierne i Afrika har pga. de mange syge og den øgede dødelighed store konsekvenser for befolkningerne. Alvoren af specielt de økonomiske konsekvenser har som tidligere nævnt resulteret i, at bekæmpelsen af sygdommen ligger som nummer et på listen over indsatsområder opstillet af førende økonomer på Copenhagen Consensus konferencen.

Økonomi

De økonomiske konsekvenser af epidemien er specielt i de værst ramte lande meget dramatiske. Levevilkårene for store dele af befolkningen er blevet kraftigt reduceret pga. HIV/AIDS. Både på det mikro- og makroøkonomiske plan har epidemien store konsekvenser.

På det mikroøkonomiske plan viser det sig, at specielt de afrikanske landbrugssystemer er sårbare, da de ikke er mekaniserede, og mangel på arbejdskraft medfører, at HIV ramte familier opbruger opsparinger og sælger ejendom for at overleve. Undersøgelser fra Uganda viser, at dette gælder for 60 % af de ramte familier [11]. Dødeligheden i den voksne befolkning efterlader mange børn forældreløse med en meget usikker fremtid.

På et makroøkonomisk plan er AIDS epidemien medvirkende til, at GDP (Gross Domestic Product²) falder. Den økonomiske vækst i de hårdt ramte lande reduceres som en direkte konsekvens af de mange dødsfald og en uarbejdsdygtig befolkning, da det i høj grad er mennesker i den arbejdsdygtige alder, der rammes. For lande som Botswana kan faldet i økonomisk vækst på længere sigt være op mod 3.2 %, hvis der ikke foretages indgreb [11]. Desuden vil andelen af fattige stige. I Burkina Faso vil mængden af folk, der lever under fattigdomsgrænsen, stige fra 45 % i 2001 til estimeret 60 % i 2010, som et resultat af epidemien [6].

² Brutto National Produktet.

Uddannelse

En af de væsentlige faktorer, der leder til fremskridt i et samfund, er viden og uddannelse. HIV/AIDS epidemien har forringet uddannelsessystemet i mange af de lande, der er ramt af epidemien. Rent praktisk er der ikke den nødvendige arbejdskraft, da lærere naturligvis også rammes af sygdommen. I 1999 estimerede UNICEF at 860.000 børn havde mistet deres lærere til sygdommen siden begyndelsen af epidemien [6].

AIDS i familien har også betydning for børnenes uddannelse. I familier ramt af AIDS vil mange børn være nødsaget til at gå ud af skolen for at hjælpe med arbejdet. Undersøgelser i Benin viser, at 50 % af børn med begge forældre i live går i skole, mens tallet kun er 17 % for børn, der har mistet en eller begge forældre til AIDS [6].

Medicin og vaccine

Forskningen inden for AIDS vaccine og behandling har, til trods for de meget dramatiske menneskelige, udviklingsmæssige og økonomiske konsekvenser af sygdommen, ikke været højt prioriteret. Ud af en samlet global sygdomsforskning med en udgift på omkring 70 mia. \$ bruges omtrent 300 mio. \$ på AIDS vaccine forskning [6]. Der eksisterer i dag medicin til behandling af HIV, der går under betegnelsen antiretroviral medicin. Det er en kombinationsmedicinering, der reducerer antallet af HIV vira i kroppen uden at udrydde dem helt [12].

Prisen på medicin er grundet patentering meget høj, og den er derfor ubetalelig for den største del af befolkningerne i de værst ramte lande. Den meget høje pris for HIV medicinen giver en skævvridning af behandlingen. Af de 760.000 mennesker, der i dag estimeres at modtage antiretroviral medicin, bor 500.000 af disse i højindkomst lande. I Afrika modtager kun 0,1 % af HIV/AIDS ramte medicin, og udgør kun omtrent 1,3 % af markedet [6]. Med medicin er middellevetiden for smittede stærkt forøget. Uden medicin går der omkring 8 år, før voksne patienter udvikler AIDS [13, s. 32].

Der er endnu ikke fundet en vaccine mod HIV, men der er fundet resistente kvinder ved Victoriasøen med et immunsystem, der angriber HIV vira. Denne opdagelse kan måske lede til udvikling af en vaccine inden for en overskuelig årrække [14].

Smitteoverførsel

HIV virus findes i tårer, blod, sæd, præ-sæd, skedesekret og i modermælk. Sygdommen spreder sig primært gennem seksuelle kontakter. Af andre transmissionsveje er blodtransfusioner, urene nåle og fra mor til baby vigtige. Risikoen for smitteoverførsel fra mor til baby vurderes til at ligge på omkring 40 % i Afrika og 20-30 % i

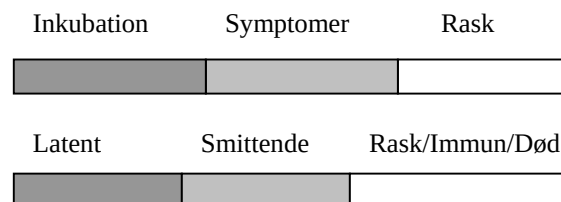
industrialiserede lande [5]. I 1985 blev det muligt at screene blod, og på denne måde er risikoen for smitte via blodtransfusioner let at eliminere ved tilstrækkelig kontrol.

Der er stor forskel på, hvor stor sandsynlighed der er for at blive smittet med HIV alt afhængig af omstændighederne. Det kan diskuteres, hvorvidt der er lige stor sandsynlighed for smitteoverførsel gennem hele inkubationsperioden, da undersøgelser tyder på, at der er større smitsomhed i det tidlige forløb efter smitte med HIV [13, s. 32].

Da virusset smitter gennem blodet, vil der være større sandsynlighed for seksuel smitte, hvis en eller begge partnere lider af andre kønssygdomme som f.eks. kønssår (chancroid) eller herpes. Derudover er der stor forskel på smittesandsynligheden alt efter seksuel praksis, hvor der f. eks. i homoseksuelle miljøer i udpræget grad er tale om analsex, hvilket øger smitterisikoen pga. større sandsynlighed for læsioner. I de sydlige afrikanske lande praktiseres desuden, hvad der kaldes tør sex, hvor der i kvindens skede indføres urter eller tandpasta for at opnå tørhed, som foretrækkes af mændene [15]. Denne praksis medfører, at kvinderne får mange rifter og sår, og der vil derfor være en væsentligt forøget smitterisiko. Der er efterhånden kommet fokus på denne farlige form for sex. I lande som Botswana tales der nu åbent, og på regeringsniveau, om tør sex for at ændre denne form for farlig seksuel adfærd [15].

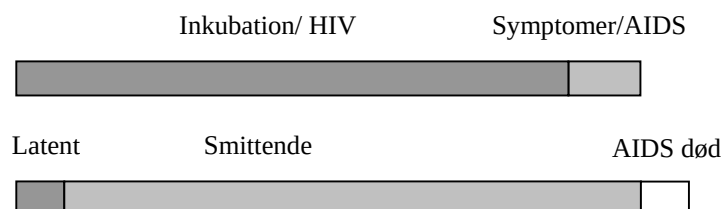
Kapitel 3. Matematisk epidemiologi

Epidemiologi er læren om smitsomme sygdommes forekomst i befolkningen og ændring i denne forekomst over tid. Spredningen af sygdommen afhænger af antallet af nye sygdomstilfælde (incidencen) og af sygdommens udbredelse i befolkningen (prævalancen). Epidemier spredt sig alt efter sygdommens karakter med fordoblingstider, der varierer fra dage til år. Udviklingen i smitsomheden af en smittende sygdom kan overordnet set beskrives på følgende måde. Efter en infektion har fundet sted forekommer latentperioden, hvor patogenet formerer sig, inden smitten kan bringes videre. Derefter kommer en smitteperiode, hvor immunforsvaret bekæmper sygdommen, hvorefter den syge bliver rask og evt. immun, eller værten (den syge) bukker under. Det normale forløb for de kliniske symptomer samt smittestatus er illustreret i figur 3.1.



Figur 3.1. Udviklingsforløb for en smitsom sygdom. Den øverste linie viser patientens kliniske symptomer, den nederste viser smittestatus.

Hvis man betragter forløbet af HIV/AIDS vil forholdet mellem de kliniske symptomer og smittestatus fordele sig anderledes end illustreret i figur 3.1. Den latente periode er nogle få dage, mens smitteperioden må måles i år. Smitteperioden er gennemsnitligt på ca. 8-9 år, hvis man ikke modtager behandling [13, s. 32]. I det følgende er medicinsk behandling ikke relevant, da der i udviklingslandene ikke er medicin til rådighed for mere end 0.5 % af de inficerede [6]. Den HIV smittede vil, når symptomerne på AIDS i udbrud opstår, dø efter en relativt kort sygdomsperiode. Sygdomsfasen, hvor de kliniske symptomer er åbenlyse, varer typisk 1-2 år [13, s. 32]. Sygdomsforløbet mht. kliniske symptomer og smittestatus for HIV/AIDS kan illustreres som vist i figur 3.2.

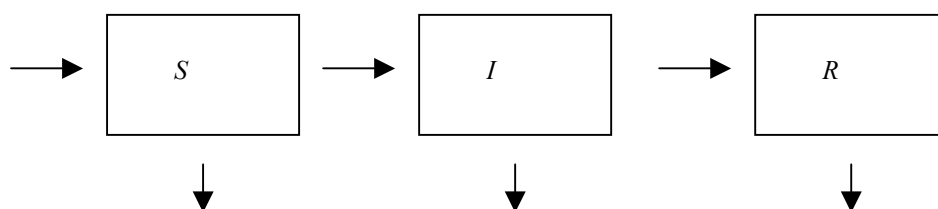


Figur 3.2. Udviklingsforløb for HIV/AIDS. Den øverste linje viser en HIV smittets kliniske symptomer og den nederste viser smittestatus.

Når HIV/ AIDS modelleres matematisk tages der udgangspunkt i sygdomsforløbet. Da latentperioden er meget kort i forhold til smitteperioden negligeres denne, når en model opstilles. Det antages også ofte, at den smittede ikke længere spreder sygdommen, når symptomerne på AIDS opstår. Dette skyldes, at den primære smittevej er seksuel overførsel, og det er derfor ikke urimeligt at antage, at den syge ikke længere opsøger nye partnere. Dette betyder, at de centrale epidemiologiske parametre for en matematisk modellering af udbredelsen af HIV/AIDS er inkubationstiden, som her svarer til den periode, hvor smitten bringes videre, og sygdomsperioden, der giver en tidsforsinkelse, hvorefter patienten dør. Denne opdeling er mere kompliceret, hvis patienten kommer i medicinsk behandling, men dette er som tidligere nævnt, ikke så relevant i denne sammenhæng, hvor det er udbredelsen af sygdommen i de hårdest ramte lande i Afrika, der beskrives.

SIR-modeller

Når en epidemi modelleres er det gerne udfra SIR-modellering. Denne metode giver med udgangspunkt i sygdomsforløbet en naturlig opdeling af systemet i tre variable nemlig: S , modtagelige (Susceptibles), I , inficerede (Infected) og R , døde i forbindelse med AIDS (**R**emovals/**R**ecovered). Der opereres med en samlet population, N , som er opdelt i modtagelige, inficerede og fjernede. Det er nu muligt at opstille kontinuerte eller diskrete modeller udfra denne definition af de variable. I denne sammenhæng er det udelukkende kontinuerte modeller, der er beskrevet. Den overordnede bevægelse mellem de variable er illustreret på figur 3.3.



Figur 3.3. Bevægelse mellem de variable i en SIR-model.

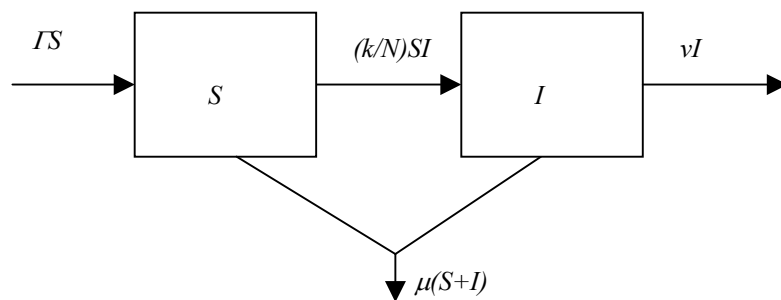
Når spredning af HIV/AIDS modelleres vil afgrænsningen af systemet ofte være omkring de modtagelige og de inficerede, da de AIDS syges indflydelse på spredningen af sygdommen kan negligeres. Afgrænsningen af systemet afhænger naturligvis af, hvad man ønsker at beskrive med modellen. Det er ikke svært at forestille sig en situation, hvor det er vigtigt at tage de AIDS syge med i systemet. Det kunne f.eks. være i et ønske om at estimere antallet af AIDS syge på et givent tidspunkt. I det følgende er der set bort fra gruppen af AIDS syge, hvorved HIV smittede forlader systemet, når de efter inkubationstiden udvikler AIDS.

Modellering af spredningen af HIV i en homogen befolkning

Den mest simple måde at beskrive spredningen af HIV på er ved at betragte befolkningen som værende homogen. I det følgende vil en simpel deterministisk model for spredning af HIV i sådan en befolkning blive opstillet. Der betragtes, som sagt, en homogen befolkning bestående af modtagelige og smittede. I denne befolkning er ind- og udstrømning tilladt. Indstrømningen i systemet opfattes her som de individer, der når en alder, hvor de er seksuelt aktive. Udstrømningen fra systemet sker, dels ved naturlig død, dels i overgangen til AIDS.

Der kan med udgangspunkt i en SIR-betragtning opstilles en kompartmentmodel, hvor befolkning beskrives med to variable; de modtagelige, S , og de inficerede, I . Kompartimentdiagrammet opstilles ud fra følgende betragtninger. Der vil være en indstrømning til systemet, som i denne model beskrives med IS . IS angiver tilvæksten til gruppen af modtagelige, som stammer fra unge, der bliver seksuelt aktive. Det kunne f.eks. være overgangen fra det 14 til 15 leveår.

Udstrømningen fra kompartmentdiagrammet beskrives ved dødsraten for naturlig død, og raten for bevægelsen ud af klassen af inficerede. Tilvæksten i tilfælde af naturlig død er givet ved leddet, $\mu(S+I)$, idet naturlig død forekommer både hos modtagelige og inficerede. Denne tilvækst er i modellen antaget ens for inficerede og modtagelige, hvilket ikke nødvendigvis er helt rimeligt, da de inficeredes immunforsvar er svækket pga. HIV virusset. Tilvæksten for bevægelsen ud af klassen af inficerede er givet ved leddet νI , hvor I/ν er sygdommens gennemsnitlige inkubationstid.



Figur 3.4. Kompartimentdiagram for en model der beskriver udbredelsen af HIV i en homogen befolkning med ind- og udstrømning.

Overgangen fra modtagelig til inficeret, er beskrevet ved den effektive kontaktrate gange sandsynligheden for, at en tilfældigt valgt partner er inficeret. Den effektive kontaktrate er i denne model et produkt af antallet af partnere per tidsenhed, c , og sandsynligheden for at blive smittet ved seksuel kontakt, β , og det antages at smitsomheden er konstant. Dette er ikke helt rimeligt, da forskellige former for seksuel

praksis har varierende smittesandsynligheder, jævnfør kapitel 2. På figur 3.4 ses kompartmentdiagrammet for den homogene model.

Ud fra kompartmentdiagrammet vist i figur 3.4 kan følgende differentiaalligningssystem opstilles ved at foretage en individbalance efter ”ind-ud” princippet:

$$\dot{S} = \Gamma S - k \frac{I}{S+I} S - \mu S \quad (3.1)$$

$$\dot{I} = k \frac{I}{S+I} S - \nu I - \mu I \quad (3.2)$$

Populationen N er ikke konstant, og for denne findes:

$$\dot{N} = \dot{S} + \dot{I} = S(\Gamma - \mu) + I(-\nu - \mu) \quad (3.3)$$

idet den totale population er givet ved

$$N = S + I \quad (3.4)$$

I tabel 3.1 ses de demografiske og epidemiologiske parametre, der optræder i modellen.

Tabel 3.1. Epidemiologiske og demografiske parametre		
Parameter	Enhed	Beskrivelse
$k = c\beta$	tid ⁻¹	Effektiv kontaktrate
c	tid ⁻¹	Seksualaktiviteten, antal forskellige seksualpartnere
β	-	Sandsynligheden for at blive smittet ved samleje med en inficeret
ν	tid ⁻¹	Raten for total AIDS død
$1/\nu$	tid	Den gennemsnitlige inkubationstid
Γ	tid ⁻¹	Raten for overgang til seksuelt aktive
μ	tid ⁻¹	Raten for naturlig død

Analyse af modellen ved epidemiens tidlige forløb

Ved epidemiens start kan antallet af modtagelige sættes lig befolkningstallet, $S_0 = N$, hvorved udtrykket for andelen af inficerede kan reduceres til:

$$\dot{I} = kI - \nu I - \mu I \quad (3.5)$$

Denne differentiaalligning kan umiddelbart løses og løsningen er:

$$I(t) = I(0)e^{(k-\nu-\mu)t} \quad (3.6)$$

Nu er det muligt at bestemme fordoblingstiden ved epidemiens udbrud, og den er givet ved:

$$T_2 = \frac{\ln 2}{(k - \nu - \mu)} \quad (3.7)$$

Når sygdommen udbredes, som beskrevet med ligning 3.6, vil antallet af nye tilfælde stige eksponentielt, hvis den effektive kontaktrate er større end raten for bevægelsen ud af klassen af inficerede, $k > \nu + \mu$, hvorimod epidemien vil dø ud, hvis $k < \nu + \mu$. Denne betragtning giver anledning til at indføre reproduktionsraten ved epidemiens tidlige forløb, R_0 , som også kaldes den basale reproduktionsrate.

Den basale reproduktionsrate, R_0 , er et udtryk for, hvor mange individer en smittet kan nå at sprede sygdommen til i løbet af en smitteperiode, og størrelsen giver et godt indblik i sygdommens smitsomhed. Den kan udtrykkes som antal effektive kontakter per tidsenhed, k , gennem hele smitteperioden, $1/(\nu + \mu)$.

$$R_0 = \frac{k}{\nu + \mu} = \frac{c\beta}{\nu + \mu} \quad (3.8)$$

Ved at anvende udtrykket for fordoblingstiden kan R_0 også udtrykkes som

$$R_0 = \frac{\ln 2}{(\nu + \mu)T_2} + 1 \quad (3.9)$$

Den basale reproduktionsrate er en håndgribelig størrelse, og den kan betragtes som en kontrolparameter for udbredelsen af sygdommen. Hvis $R_0 < 1$ vil der ikke ske en stigning i smittetilfælde, og derved vil der ikke opstå en epidemi. Har man i stedet en situation, hvor $R_0 > 1$ vil der ske en sygdomsspredning med epidemisk karakter. For den konkrete model, er $R_0 > 1$ både den nødvendige og tilstrækkelige betingelse for, at der opstår en epidemi, hvorved befolkningen uddør.

Simuleringer med den homogene model

I det følgende udføres beregninger med den homogene model for at illustrere dynamikken i sådan et system. Det er udført beregninger med to forskellige parametersæt, sæt a og b. Parametersæt a har $R_0 > 1$, hvor udbredelsen af sygdommen har epidemisk karakter, og parametersæt b har $R_0 < 1$, hvorved der ikke opstår en epidemi.

Parametrene, der er listet i tabel 3.2, er valgt ud fra følgende betragtninger. For parametersæt a er fordoblingstiden valgt til 3 år. Mange steder er der observeret lavere fordoblingstider, men dette er ofte inden for begrænsede grupper og ofte i bymiljøer, og da modellen beskriver en total befolkning sættes fordoblingstiden således noget højere. I parametersæt b er valgt en effektiv kontaktrate k , der er så lille, at R_0 bliver mindre end 1. Med dette parametersæt er der derfor ikke grobund for en epidemi. Den gennemsnitlige inkubationstid er sat til 9 år, og raten for tilvæksten af modtagelige er sat til 0,05 per år.

Tabel 3.2. Parametervalg.			
Parametersæt		a) Forløb med $R_0 > 1$	b) Forløb med $R_0 < 1$
k	år ⁻¹	0.36 ($T_2=3$ år)	0.05
Γ	år ⁻¹	0.05	0.05
ν	år ⁻¹	0.11	0.11
μ	år ⁻¹	0.02	0.02

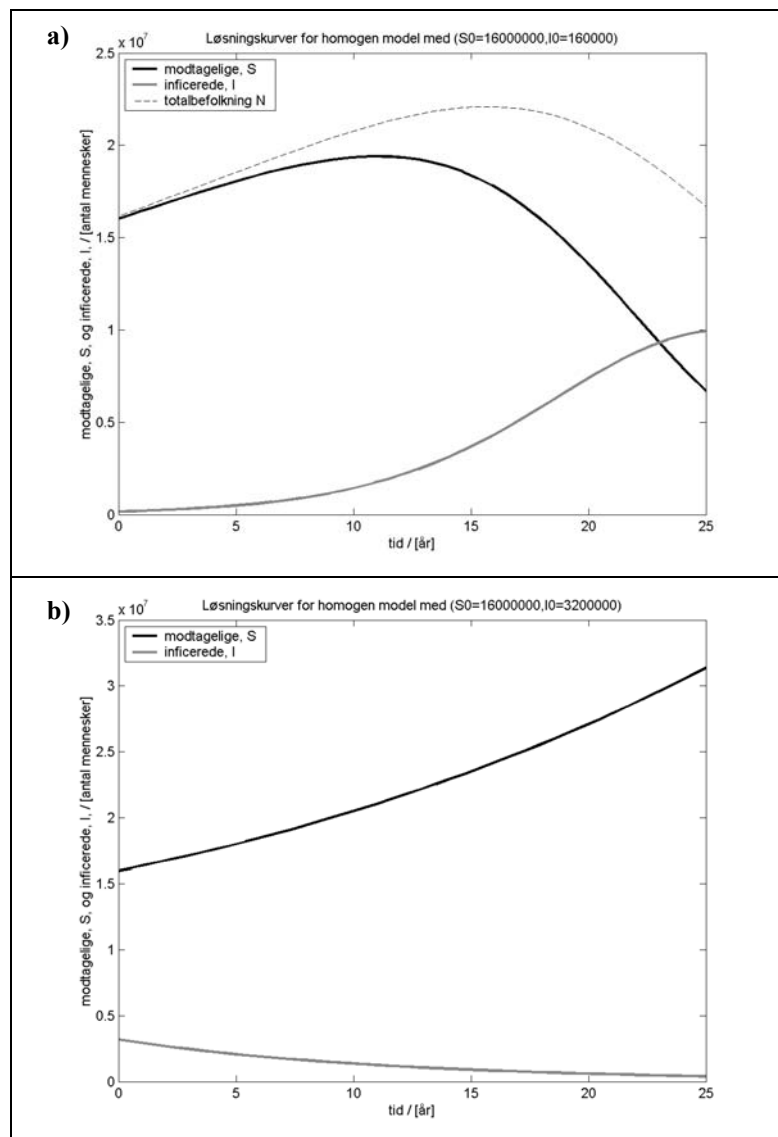
Begyndelsesbetingelserne for beregningerne er vist i tabel 3.3. For parametersæt a betragtes en befolkning, der fra starten har 1% inficerede. Der startes med 20% inficerede, når der regnes med parametersæt b. Det høje antal inficerede er valgt for den grafiske illustrations skyld, da grafen for udviklingen i antallet af inficerede ellers vil falde sammen med x-aksen. I begge tilfælde er systemets udvikling beregnet over en tidsperiode på 25 års.

Tabel 3.3. Begyndelsesbetingelser for beregningerne.			
		Hørende til parametersæt a	Hørende til parametersæt b
S_0	antal	16.000.000	16.000.000
I_0	antal	160.000 (1% af S_0)	3.200.000 (20% af S_0)

Løsningskurverne for differentialligningerne med det ovenstående parametervalg og begyndelsesbetingelser er vist i figur 3.5. Figur 3.5a viser løsningskurverne, når den basale reproduktionsrate er større end 1, $R_0 > 1$, og figur 3.5b viser dynamikken i systemet, når der ikke opstår en epidemi, dvs. for $R_0 < 1$. Der er i begge tilfælde udført beregninger over en tidsperiode på 25 år.

Når $R_0 > 1$, figur 3.5a, ses et eksempel på det generelle forløb, der kendetegner dynamikken i denne model, når der udvikles en epidemi. Der vil i starten af epidemien være en tilvækst i både modtagelige og inficerede. Efter en årrække vil antallet af modtagelige begynde at falde. Dette sker, når andelen af inficerede individer i befolkningen når et niveau, hvor afgang fra klassen af modtagelige overstiger tilvæksten. I den konkrete beregning sker dette efter ca. 11 år. I løbet af de 25 år er antallet af inficerede stadig i vækst. Antallet af inficerede vil, hvis beregningen køres

over længere tid, også begynde at falde. Dette sker når afgang pga. AIDS overstiger tilvæksten i inficerede. Det samlede befolkningstal er også vist i figuren. Det ses, at dette begynder at aftage efter ca. 16 år. Faldet i totalbefolkningen skyldes den kraftige afgang fra systemet pga. AIDS, når andelen af inficerede er stor.



Figur 3.5. Løsningskurver for modtagelige og smittede for parametervalg svarende til
a) $R_0 > 1$ og b) $R_0 < 1$.

Betragtes løsningskurven for parametersæt b, figur 3.5b, hvor der ikke opstår en epidemi, dvs. når $R_0 < 1$, ses der ikke overraskende en stigning i antallet af modtagelige og et fald i antallet af inficerede. I dette system vil antallet af modtagelige fortsætte med at stige, også hvis tidsperioden forlænges. Dette skyldes, at infektionen uddør samtidig med, at der er en tilvækst i befolkningen, der overstiger naturlig død. Antallet af inficerede falder, da parametrene netop er valgt således, at den afledede af de inficerede er negativ. Herved opnås en aftagende løsningskurve, som går mod nul.

Faseplansanalyse

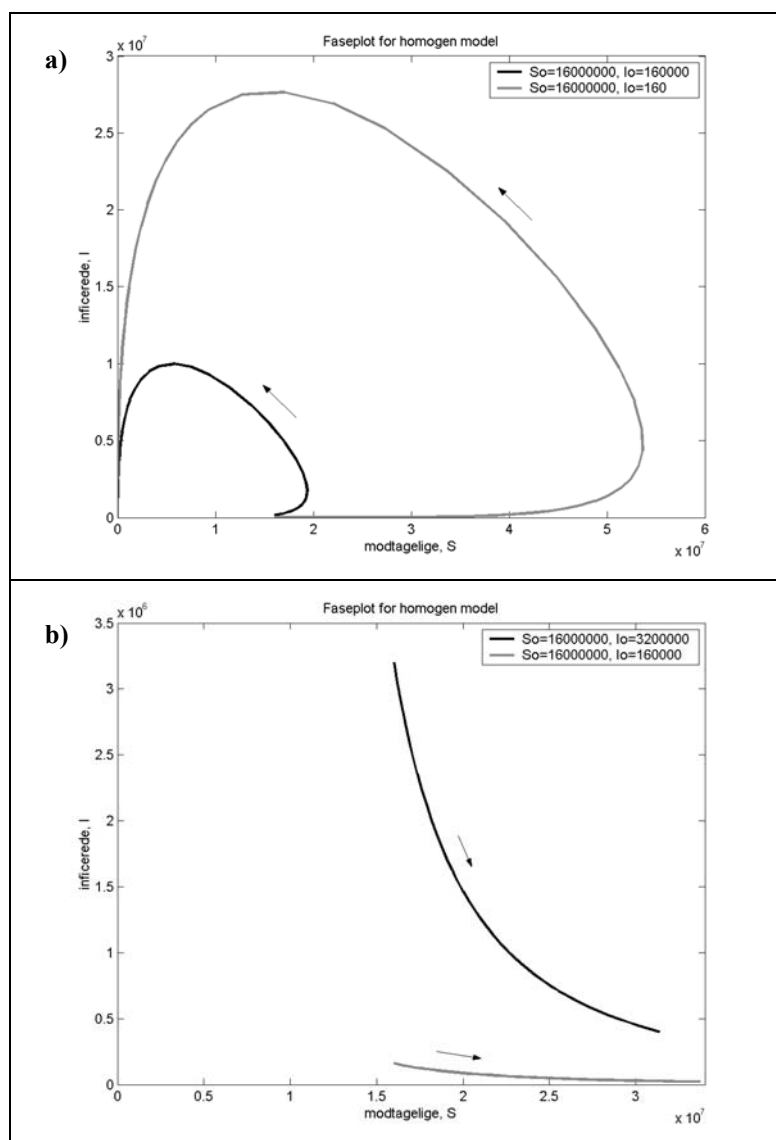
Systemets er beskrevet med et autonomt differentiaalligningssystem, da tiden kun indgår implicit i S og I , som er funktioner af tiden. Det er derfor muligt at lave en faseplansanalyse af modellen, hvor banekurverne afbildes som (S,I) -kurver i et (S,I) -koordinatsystem. Faseplansanalyser kan anvendes til at sige noget generelt om forløbet af systemets løsninger.

Tabel 3.4. Begyndelsesbetingelser for faseplot med hhv. parametersæt a og b.			
		Hørende til parametersæt a	Hørende til parametersæt b
S_{01}	antal	16.000.000	16.000.000
I_{01}	antal	160.000	3.200.000
S_{02}	antal	16.000.000	16.000.000
I_{02}	antal	160	160.000

Figur 3.6 viser faseplot for de to sæt af parametre givet i tabel 3.2. For begge parametervalg er der foretaget beregninger med to forskellige sæt begyndelsesbetingelser. Disse er angivet i tabel 3.4.

Figur 3.6a viser faseplottet for modellen med parametersæt a, hvilket viser en situation, hvor der opstår en epidemi. Beregningen er foretaget over en periode på 400 år for at få hele forløbet med, selvom det ikke er specielt relevant i praksis at se på så lange tidsperioder. De to sæt begyndelsesbetingelser giver banekurver med samme generelle forløb, men med mindre udsving når andelen af inficerede fra start er stor. De mindre udsving skyldes, at totalbefolkningen ikke når at vokse i særlig lang tid, før afgangens pga. AIDS for alvor sætter ind. I begge tilfælde gennemløbes banekurverne mod uret, og de bevæger sig mod $(0,0)$, hvilket betyder at befolkningen uddør. $(0,0)$ er ligevægtspunkt for modellen ved dette parametervalg, da alle banekurver vil bevæge sig mod dette punkt, selvom modellen har en singularitet i punktet. Dette kan eftervises ved at se nærmere på den afledte af de modtagelige over de inficerede, dS/dI , når denne nærmer sig nul.

Faseplottet for parametersæt b er vist i figur 3.6b. Med dette valg af parametre vil der ikke opstå en epidemi. Begge banekurver er beregnet så de gennemløber en tidsperiode på 25 år. I denne situation er forløbet ikke overraskende radikalt anderledes, end når der opstår en epidemi. Det ses som forventet, at gruppen af modtagelige vokser, mens gruppen af smittede dør ud. En længere tidsperiode vil blot vise, at banekurverne kommer tættere og tættere på x-aksen. Systemet har således ikke noget ligevægtspunkt.



Figur 3.6. Den homogene model illustreret ved faseplot.

Modellens begrænsninger

Umiddelbart forekommer den homogene model ikke realistisk, når lange tidsperioder betragtes, da modellen leder til en dynamik, hvor befolkningen, i tilfælde af en epidemi, altid uddør. Til gengæld er modellen god til at give et billede af det tidlige udviklingsforløb, hvor der ikke er foretaget indgreb, og bevidstheden om sygdommen i befolkningen er lav. Data for antallet af inficerede i det tidlige forløb kan sammen med modellen anvendes til at give et første estimat af de epidemiologiske parametre. Har man estimeret af fordoblingstiden, inkubationstiden og dødsraten, kan den basale reproduktionsrate estimeres, og ud fra denne kan den effektive kontaktrate estimeres. En simpel model er derfor et godt værktøj til at estimere parametre, men den er ikke særlig egnet til at give lange forudsigelser om udbredelsen af sygdommen.

Antagelsen, om at befolkningen opfører sig homogent, er, når det drejer sig om seksuelt overførte sygdomme, ikke en realistisk antagelse. Denne antagelse kan lede til en undervurdering af, hvad der skal til for at en epidemi udbryder, hvilket illustreres i det efterfølgende afsnit, hvor modellen udvides til at medtage heterogenitet i de seksuelle mønstre. I nogle tilfælde, med lukkede miljøer kan den homogene betragtning forekomme rimelig.

Heterogenitet i befolkningen

I det foregående er der opereret med en antagelse om en homogen betragtning af de seksuelle kontakter i befolkningen. Denne antagelse er ikke altid hensigtsmæssig inden for modellering af seksuelt overførte sygdomme, f.eks. er aktivitetsniveauet i det homoseksuelle miljø generelt meget højere end i det heteroseksuelle. Ydermere vil der typisk være individer med et langt højere aktivitetsniveau end gennemsnittet også inden for den heteroseksuelle befolkning. Derfor er det i modellering af seksuelt overførte sygdomme relevant at inddеле befolkningen i grupper med forskellig aktivitetsniveau, hvorved en heterogen blanding af de seksuelle kontakter opnås.

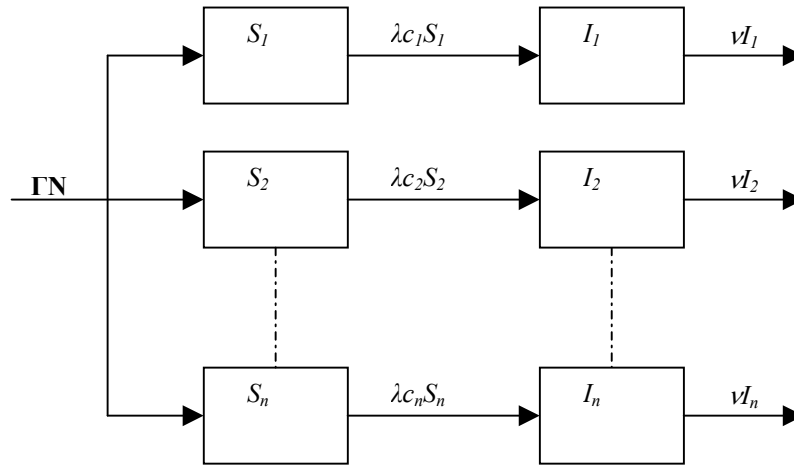
I denne udvidede model inddeles befolkningen i n undergrupper med forskellig seksualaktivitet, disse inddeles i modtagelige, S_i , og inficerede, I_i . Der er som for den homogene model ind- og udstrømning i systemet, men i denne model foregår udstrømningen udelukkende ved udvikling af AIDS, her givet som νI_i . Indstrømningen i systemet er igen givet som en konstant rate, ΓS_i . Igen skal tilvæksten til gruppen af modtagelige fortolkes som indstrømning af unge, der bliver seksuelt aktive.

Kompartimentdiagrammet for modellen er vist i figur 3.7. Der vil her være interaktion mellem alle de forskellige kompartments. Denne interaktion er ikke illustreret grafisk, da det vil gøre kompartimentdiagrammet uoverskueligt. Interaktionen mellem grupperne er givet i udtrykket for smitteraten, λ .

Overgangen fra modtagelige til inficerede er beskrevet ved hjælp af smitteraten, λ , der er defineret som:

$$\lambda(t) = \beta \frac{\sum c_i I_i}{\sum c_i N_i} \quad (3.10)$$

hvor $\sum c_i I_i$ er antallet af smittende kontakter per tidsenhed, og $\sum c_i N_i$ er det totale antal kontakter per tidsenhed. Smitteraten er derved et udtryk for, at kontakterne for den i 'te gruppe vælges tilfældigt i hele befolkningen.



Figur 3.7. Kartmentdiagram for model af befolkning, der er inddelt i grupper efter seksuel aktivitet.

Ud fra kartmentdiagrammet kan følgende differentiaalligningssystem opstilles:

$$\dot{S}_i = \Gamma N - \lambda c_i S_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.11)$$

$$\dot{I}_i = \lambda c_i S_i - \nu I_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.12)$$

Analyse af den heterogene model i det tidlige forløb

Det er muligt at udlede et udtryk for den afledede af smitteraten, λ . Dette opnås ved først at multiplicere udtrykket i ligning 3.12 med kontaktraten og derefter summere over alle grupper. Herved fås:

$$\sum c_i \dot{I}_i = \lambda \sum c_i^2 S_i - \nu \sum c_i I_i \quad (3.13)$$

Deles udtrykket med antallet i gruppe i multipliceret med den tilhørende kontaktrate summeret over alle grupper, $\sum c_i N_i$, fås nu et udtryk for den afledede af smitteraten, λ .

$$\dot{\lambda} = \lambda \frac{\sum c_i^2 S_i}{\sum c_i N_i} - \nu \frac{\sum c_i I_i}{\sum c_i N_i} = \lambda \frac{\sum c_i^2 S_i}{\sum c_i N_i} - \frac{\nu}{\beta} \lambda \quad (3.14)$$

Ved epidemiens start kan man antage, at befolkningstallet i gruppen i af modtagelige er lig det samlede befolkningstal i denne gruppe, $S_{i0} = N_i$. Med denne antagelse får man følgende udtryk for den afledede af smitteraten:

$$\mathcal{R}_0 = (c^* - \nu / \beta) \lambda \quad (3.15)$$

hvor

$$c^* = \frac{\sum c_i^2 N_i}{\sum c_i N_i} \quad (3.16)$$

Udtrykket givet ved ligning 3.16 er ækvivalent med den basale reproduktionsrate i den homogene model. Når $c^* \beta / \nu > 1$ vil der opstå en epidemi, ellers ikke.

Udbrud af epidemi i heterogen befolkning i forhold til homogen

Man kan sammenligne tærskelværdierne for, hvornår en epidemi udbryder i det homogene system med, hvornår den vil udbryde i et tilsvarende heterogent system. For den homogene model skal kontaktraten være mindre end raten for overgangen til AIDS delt med smittesandsynligheden, $c < \nu / \beta$, for at undgå en epidemi. For den tilsvarende heterogene betragtning skal c^* givet ved ligning 16 være mindre end raten for overgangen til AIDS delt med smittesandsynligheden, $c^* < \nu / \beta$, hvis en epidemi skal undgås. For en homogen befolkning vil kontaktraten, c , være et udtryk for det gennemsnitlige antal af kontakter. Denne størrelse er mindre end c^* , hvorfor der kan tænkes situationer, hvor den homogene model vil forudsige, at der ikke opstår en epidemi, mens den heterogene model vil forudsige, at epidemien bryder ud. Dette vises med et eksempel i det følgende.

Hvis der betragtes en befolkning, der kan opdeles i to grupper, vil tærskelværdierne være givet ved ligning 3.17 og 3.18. I den homogene befolkning, i et system uden naturlig død, findes følgende tærskelværdi for epidemien, hvor c er den gennemsnitlige kontaktrate:

$$c_m = \frac{c_1 N_1 + c_2 N_2}{N_1 + N_2} < \frac{\nu}{\beta} \quad (3.17)$$

I den heterogene model haves i stedet:

$$c^* = \frac{c_1^2 N_1 + c_2^2 N_2}{c_1 N_1 + c_2 N_2} < \frac{\nu}{\beta} \quad (3.18)$$

Det er nu muligt opstille et sæt af parametre, hvor der i den homogene befolkning ikke vil opstå en epidemi, mens der i den heterogene model udbryder en epidemi.

Tabel 3.4. Parameter valg for grupper og udregnet tærskelværdi ν/β og beregnet c^* og c_m								
N_1	N_2	c_1	c_2	β	ν	ν/β	c^*	c_m
16000000	100000	2	15	0.05	0.11	2.2	2.58	2.08

Som det ses i tabel 3.4 er der i den homogene model ikke grobund for en epidemi med de givne parametre, da gennemsnittet af seksuelle kontakter er mindre end tærskelværdien givet ved ligning 3.17, $c_m < \nu/\beta$, mens der vil opstå en epidemi i den heterogene befolkning, idet den effektive kontaktrate er større end tærskelværdien givet ved ligning 3.18, $c^* > \nu/\beta$.

Det kan forekomme overraskende, at den heterogene model kan komme ud med et så anderledes resultat. Det kunne forventes, at der ikke spredte sig en epidemi i den mindre aktive befolkning, men da partnere vælges tilfældigt i befolkningen, er der forøget risiko for at vælge én, der er meget seksuelt aktiv, og derved en person med større smitterisiko.

I modellen med den homogene befolkning vil personer betragtes som havende c partnere over en tidsperiode. Derved vil man have kontakter med personer, der har samme antal af partnere. Dette er ikke tilfældet i den heterogene befolkning. Hvis befolkningen inddeles i grupper med forskellige antal partnere, vil der imellem grupperne også være interaktion. Og i denne opdeling vil der for de personer, der har få partnere være større risiko for at interagere med personer med stor mobilitet, og derved ligger der en øget risiko for en epidemisk spredning.

Simuleringer med den heterogene model

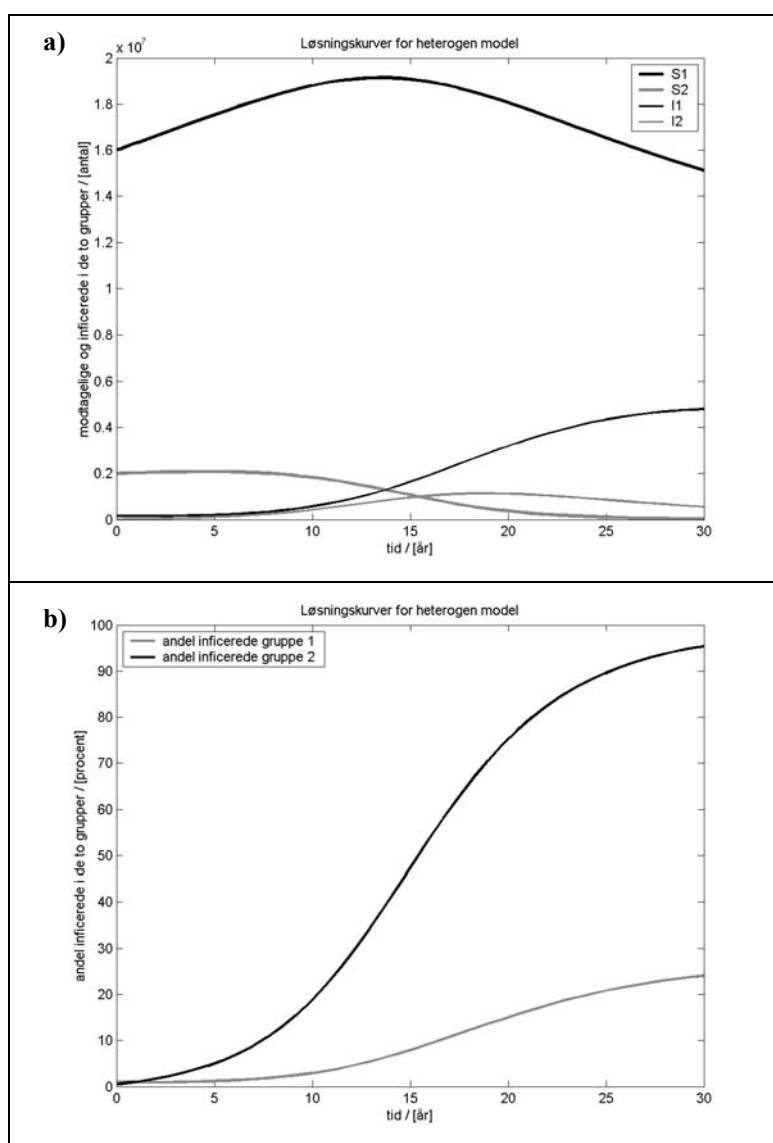
I det efterfølgende vil der foretages beregninger med den heterogene model. Befolkningen opdeles for enkelthedens skyld i to grupper med forskellig seksuel aktivitet.

I tabel 3.5 ses parametervalget til beregninger med den heterogene model med to grupper. Gruppen med høj seksuel aktivitet har indeks 2, og gruppen med mindre seksuel aktivitet har indeks 1.

Tabel 3.5. Parametervalg for model med to grupper.		
Parameter		Værdi
β	-	0.05
Γ	år ⁻¹	0.02
ν	år ⁻¹	0.11
c_1	år ⁻¹	2
c_2	år ⁻¹	15

I tabel 3.6 ses begyndelsesbetingelserne for beregningerne. Løsningskurverne for det givne parametervalg og begyndelsesbetingelser er vist i figur 3.8. Figur 3.8a viser antallet af modtagelige og inficerede i de to grupper, mens figur 3.8b giver andelen af inficerede i de to grupper.

Tabel 3.6. Begyndelsesbetingelser for model med to grupper.		
S_1	antal	16000000
S_2	antal	2000000
I_1	antal	160000
I_2	antal	10000



Figur 3.8. Løsningskurver for inficerede og modtagelige i de to grupper, hvor a) viser antallet af modtagelige og inficerede, mens b) viser andelen af inficerede i procent.

I figur 3.8a ses det, at der med de givne parametre er grobund for en epidemi i hele befolkningen. For begge grupper ses et forløb, hvor der tidligt er en nærmest eksponentiel stigning i gruppen af inficerede, men at denne efter et stykke tid aftager grundet et generelt fald i befolkningstilvæksten. For gruppe 1, der er mindre seksuelt aktive end gruppe 2, ses det, at der ikke på noget tidspunkt er flere inficerede end modtagelige. I gruppe 2 ses modsat, at der efter en periode på ca. 15 år vil være flere inficerede end modtagelige. Dette forløb ses tydeligere illustreret på figur 3.8b, der viser andelen af inficerede i de to grupper. Her ses det, at der for den seksuelt meget aktive gruppe kommer en udbredelse af HIV på 95 %, mens der i den mindre seksuelt aktive gruppe er omkring 25 % inficerede efter 30 år.

Diskussion af den heterogene model

Den heterogene model giver et mere nuanceret billede af forløbet for en epidemi. Den giver et overslag over udbredelsen i et samfund, hvor grupper med høj seksuel aktivitet kan give anledning til, at der startes en epidemi. Dog er der i modellen forudsat, at partnere vælges tilfældigt, og i nogle situationer kan dette være en forkert forudsætning. Betragtes f.eks. et homoseksuelt miljø, forekommer der ikke i særlig høj grad interaktion med den heterogene befolkning, og derved kan epidemien godt blive indeholdt i den homoseksuelle gruppe og ikke sprede sig til resten af befolkningen. Det vil i den situation være relevant at undersøge den homoseksuelle gruppe separat, og underinddele den i grupper med forskellig seksuel aktivitet.

Andre detaljer

Der er andre måder at udvide modellen end den her viste. En meget hensigtsmæssig udvidelse vil være at opstille en aldersafhængig model, hvor de variable er afhængige af både alder og tid. Denne inddeling vil være relevant, da sygdommen primært er seksuelt overført, og den er derfor stærkt aldersafhængig. Børn smittes stort set kun ved fødslen (vertikal smitte). I teenageårene har mange deres seksuelle debut, og det er fra denne alder, man kommer i risikogruppen. Man har varierende risiko op gennem årene, alt efter hvor seksuelt aktiv man er, typisk er unge mere aktive.

Interaktionen mellem de variable i en SIR-model kan variere i forhold til det her beskrevne, og antallet af AIDS tilfælde kan inddrages som en variabel. Med hensyn til interaktion vil forskellige antagelser f.eks. kunne lede til et system med feedback, hvis man f. eks. kan blive rask og gå fra inficeret til modtagelig. En realistisk måde, hvor der opstår en anden interaktion mellem de variable, end de her viste, er, hvis man inddrager vertikal smitte, hvor syge kvinder føder både syge og raske børn.

I denne modellering er der ikke forskel på smitsomhed fra mand til kvinde og omvendt, hvilket ville være mere realistisk. Der er heller ikke inddraget variationer i smitsomheden af forskellige grupper grundet deres forskellige seksuelle vaner, f. eks. er

smitterisikoen forøget ved analt samleje, eller andre former for seksuel praksis, hvor der i højere grad kommer læsioner på kønsdelene [10]. Desuden er der i ulande ofte ikke særlig god adgang til sundhedsvæsenet. Dette medfører en generelt større udbredelse af andre kønssygdomme, hvilket også øger smitterisikoen [13, s. 126].

Kapitel 4. Anderson, May og McLeans model

I 1988 udgav Anderson, May og McLean en artikel i Nature [3], der beskriver de mulige demografiske konsekvenser af AIDS i udviklingslande forudsagt ved hjælp af en simpel epidemiologisk model baseret på SIR-metoden. Modellen er bevidst holdt meget simpel, idet den eksisterende viden på dette tidspunkt var meget begrænset. Vidensniveauet vanskeliggør en præcis bestemmelse af de centrale epidemiologiske parameter, og den matematiske struktur af den epidemiologiske model er ligeledes usikker pga. manglende viden om sygdommens patologi.

Usikkerheder vedrørende patologi og smitteveje

Anderson et al. [3] peger på flere centrale usikkerhedsmomenter vedrørende den manglende viden om sygdommen og dens smitte veje, som skal tages i betragtning, inden en model opstilles:

1. Det vides ikke, hvor stor en del af de HIV smittede, der faktisk udvikler AIDS, og hvor lang tidshorisonten er for inkubation af sygdommen.
2. Sandsynligheden for vertikal smitte (fra mor til nyfødt) er ukendt.
3. Patologien af HIV mutationer, der observeres i flere lande på dette tidspunkt (HIV-1 i forhold til HIV-2), kendes ikke. HIV-1 er den mest kendte mutation.
4. Betydningen af kønssygdomme samt sår og skrammer på kønsdele ved heteroseksuel spredning er ikke fastlagt.
5. Det vides ikke, i hvor stort et omfang smitsomheden af en smittet ændrer sig gennem sygdommens inkubationstid.
6. De nøjagtige sandsynligheder for horisontal spredning ved seksuel kontakt fra mand til kvinde og omvendt er ikke kendte.
7. Der er meget begrænset viden om de seksuelle mønstre i givne miljøer. Dette gælder specielt for Afrika.

Der findes estimater af flere af de epidemiologiske parametre, men de er baseret på et spinkelt statistisk grundlag, som primært stammer fra observationer af homoseksuelle miljøer i USA. Når et central afrikansk land beskrives, ser disse størrelser meget anderledes ud, da sygdommen har et radikalt anderledes spredningsmønster.

Tilbundsgående undersøgelser af sygdommen vanskeliggøres af den lange middelinkubationstid, idet medicinske studier af inficerede bliver langvarige. Med dette in mente findes der undersøgelser af HIV og AIDS tilfælde fra flere afrikanske storbyer, hvor prostituerede, gravide kvinder og personer med kønssygdommen i nogen grad er i kontakt med sundhedsvæsenet. De epidemiologiske parametre i Anderson et al.'s model er estimeret på baggrund af disse data. De demografiske parametre i modellen som fødselsrate, dødsrate og befolkningsvækst kan derimod angives med rimelig nøjagtighed.

Beskrivelse af modellen

I det følgende er den af Anderson et al. opstillede model beskrevet. Først er de grundlæggende antagelser angivet, derefter er modellen angivet, og til slut er dens løsning og kritiske parameterkombinationer beskrevet. Forfatterens beskrivelse af modellen er meget sparsom, og der er derfor efterfølgende foretaget en analyse af modellen.

Antagelser

Da modellen bevidst er holdt meget simpel, har det været nødvendigt at foretage nogle antagelser. Disse antagelser er baseret på de usikkerheder, der er beskrevet i det ovenstående.

1. Det antages, at alle HIV smittede udvikler AIDS. På dette tidspunkt vidste man ikke, om der forekom immune individer, og flere forskere regner med vis andel immune.
2. AIDS patienter udgør ikke en separat klasse, da middelinkubationstiden (her sat til 9 år på baggrund af undersøgelser fra USA) ser ud til at være lang i forhold til den forventede levealder for en AIDS syg (ca. 1 år).
3. Modellen beskriver en homogen befolkning, idet der mangler data fra afrikanske lande til en inddeling i grupper med forskellige seksuelle mønstre og smitteveje.
4. Der skelnes ikke mellem mænd og kvinder, hvilket betyder, at sandsynligheden for smitte fra mand til kvinde er antaget at være lig sandsynligheden for smitte fra kvinde til mand. Denne antagelse svarer pænt overens med de data, der findes for Afrika.

Opstilling af modellen

Anderson et al. angiver nedenstående simple differentialligningssystem til beskrivelse af dynamikken af en HIV/AIDS epidemi i et central afrikansk land.

$$\dot{N} = N[(\nu - \mu) - (\alpha + (1 - \varepsilon)\nu)(Y/N)] \quad (4.1)$$

$$\dot{Y} = Y[(\beta c - \mu - \alpha) - \beta c(Y/N)] \quad (4.2)$$

hvor netto fødselsraten i det givne samfund B er defineret som:

$$B = \nu[N - (1 - \varepsilon)Y] \quad (4.3)$$

$N(t)$, er den totale befolkning eller befolkningstallet til tiden, t . Denne er inddelt i modtagelige $X(t)$ og inficerede $Y(t)$.

Modellens parametre

Modellens parametre kan inddeles i epidemiologiske og demografiske parametre. De epidemiologiske parametre er beskrevet i tabel 4.1, mens en beskrivelse af de demografiske parametre findes i tabel 4.2.

Tabel 4.1. Epidemiologiske parametre.		
Parameter	Enhed	Beskrivelse
λ	år ⁻¹	Per capita smitterate for voksne, $\lambda = \beta c Y/N$
β	-	Sandsynlighed for smitte ved kontakt med smittet partner
c	år ⁻¹	Middelrate for erhvervelse af sexpartnere*
ε	-	Andel af nyfødte, der ikke er smittede, selvom moderen har HIV
$1-\varepsilon$	-	Andel nyfødte med HIV, der dør meget tidligt (her ved fødslen)
α	år ⁻¹	Dødsrate for AIDS relateret død

*c er ikke middelværdien, men middelværdien for forholdet mellem variansen og middelværdi for den relevante fordeling af 'partner-erhvervelses' rater, ($c = m + \sigma^2/m$).

Tabel 4.2. Demografiske parametre.		
Parameter	Enhed	Beskrivelse
μ	år ⁻¹	Dødsrate for 'naturlig' død, dvs. uden relation til AIDS
ν	år ⁻¹	Fødselsrate per capita før HIV infektion i befolkningen*

*Kvinde per kvinde eller tilsvarende afkom per capita for et 1:1 forhold mellem kønnene.

For at øge gennemskueligheden af parametrene i modellen indfører forfatterne følgende notation, som anvendes i deres analyse af betydningen af modellens parametre.

1. $r = \nu - \mu$ er væksten af befolkningen før infektion med HIV.
2. $\Lambda = \beta c - (\mu + \alpha)$ er væksten af infektionen i befolkningen ved epidemiens start.
3. $\theta = \alpha + \nu(1 - \varepsilon)$ er overdødeligheden forårsaget af infektionen.

Analytisk løsning samt analyse af kritiske parametre

Differentialligningssystemet kan løses analytisk for befolkningstallet, $N(t)$, og udbredelsen af infektionen givet som forholdet mellem antallet af smittede og befolkningstallet, $Y(t)/N(t)$. Anderson et al. angiver følgende løsning:

$$N(t) = N(0)e^{rt} \left[1 + (b/a)\Delta(e^{at} - 1) \right]^{-\theta/t} \quad (4.4)$$

$$y(t) = \left[\Delta e^{at} \right] / \left[1 + (b/a)\Delta(e^{at} - 1) \right] \quad (4.5)$$

hvor $a = \Lambda - r$ og $b = a + \varepsilon\nu$. Δ er den relative udbredelse til $t = 0$, $\Delta = Y(0)/N(0)$.

Modellen udviser tre hovedmønstre afhængigt af den basale reproduktionsrate, R_0 , som for denne model er givet ved:

$$R_0 = \frac{\beta c}{\mu + \alpha} \quad (4.6)$$

Hvis reproduktionsraten givet ved ligning 4.6 er mindre end en, $R_0 < 1$, vil infektionen ikke etableres i befolkningen, og der vil derfor ikke opstå en epidemi. Denne størrelse definerer derfor epidemiens kontrol problem; de seksuelle mønstre givet ved partnererhvervelses raten, c , skal ændres for at stoppe en epidemi, så R_0 bliver mindre end 1.

Sker der en hurtig vækst i HIV tilfælde, hvilket er observeret i flere afrikanske lande på dette tidspunkt, da er det mere relevant, at se på dynamikken af systemet når reproduktionsraten er større end en, $R_0 > 1$. Er dette tilfældet ved infektionens introduktion i befolkningen, vil der opstå en epidemi. I denne situation er det interessant at se på forholdet mellem parametrene i modellen, når denne omskrives mht. r , Λ og θ .

Er $R_0 > 1$ og $\Lambda/\beta c > r/\theta$, da stiger antallet af inficerede hurtigere end befolkningstallet, og befolkningen vil med tiden blive fuldstændig inficeret. Da HIV også har en vertikal smittevej fra mor til nyfødt, kan en befolkning i denne situation teoretisk set uddø. Det skal bemærkes, at befolkningen kun kan uddø, hvis væksten af infektionen ved epidemiens start er større end væksten af befolkningen uden smitte, $\Lambda > r$.

Har vi igen, at $R_0 > 1$, men nu en situation, hvor $0 < \Lambda/\beta c < r/\theta$ vil befolkningen stadig vokse, men med infektionen indeholdt i befolkningen. Den kritiske parameterkombination, der skiller de to situationer, hvor $R_0 > 1$, er af forfatterne givet som:

$$\varepsilon_V = \frac{(\mu + \alpha)(\Lambda - r)}{\Lambda} \quad (4.7)$$

Hvis højresiden i udtrykket overstiger venstresiden, vil befolkningen uddø, og i modsat fald vil befolkningen stadig vokse. Befolkningen kan kun uddø, hvis den eksponentielle rate, hvormed befolkningen vokser, overstiges af den hastighed, med hvilken infektionen spredes i starten af epidemien. I det tilfælde, hvor befolkningen stadig vokser med infektionen indeholdt i befolkningen, vil den relative udbredelse af infektionen nærme sig en konstant værdi, y^* , (for $t \rightarrow \infty$) givet som:

$$y^* = \frac{\Lambda - r}{(\Lambda - r) + \varepsilon_V} \quad (4.8)$$

Den asymptotiske rate, hvormed befolkningen, $N(t)$, og antallet af inficerede, $Y(t)$, vokser er givet som:

$$\rho = -(\mu + \alpha) + \frac{\varepsilon v(\Lambda + \mu + \alpha)}{\Lambda - r + \varepsilon v} \quad (4.9)$$

I det tilfælde, hvor den asymptotiske vækstrate er større end nul, $\rho > 0$, og befolkningstilvæksten på et tidspunkt indhentes af død forårsaget af AIDS, er den tid, t_c , der går før den tidligere eksponentielle befolkningsvækst ophører, givet som:

$$t_c = \left(\frac{1}{\Lambda - r} \right) \ln \left(\frac{r[1 - \Delta(b/a)]}{\Delta[\theta - r(b/a)]} \right) \quad (4.10)$$

hvor Δ er den del af befolkningen, der er smittet til $t = 0$.

Udvidelser af modellen

Tidsforsinkelse

Den helt basale model beskrevet i det ovenstående behandler hele befolkningen. I en virkelig befolkning vil HIV/AIDS primært sprede sig i den seksuelt aktive del af befolkningen samt fra mor til barn, hvor mødrene ligeledes er seksuelt modne. For at gøre modellen mere realistisk, fortolker Anderson et al. befolkningstallet, $N(t)$, som antallet af seksuelt aktive voksne, som underinddeles i modtagelige, $X(t)$, og smittede, $Y(t)$. Hvis τ er den gennemsnitlige tid, det tager at nå seksuel modenhed, f.eks. 15 år, da er sammenhængen mellem den gennemsnitlige fødselsrate, ω , givet per voksen og den gennemsnitlige fødselsrate, v , givet per individ i hele befolkningen:

$$v = \omega e^{-(\mu + r)\tau} \quad (4.11)$$

Her definerer $e^{-\mu\tau}$ den andel af nyfødte, der når seksuel modenhed ved alderen, τ , med dødsraten, μ (dvs. de nyfødte der ikke dør af AIDS). Faktoren $e^{-r\tau}$ måler den seksuelt modne del af befolkningen. Nu kan demografien og epidemiologien af HIV/AIDS i befolkningen beskrives med den simple model, men hvor det oprindelige v erstattes af v givet ved ligning 4.11. De indførte tidsforsinkelser gør at differentialligningerne ikke længere kan løses analytisk, men man opnår de samme resultater for y^* og ρ , blot med v erstattet af:

$$v \rightarrow \omega e^{-\mu\tau - \rho\tau} \quad (4.12)$$

Denne udskiftning skal også foretages i $r = v\mu$. Dette leder igen til den kritiske parameterkombination givet i ligning 4.7, der inddeler befolkningen i vækst ($\rho > 0$) og

tilbagegang ($\rho < 0$), med det forbehold, at ν i ligning 7 fortolkes som $\omega e^{-\mu\tau}$ og r fortolkes som $(\omega e^{-\mu\tau} - \mu)$.

Aldersstruktur

En anden udvidelse af modellen kan foretages ved at betragte en aldersfordelt befolkning. Dette gøres ved at gøre de variable afhængige af både tid, t , og alder, a . Derved får man et sæt af partielle differentialligninger for hhv. de modtagelige, de inficerede og totalbefolkningen:

$$\begin{aligned}\delta[X(a,t)] &= -[\lambda(a,t) + \mu(a)]X \\ \delta[Y(a,t)] &= \lambda(a,t)X - [\alpha(a) + \mu(a)]Y \\ \delta[N(a,t)] &= -\mu(a)N - \alpha(a)Y\end{aligned}\tag{4.13}$$

I den aldersafhængige model, kan der også indføres tidsforsinkelse. Herved kan den asymptotiske rate, hvormed befolkningen, $N(a,t)$, og antallet af inficerede, $Y(a,t)$, vokser med, angives som:

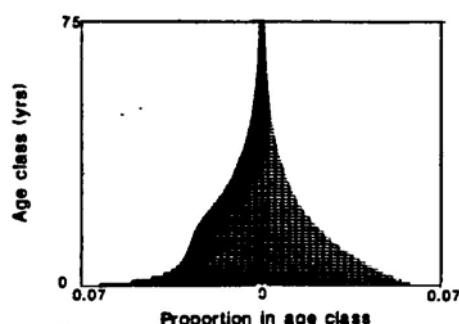
$$\nu = \omega \exp^{-(\mu+\rho)\tau}\tag{4.14}$$

Da findes den andel af inficerede i befolkningen, som systemet går mod, som:

$$Y/N = (\Lambda - \rho) / \beta c\tag{4.15}$$

Modellen muliggør en udregning af tidsafhængige variationer i aldersprofilerne af inficerede og modtagelige i befolkningen. Derved kan det modelleres, hvorledes sammensætningen af en population vil kunne ændre sig, både totalt, men også som et forhold mellem børn under 15 år og gamle over 64 år delt med den aktive befolkning på mellem 15 og 64 år. Aldersstrukturen er vist i figur 4.1.

Det viser sig, inden for den størrelsesorden af parametre, som Anderson et al. opererer med, at aldersstrukturen ikke ændrer sig synderligt. Forholdet mellem inaktive og aktive burde umiddelbart øges grundet overdødeligheden i den aktive klasse på grund af AIDS, men det reduceres samtidig af en overdødelighed hos børn grundet AIDS, samt en generel reduktion i befolkningstilvæksten.



Figur 4.1. Aldersstruktur for befolkning, hvor venstre side viser strukturen i en inficeret befolkning, mens højreside er samme befolkning uden infektion [3, s. 232].

Epidemiologiske parametre

De ovenstående undersøgelser af den epidemiologiske model viser, at tidshorisonten for ændringer i en befolkning er stærkt afhængig af størrelserne af modellens nøgleparametre såvel demografiske som epidemiologiske. De demografiske parametre som fødselsrate, dødsrate og befolkningsvækst kan angives med rimelig nøjagtighed. Dette er på tidspunktet for modelopstillingen ikke tilfældet for de epidemiologiske parametre som smitteraten, dødsraten for AIDS relateret død samt brøkdelen af nyfødte, der ikke er smittet af en smittet mor. Ved analyse af de begrænsede data for afrikanske lande på dette tidspunkt angiver Anderson et al. estimater for de epidemiologiske parametre, som er angivet i tabel 3. Alle parametre i Anderson et al.'s model er så vidt muligt databaserede.

Tabel 4.3. Estimer for epidemiologiske parametre					
ε	$1/(\alpha+\mu)$	μ	Λ	τ	ν
0,3-0,7	8-20 år	0,019 år ⁻¹	0,2-0,5 år ⁻¹	15 år	0,02-0,06 år ⁻¹

Konklusioner

Forfatterne kommer med tre hovedkonklusioner baseret på analyser af deres simple deterministiske model.

1. De forudsiger at AIDS kan lede til stærk reduktion af og endda negativ befolkningstilvækst for plausible værdier af modellens parametre.
2. Tidshorisonten for, hvornår effekten af en HIV epidemi er fuldt ud manifesteret i en befolkning, er forudsagt til at være lang; der tales om dekader.
3. Om AIDS vil ændre befolkningssammensætningen afhænger stærk af de demografiske og epidemiologiske nøgleparametre. Med plausible parametre giver modellen, at denne ændring vil være lille.

Desuden konkluderer de, at AIDS har større potentiale til at mindske befolkningsvækstrater end andre sygdomme som skoldkopper eller byldepest, der historisk set har givet anledning til betydelige effekter. Årsagen til dette er, 1) at HIV kan spredtes både horisontalt gennem seksuel kontakt og vertikalt fra mor til barn, 2) den høje dødelighed forbundet med infektionen, og 3) den tilsyneladende lange inkubationstid, hvor individet er smittende.

Forfatterne påpeger, at de bevidst arbejder med simple modeller, da det empiriske datamateriale er meget begrænset. En af de vigtige fremtidige udvidelser de peger på, er at modellere heterogenitet i befolkningen, da de nyeste data viser, at sygdomsudbredelsen afhænger af alder, køn og socioøkonomiske faktorer. Ligeså vigtig er det seksuelle aktivitetsniveau i forskellige befolkningsklasser. Generelt skriver forfatterne at heterogenitet i seksuel aktivitet formentlig vil formindske de demografiske effekter i forhold til den simple model. De konkluderer, at udbredelsen helt generelt vil blive højere, hvis alle individer er lige aktive, end hvis der er stor variation i det seksuelle aktivitetsniveau (i dette tilfælde vil udbredelsen i høj grad være koncentreret i de mere aktive grupper). De skriver, at deres forudsigelser meget vel vil være mere repræsentative for Kinshasa og Nairobi end Zaire og Kenya, men at inkorporeringen af heterogenitet kræver et bedre datagrundlag.

Analyse af Anderson et al.'s model

Det er ikke umiddelbart indlysende, hvorledes forfatterne er kommet frem til overstående model og dens kritiske parameterkombinationer. I det nedenstående er modellen 'foldet ud'. Det er her kun den grundlæggende model, der er undersøgt.

Kompartimentdiagrammet

En måde at gøre modellen mere overskuelig på, er at uddrage det underliggende kompartimentdiagram repræsenteret ved modtagelige, $X(t)$, og inficerede, $Y(t)$. Dette gøres ved at analysere de enkelt led i differentialligningssystemet (ligning 4.1 og 4.2), der i forfatternes beskrivelse er angivet som ændringerne i befolkningstallet, $dN(t)/dt$, og antallet af modtagelige, $dY(t)/dt$. Skrives disse ud i de enkelte led fås:

$$\dot{N} = \nu N - \mu N - \alpha Y - \nu(1 - \varepsilon)Y \quad (4.16)$$

$$\dot{Y} = \beta c Y - \mu Y - \alpha Y - \beta c Y^2 / N \quad (4.17)$$

Første led i ligning 4.16 giver tilvæksten i befolkningstallet pga. fødsler, andet led giver ændringen pga. naturlig død, tredje led ændringen pga. AIDS død og fjerde led giver ændringen i befolkningstallet pga. børn født med HIV. Ligning 4.17 kan, da det samlede befolkningstal til tiden t er lig antallet af inficerede plus antallet af modtagelige, $N(t) = Y(t) + X(t)$, omskrives til:

$$\begin{aligned}\dot{X} &= \beta c \frac{Y}{N} (N - Y) - \mu Y - \alpha Y \Leftrightarrow \\ \dot{X} &= \beta c X \frac{Y}{N} - \mu Y - \alpha Y\end{aligned}\quad (4.18)$$

I ligning 4.18 er første led tilvæksten i antallet af smittede, andet led er ændringen i antallet af smittede pga. naturlig død, og tredje led er ændringen pga. AIDS død.

Omskrives ligning 4.16, ligeledes ved anvendelse af relationen, $N(t) = Y(t) + X(t)$, fås:

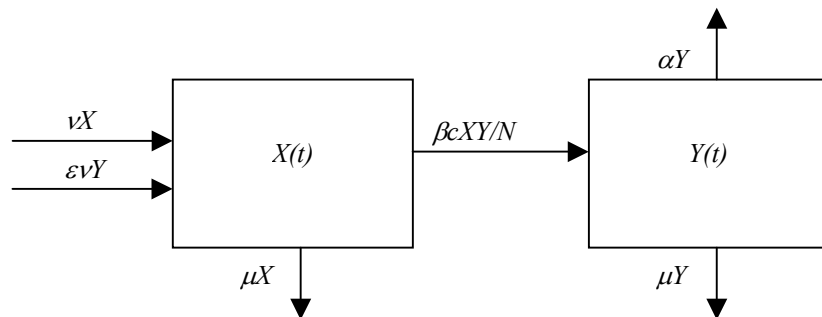
$$\begin{aligned}\dot{X} &= \dot{N} - \beta c XY / N + (\mu + \alpha)Y \Leftrightarrow \\ \dot{X} &= (\nu - \mu)N - \alpha Y - \nu(1 - \varepsilon)Y - \beta c XY / N + (\mu + \alpha)Y \Leftrightarrow \\ \dot{X} &= (\nu - \mu)X + (\nu - \mu)Y - \alpha Y - \nu(1 - \varepsilon)Y - \beta c XY / N + (\mu + \alpha)Y \Leftrightarrow \\ \dot{X} &= (\nu - \mu)X + \varepsilon \nu Y - \beta c XY / N\end{aligned}\quad (4.19)$$

Differentialligningssystemet kan nu opskrives samlet ved repræsentation i $X(t)$ og $Y(t)$:

$$\dot{X} = (\nu - \mu)X - \beta c XY / N + \varepsilon \nu Y \quad (4.20)$$

$$\dot{Y} = \beta c XY / N - (\mu + \alpha)Y \quad (4.21)$$

Ud fra ligning 4.20 og 4.21 kan modellens kompartmentdiagram uddrages. Dette diagram er vist på figur 4.2.



Figur 4.2. Kompartimentdiagram for den simple epidemiologiske model opstillet af Anderson et al.

Analyse af modellen ved epidemiens start

Ved epidemiens start kan det antages, at antallet af modtagelige er lig befolkningstallet, $X(t) = N(t)$, hvorved udtrykket i ligning 4.21 reduceres til:

$$\dot{Y} = \beta c Y - (\mu + \alpha)Y \quad (4.22)$$

Denne differentiaalligning kan umiddelbart løses og løsningen er:

$$Y = e^{(\beta c - (\mu + \alpha))t} \quad (4.23)$$

Fordoblingstiden for eksponentialfunktionen er:

$$T_2 = \frac{\ln 2}{\beta c - (\mu + \alpha)} \quad (4.24)$$

Hvis nævneren, i udtrykket for fordoblingstiden, bliver negativ, vil epidemien ikke opstå. Forholdet mellem βc og $\mu + \alpha$ er derfor interessant. Reproduktionsraten ved epidemiens start, R_0 , er i denne model lig forholdet mellem βc og $\mu + \alpha$:

$$R_0 = \frac{\beta c}{\mu + \alpha} \quad (4.25)$$

Omskrives modellen, som den er angivet af Anderson et al., ved at indføre parametrene Λ , r og θ samt $y = Y/N$ fås:

$$\dot{N} = N[r - \theta y] \quad (4.26)$$

$$\dot{Y} = Y[\Lambda - \beta c y] \quad (4.27)$$

Er reproduktionsraten ved epidemiens start større end en, $R_0 > 1$, vil der opstå en epidemi. I denne situation er det interessant at se på forholdet mellem parametrene i modellen givet ved ligning 4.26 og 4.27. Er $R_0 > 1$ og $\Lambda/\beta c > r/\theta$, da stiger antallet af inficerede hurtigere end befolkningstallet, og befolkningen vil med tiden blive fuldstændig inficeret. Da HIV også har en vertikal smittevej fra mor til nyfødt, kan en befolkning i denne situation teoretisk set uddø. Det skal bemærkes, at befolkningen kun kan uddø, hvis væksten af infektionen ved epidemiens start er større end væksten af befolkningen uden smitte, $\Lambda > r$.

Har vi igen, at $R_0 > 1$, men nu en situation, hvor $0 < \Lambda/\beta c < r/\theta$ vil befolkningen stadig vokse, men med infektionen indeholdt i befolkningen. Den kritiske parameterkombination, der skiller de to situationer, hvor $R_0 > 1$, er af forfatterne givet som:

$$\varepsilon_{V=1} = \frac{(\mu + \alpha)(\Lambda - r)}{\Lambda} \quad (4.28)$$

Dette svarer til:

$$\frac{\Lambda}{\beta c} = \frac{r}{\theta} \quad (4.29)$$

idet

$$\begin{aligned} \frac{\Lambda}{\beta c} &= \frac{r}{\theta} = \frac{r}{\alpha + \nu(1 - \varepsilon)} = \frac{r}{\alpha - \nu - \varepsilon \nu} = \frac{r}{\alpha + r + \mu - \varepsilon \nu} = \frac{r}{r + (\alpha + \mu) - \varepsilon \nu} \Leftrightarrow \\ r + (\alpha + \mu) - \varepsilon \nu &= \frac{r\beta c}{\Lambda} \Leftrightarrow \\ \varepsilon \nu &= \frac{r\Lambda + (\alpha + \mu)\Lambda - r\beta c}{\Lambda} = \frac{r\Lambda + \alpha\Lambda + \mu\Lambda - r(\Lambda + (\mu + \alpha))}{\Lambda} \Leftrightarrow \\ \varepsilon \nu &= \frac{(\mu + \alpha)(\Lambda - r)}{\Lambda} \end{aligned}$$

Udtrykket på venstresiden i ligning 4.29 er forholdet mellem koefficienterne i ligning 4.27 (den afledede af antallet af smittede, dY/dt). Og ligeledes er højresiden forholdet mellem koefficienterne i ligning 4.27 (den afledede af befolkningstallet, dN/dt). Forholdet siger noget om, hvornår smitten vokser hurtigere end befolkningen. Det er derfor ikke overraskende, at ligning 4.28 og 4.29 er ækvivalente, men det er ikke oplagt, hvorfor forfatterne har valgt at benytte udtrykket givet ved ligning 4.28. Parameterkombinationen i ligning 4.28 leder nemlig ikke til mere indsigt i systemets dynamik.

Den analytiske løsning

Den epidemiologiske model består af et differentialligningssystem, der som tidligere nævnt kan løses analytisk for befolkningstallet, $N(t)$, og udbredelsen givet som forholdet mellem antallet af smittede og befolkningstallet, $y(t) = Y(t)/N(t)$. Forfatternes løsning er angivet ved ligning 4.4 og 4.5.

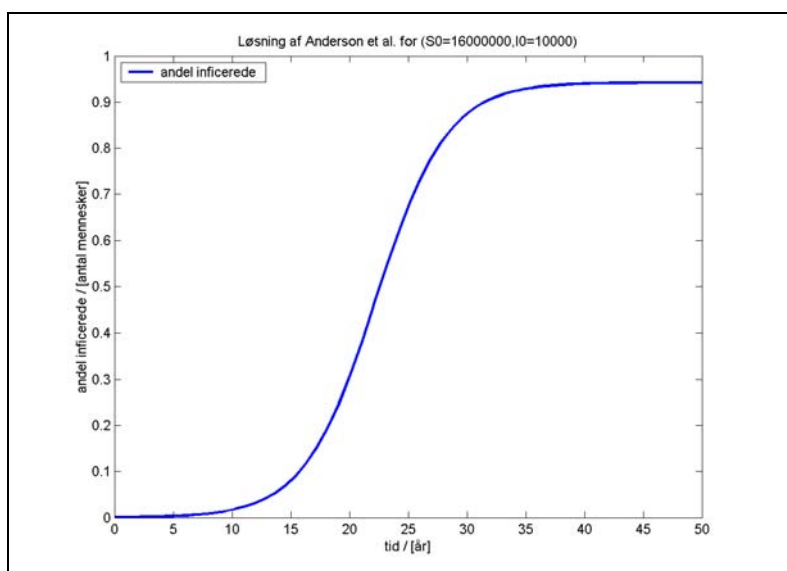
Det er muligt at bestemme den afledede af den relative udbredelse af AIDS, dy/dt , ud fra modellen. Dette gøres på basis af modellen, når den er angivet ved parametrene r , θ , Λ og βc , som vist i ligning 4.26 og 4.27, idet

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(Y/N)}{dt} = \frac{Y'N - NY'}{N^2} \quad (4.30)$$

indsættes udtrykkene for dY/dt og dN/dt fås:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{Y(\Lambda - \beta c y)N - N(r - \theta y)Y}{N^2} = y(\beta c - \theta) \left(\frac{\Lambda - r}{\beta c - \theta} - y \right) \quad (4.31)$$

Dette udtryk for dy/dt genkendes som en logistiske vækstligning, hvor bærekapaciteten er $(\Lambda-r)/(\beta c-\theta)$, og $\Lambda-r$ er et udtryk for vækstraten. Dynamikken i den logistiske vækstligning giver, at den relative udbredelse af HIV stiger eksponentielt indtil et omslagspunkt, hvor vækstraten falder indtil den asymptotisk bliver nul (for $t \rightarrow \infty$), hvorved den relative udbredelse nærmer sig en konstant værdi. Dette ses illustreret i figur 4.3, hvor udbredelsen nærmer sig en konstant værdi efter ca. 30 år.



Figur 4.3. Den relative udbredelse af HIV beregnet med Anderson et al.s' model.

Da den relative udbredelse, givet som forholdet mellem antallet af inficerede, $Y(t)$, og befolkningstallet, $N(t)$, nærmer sig en konstant værdi, vil både $Y(t)$ og $N(t)$ nødvendigvis asymptotisk have en konstant vækstrate. Den asymptotiske vækstrate, ρ , findes ved at indsætte bærekapaciteten i differentialligningerne, idet $y=(\Lambda-r)/(\beta c-\theta)$ for $t \rightarrow \infty$. Herved fås:

$$\rho = r - \theta \frac{\Lambda - r}{\beta c - \theta} \quad (4.32)$$

Dette udtryk kan omskrives ved hjælp af r , Λ og θ , hvorved man opnår det udtryk, som er beskrevet af Anderson et al, her angivet som ligning 4.9.

Undersøges situationen, hvor $R_0 > 1$ og $0 < \Lambda/\beta c < r/\theta$, hvilket betyder, at epidemien er indeholdt i befolkningen, ses det, at udbredelsen, $y(t)$, nærmer sig en konstant værdi som tiden går ($t \rightarrow \infty$). Denne asymptote er i artiklen angivet som:

$$y^* = \frac{(\Lambda - r)}{(\Lambda - r) + \varepsilon \nu} \quad (4.33)$$

Lader man t gå mod uendelig i ligning 4.5, ses det, at $y(t) \rightarrow a/b$ for $t \rightarrow \infty$, hvilket svarer til udtrykket i ligning 4.33.

Konklusion

Anderson et al.s' modelbeskrivelse er meget kompakt, hvorfor det tager tid at sætte sig ind i, hvad deres udtryk egentlig står for. Til tider er det forklaret meget kort, f.eks. er modeludvidelsen mht. aldersafhængighed kun beskrevet i en figurtekst. Derudover indfører forfatterne flere gange en kombination af parametre, hvor de har foretaget nogen substitutioner, der ikke giver større indblik, og gør udtrykkene mindre gennemskuelige.

På trods af den meget kompakte form, er der god dokumentation, både mht. parametre og ligninger. Det er derfor hele tiden muligt at rekonstruere deres beregninger.

Kapitel 5. Bongaarts' model

I 1989 udgav Bongaarts en artikel i *Statistics in Medicine* [2], der beskriver en model til forudsigelse af udbredelsen af HIV. Han er på dette tidspunkt ansat af the Population Council, Center for Policy Studies³. Den model han præsenterer er specielt udviklet til at undersøge udbredelsen af HIV/AIDS i central afrikanske lande, hvor der på dette tidspunkt i flere lande er en fremskreden epidemi. I den afsluttende diskussionen har han gennemført en simulering med et parametersæt, der er valgt, så det skal repræsentere et unavngivet central afrikansk land.

Modellen har i forhold til Anderson et al.'s model en temmelig kompliceret struktur, hvor et demografisk værktøj, med diskret tidsregning, kobles sammen med en kontinuert epidemiologisk model. Den epidemiologiske model, som består af ordinære differentialligninger, er mere detaljeret end den Anderson et al. anvender, og der arbejdes med en gruppeinddelt befolkning, hvilket leder til et antal undermodeller. Disse er indlejret i et demografisk skelet, der giver estimater af demografiske nøglevariable. Det drejer sig f.eks. om antallet i de forskellige aldersgrupper med varierende seksuelle mønstre samt ind- og udstrømning til grupperne. Befolkningen opdateres én gang om året gennem tidsperioden for en given simulering med modellen.

Den demografiske metode

Den anvendte metode, hvor befolkningen er inddelt i kohorter, er udbredt til demografiske fremskrivelser [16]. Hvert individ, der er født i et givent kalenderår, tilhører en bestemt fødselskohorte. Individene i hver fødselskohorte følges nu fra fødsel til død, hvor alle relevante begivenheder registreres. En relevant begivenhed er f.eks. overgangen fra barn til seksuelt aktiv teenager.

For at estimere antallet af HIV smittede eller AIDS ramte skal resultatet af evalueringen af samtlige kohorter, der er i live på det givne tidspunkt, kombineres. Da 'enkeltårs' kohorter er anvendt, er det totale antal af kohorter, der skal evalueres et givent år, lig den maksimale levealder. Men da epidemien hos den meget gamle del af befolkningen ikke har den store interesse, sættes den maksimale levealder i simuleringerne til 65 år.

Bongaarts' model til forudsigelse af udbredelsen af HIV/AIDS anvender, som sagt, standard demografiske projekteringsmetoder, og den kan derfor estimere alle de demografiske variable, man normalt vil kunne bestemme. Til forskel fra de sædvanlige modeller giver denne model et estimat af de demografiske nøglevariable, hvor betydningen af en AIDS epidemi tages i betragtning.

³ Bongaarts er stadig ansat i the Population Council, hvor han nu er vice præsident for deres forsknings afdeling.

Årsagen til at anvende kohortemetoden er, at modellens parametre derved kan gøres aldersspecifikke. Argumentet for at dette er nødvendigt er, at de betydningsfulde faktorer i forhold til udbredelsen af denne seksuelt overførte sygdom er aldersafhængige. F.eks. sker den seksuelle debut typisk i teenageårene, og den seksuelle aktivitet når et højdepunkt i den tidlige voksenalder, hvorefter den aftager med alderen. Tiden er også vigtig for nøgleparametre så som sygdommens inkubationstid, ikke AIDS relateret dødelighed og sandsynligheden for at få børn.

Det skal påpeges, at en mere matematisk korrekt måde at indføre aldersafhængighed vil være, at indføre partielle differentiaalligninger i den epidemiologiske model, således at de variable er afhængige af både tid og alder. Den diskretisering af tiden i intervaller på et år, som Bongaarts benytter, er en simplificering, hvor rimeligheden kan diskuteres. Inddelingen af tiden skal på rimelig vis svare til varigheden af sygdommen og dens stadier. Lige præcis for AIDS, hvor middelinkubationstiden på dette tidspunkt ud fra data kan estimeres til 8-10 år, vil detaljerne i sygdomsdynamikken sandsynligvis træde fornuftigt frem med disse forholdsvist store tidsskridt.

Heterogenitet i de seksuelle mønstre:

Bongaarts har inddelt befolkningen i forskellige grupper i forhold til risikoen for at blive smittet. Højrisikogrupperne inkluderer homoseksuelle og prostituerede, mens risikoen for at blive smittet er nul, hvis man lever i et fuldstændig monogamt forhold, hvor begge parter er uden smitte. På denne baggrund er kohorterne inddelt i følgende grupper:

Mænd

1. Homoseksuelle, hvor biseksuelle også er inkluderet
2. Heteroseksuelle med høj seksuel mobilitet f.eks. prostituerede*
3. Mænd i monogame forhold*
4. Seksuelt inaktive mænd*

Kvinder

1. Kvinder i monogame forhold til biseksuelle mænd
2. Heteroseksuelle med høj mobilitet f.eks. prostituerede*
3. Kvinder i monogame forhold til mænd med høj seksuel mobilitet
4. Kvinder i monogame forhold*
5. Seksuelt inaktive kvinder*

* markerer de grupper, der er anvendt i simuleringen af et central afrikansk land.

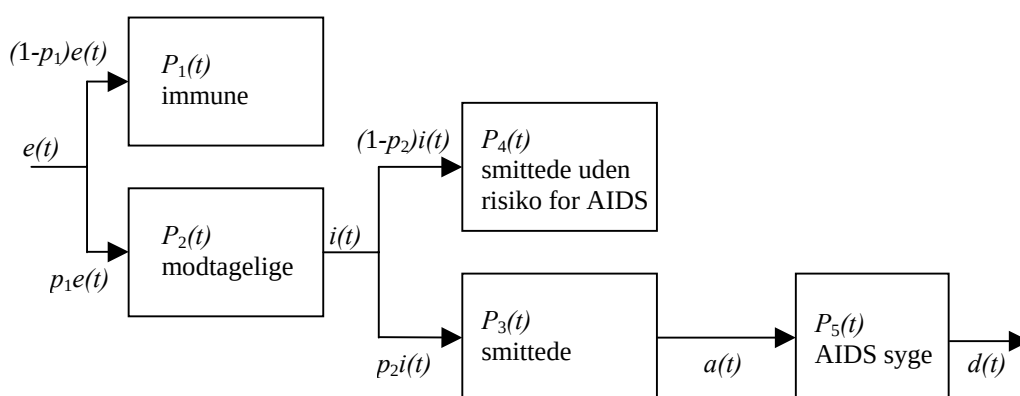
Bongaarts bemærker, at det er muligt at stratificere befolkningen yderligere ved at inddrage forskelle i seksuelt aktivitetsniveau inden for de enkelte grupper. Der kunne

f.eks. være enkelte homoseksuelle med et meget stort antal af partnere. Der er i denne model set bort fra denne form for variation i grupperne.

Fordelingen af individer mellem grupper med forskellig seksuel aktivitet ændrer sig, som kohorterne ældes. Efter den seksuelle debut træder individerne ind i en af de seksuelt aktive grupper, og de kan med tiden skifte mellem grupperne. I simuleringen af en epidemi i et central afrikansk land, antages det, at en vis andel af både mænd og kvinder har en høj seksuel mobilitet fra de er fyldt 15 til de bliver gift. Nogle af disse vil være blevet smittet inden ægteskabet, og når de så gifter sig med en usmittet, bringes muligheden for smitte ind i det monogame forhold. Modellen tillader ydermere, at raten for seksuel aktivitet ændrer sig, som kohorten ældes, men dette er ikke anvendt i den konkrete simulering af et central afrikansk land.

Smittestatus

Individerne i hver kohorte og dens grupper tildeles en smitte-/sygdomsstatus. Figur 5.1 viser flowdiagrammet for de forskellige mulige tilstande i den epidemiologiske kompartmentmodel, som Bongaarts har anvendt til at beskrive dynamikken af smitte- og sygdomsstatus.



Figur 5.1. Flowdiagram for den epidemiologiske del af Bongaarts' model set fra den enkelte gruppe.

Figur 5.1 viser, at når et ikke smittet individ træder ind i en højrisikogruppe, er det ikke smittet, idet der foretages en sondring mellem modtagelige og immune (ikke-modtagelige). Dette skyldes, at man på det tidspunkt havde data, der indikerede denne mulighed⁴. Der var også data for det modsatte, så Bongaarts konkluderer, at det under alle omstændigheder kun kan gælde for en lille del af befolkningen, hvis disse immune overhovedet findes. Når et individ er smittet føres det enten ind i en gruppe, der er smittet, men ikke udvikler AIDS eller i en gruppe, hvor det efter en inkubationstid vil

⁴ Der er i dag registreret nogle få tilfælde ved Viktoriasøen, hvor immunitet kan optræde, se kapitel 2.

udvikle AIDS. Det er nemlig på dette tidspunkt heller ikke klart om alle HIV smittede vil udvikle AIDS, men data tyder dog på, at langt de fleste ender som AIDS ramte. Desuden skal det nævnes, at Bongaarts for simplicitetens skyld har valgt ikke at vise udstrømning pga. naturlig død i flowdiagrammet i figur 5.1, selvom denne form for dødelighed også er med i modellen.

De faktorer, der bestemmer progressionshastigheden gennem infektionstilstandene, er infektionsraten for modtagelige individer samt varigheden og fordelingen af inkubationstiden fra infektion til udvikling af AIDS. Sandsynligheden for smitte afhænger af frekvensen af seksuelle kontakter, udbredelsen af smitte og smitsomheden af gruppen og i nogle strata raten for partnerskifte. Smitsomheden er en funktion af køn (mænd smitter kvinder bedre end omvendt), kofaktorer (andre kønssygdomme og i det hele taget skrammer på kønsdelene øger sandsynligheden), sygdommens stade (der skelnes her mellem 4 stader af sygdommen inden AIDS, hvor smitsomheden øges som sygdommen udvikler sig) og brug af kondom.

Når AIDS først er udviklet, vil individet hurtigt dø. Middeloverlevelsestiden er på dette tidspunkt estimeret til 1,5-2 år. Bongaarts inkluderer ydermere, at dødeligheden i befolkningen generelt er større blandt HIV smittede, fordi deres svækkede immunforsvar øger risikoen for at dø af andre sygdomme, der ikke er direkte relateret til HIV og AIDS.

Andre kilder til HIV smitte

Udover de primære spredningsveje beskrevet ovenfor, beskriver Bongaarts yderligere fire smitteveje, hvoraf to indgår i hans simulering af et central afrikansk land (nemlig punkt 1 og 3).

1. smittede gravide kvinder kan inficere deres babyer enten under graviditeten eller ved fødslen (og evt. også ved amning)*.
2. stiknarkomaner der deler inficerede nåle.
3. blodtransfusion med smittet blod*.
4. medicinske indsprøjtninger med inficerede nåle ved f.eks. vaccination.

* markerer de smitteveje der er medtaget i Bongaarts' simulering af et afrikansk land.

Modellens matematiske struktur

Bongaarts' epidemiologiske model for sygdommens dynamik er vist skematisk i figur 5.1. Den består af 5 ordinære differentiaalligninger, som giver sammenhængen mellem de variable for en gruppe individer i samme kohorte og strata (for seksuel omgang). De variable i en given kohorte og gruppe er $P(t)$, som angiver det totale individ antal, $P_1(t)$ antallet af ikke inficerede og immune, $P_2(t)$ antallet af ikke inficerede modtagelige, $P_3(t)$ antallet af inficerede med risiko for at udvikle AIDS, $P_4(t)$ antallet af inficerede

uden risiko for at udvikle AIDS og $P_5(t)$ antallet af AIDS syge. $P(t)$ er lig summen af $P_{1-5}(t)$ og tiden, t , måles i måneder. De 5 differentialligninger er givet som:

$$\begin{aligned}
 \frac{dP_1(t)}{dt} &= (1 - p_1)e(t) \\
 \frac{dP_2(t)}{dt} &= p_1e(t) - i(t) \\
 \frac{dP_3(t)}{dt} &= p_2i(t) - a(t) \\
 \frac{dP_4(t)}{dt} &= (1 - p_2)i(t) \\
 \frac{dP_5(t)}{dt} &= a(t) - d(t)
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

med $i(t)$ og $d(t)$ givet som

$$\begin{aligned}
 i(t) &= r(t)P_2(t) \\
 d(t) &= mP_5(t)
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

$e(t)$ er antallet af individer, der træder ind i en risikogruppen per måned, $i(t)$ er antallet af HIV infektioner per måned, $a(t)$ er antallet af nye AIDS tilfælde per måned, $d(t)$ er antallet af AIDS dødsfald per måned, og $r(t)$ er raten af HIV infektioner blandt modtagelige per måned. m er dødsraten blandt AIDS syge per måned, p_1 er andelen af $e(t)$, der er modtagelige, og p_2 er andelen af $i(t)$, der kan udvikle AIDS.

Nu mangler der et udtryk for $a(t)$. Her har Bongaarts valgt at indføre endnu et sæt af differentialligninger, idet han har valgt at underinddele antallet af inficerede med risiko for at udvikle AIDS, $P_3(t)$, i forhold til infektionens udviklingsstade. Han underinddeler i 4 infektionsstader $P_6(t)$, $P_7(t)$, $P_8(t)$ og $P_9(t)$, som alle smittede individer, der udvikler AIDS, gennemgår. Udviklingsdynamikken er beskrevet ved følgende differentialligninger:

$$\begin{aligned}
 \frac{dP_6(t)}{dt} &= p_2i(t) - k_6P_6(t) \\
 \frac{dP_7(t)}{dt} &= k_6P_6(t) - k_7P_7(t) \\
 \frac{dP_8(t)}{dt} &= k_7P_7(t) - k_8P_8(t) \\
 \frac{dP_9(t)}{dt} &= k_8P_8(t) - k_9P_9(t)
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

hvor k_{6-9} angiver den månedlige risiko for at forlade det tilhørende infektionsstade. Nu kan antallet af nye AIDS tilfælde, $a(t)$, og antallet af inficerede med risiko for at udvikle AIDS, $P_3(t)$, angives som:

$$\begin{aligned} a(t) &= k_9 P_9(t) \\ P_3(t) &= P_6(t) + P_7(t) + P_8(t) + P_9(t) \end{aligned} \quad (5.4)$$

Bongaarts kommer frem til, at man får en kumulativ gammafordeling, hvis k_{6-9} sættes lig hinanden til 0,43. Og den bedste kurvetilpasning til denne gammafordeling giver en middelinkubationstid for udvikling af AIDS på 9,3 år. Han skriver, at fordelingen ved hans findeling af udviklingen af AIDS er, at de forskellige udviklingsstader kan tildeles forskellige grader af smitsomhed. Og ydermere er det muligt at variere frekvensen af seksuelle kontakter og anvendelsen af kondom under sygdomsudviklingen.

En simulering med ovenstående epidemiologiske model for et givent stratum kræver bl.a. specificering af p_1 , p_2 , m og k . I hans regneeksempel er ét parametersæt valgt til samtlige strata nemlig: $p_1 = 1,0$, $p_2 = 0,90$ og $m = 0,055$. k er sat til 4 gange middelinkubationstiden, som er antaget at falde lineært fra 10 til 5 år som funktion af alderen med en værdi på 9,3 år ved en alder på 25 år. Infektionsraten, $r(t)$, skal også angives. Bongaarts understreger, at $r(t)$ er en af de variable, der har størst effekt i fastlæggelsen af størrelsen af en AIDS epidemi. Denne er behandlet i det følgende.

Infektionsrater og seksuel spredning af HIV

Bongaarts vælger at inddele sine 9 grupper af individer med forskellige seksuelle mønstre i to klasser, således at der kun skal findes i alt to udtryk for infektionsraten, $r(t)$. Der skal findes et udtryk for hver klasse, hvor den ene klasse er individer med mange seksuelle partnere og frekvent partnerskifte som f.eks. prostituerede og homoseksuelle, mens den anden klasse indeholder de grupper, der holder sig til én partner, som udskiftes relativt sjældent, hvilket f.eks. gælder for folk i monogame forhold.

Klassen af grupper med mange seksuelle partnere og stor udskiftning af disse

Her anvender Bongaarts, at infektionsraten ikke afhænger af antallet af seksuelle partnere, hvis to betingelser er opfyldt nemlig:

1. Seksuelle partnere vælges tilfældigt.
2. Risikoen for spredning af HIV per kontakt med en inficeret partner er meget mindre end det reciprokke af antallet af seksuelle kontakter per partner.

Med disse antagelser får Bongaarts følgende udtryk for infektionsraten per måned blandt gruppen A , af f.eks. en prostituerets kunder, som har risiko for at blive smittet ved at have seksuel kontakt med medlemmer af gruppen B , af f.eks. prostituerede:

$$r_A(t) = 1 - (1 - R_A(t))^{n_A(t)} \quad (5.5)$$

hvor $n_A(t)$ er den månedlige frekvens af seksuel kontakt, medlemmer af gruppe A har med medlemmer af gruppe B , og $R_A(t)$ er sandsynligheden for smitte per kontakt med gruppe B . $R_A(t)$ er givet som:

$$R_A(t) = p_s \sum_{n=4}^9 C_n I_n (1 - U_n) F_n P_n(t) / \left[P_1(t) + P_2(t) + \sum_{n=4}^9 F_n P_n(t) \right] \quad (5.6)$$

hvor p_s er standard sexspecifik spredningsrisiko mellem inficerede og modtagelige partnere (standard antager at $C_n = I_n = F_n = 1,0$ og $U_n = 0$), n er infektions-/sygdomstilstanden for individer i gruppe B , C_n er kofaktoren, der taget hensyn til øget risiko, hvis individet har andre kønssygdomme eller skrammer på kønsdelene, U_n er udbredelsen af effektiv kondomanvendelse, I_n er smitsomhedsfaktoren og F_n er faktoren for frekvensen af seksuel kontakt.

For den konkrete simulering af et central afrikansk land er udtrykket for $R_A(t)$ simplificeret til følgende udtryk:

$$R_A(t) = p_s C (1 - U) [P_4(t) + P_5(t) + P_7(t) + P_8(t) + IP_9(t) + IFP_5(t)] / [P(t) - (1 - F)P_5(t)] \quad (5.7)$$

Her er antallet af parametre reduceret til seks: p_s (for mænd og kvinder), C , U , I og F . I simuleringen af det afrikanske land er de sat til: $p_{s,m} = 0,001$ (mand til kvinde), $p_{k,m} = 0,0005$ (kvinde til mand), $C = 3$, $U = 0,1$, $I = 10$ og $F = 0,0$. Det er ikke klart ud fra hvilke principper Bongaarts kommer fra ligning 5.6 til ligning 5.7. Det kan f.eks. undre, hvorfor $P_6(t)$ ikke længere indgår længere, da $P_6(t)$ er antallet af smittede med første stadie af AIDS.

Klassen af grupper med en partner og få partnerskifte

For denne klasse er der ingen risiko for smitte, så længe forholdet varer, hvis begge parter er usmittede. Er den ene part smittet, beregnes infektionsraten per måned, $r_A(t)$, på samme måde som for klassen af grupper med høj seksuel aktivitet. Hvorimod følgende udtryk anvendes til at bestemme $R_A(t)$:

$$R_A(t) = p_s \sum_{n=4}^9 C_n I_n (1 - U_n) F_n P_n(t) / \sum_{n=4}^9 F_n P_n(t) \quad (5.8)$$

Udtrykket kan ifølge Bongaarts simplificeres på samme måde som for den anden klasse. Det er ikke klart, hvorledes dette præcist udføres. Hvad man får ud af at se

nærmere på ligning 5.8 er, at sandsynligheden for at partneren er smittet, som er divisionen af de to summer, stort set er lig med 1. Da smitteraten, når den indsættes i differentiaalligningen, multipliceres med antallet af modtagelige, betyder dette, at alle modtagelige smittes med en vis tidsforsinkelse. Dette passer fint med, at Bongaarts har styr på, hvem der er smittet, når de indgår ægteskab, da de nu overgår til en ny gruppe. Derfor er de modtagelige netop dem, der er gift med en smittet partner og samtidigt ikke er immune, hvilket formentlig afgøres ved fødslen i Bongaarts' system.

Veje til smitte uden seksuel kontakt

Sygdomsoverførsel fra mor til nyfødt er i modellen beregnet som en andel af alle nyfødte, der er født med smitte, $N(t)$.

$$N(t) = b \sum_{n=15}^{49} f(a,t)W(a,t)Y(a,t) / \sum_{n=15}^{49} f(a,t)W(a,t) \quad (5.9)$$

hvor a er moderens alder, t er tiden i år, b er sandsynligheden for smitteoverførsel fra mor til barn, $f(a,t)$ er den aldersspecifikke fødselsrate til tiden t , $W(a,t)$ antallet af kvinder med alderen a til tiden t , og $Y(a,t)$ er udbredelsen af HIV smitte blandt $W(a,t)$.

I Bongaarts' simulering af et afrikansk land er overførsel ved blodtransfusion også medtaget, men han har ikke angivet, hvordan parametrene for smitte ved blodtransfusion optræder i differentiaalligningerne. Generelt skriver han blot, at overførsel via blodtransfusion udgør mindre end 10 % af de smittede voksne, og at tallet er noget højere for børn. Helt konkret er hans parametre sat til, at 20 % smittede nyfødte har fået smitten via blodtransfusion, og 10 % kvinder har fået deres smitte den vej. Hvis disse parametre indgår som en faktor, der forstærker antallet af smittede, da kan de gå hen at få betydelig indflydelse på udbredelsen af HIV.

Kohortedelen af modellen

Kohortedelen er ikke beskrevet matematisk af Bongaarts, og da der ikke er direkte referencer til det anvendte datamateriale, vil denne del ikke blive beskrevet i detaljer. Det eneste, der skal beskrives, er de input, han anvender i simuleringen af et afrikansk land.

Udgangspunktet for hans simulering er en stabil befolkning, hvilket betyder, at befolkningen har en fastsat aldersstruktur (det relative forhold mellem aldersklasserne er konstant), med en befolkningstilvækst på 3,0 % om året. Middellevælderen for mænd er som udgangspunkt sat til 44 år og 47 år for kvinder. Den totale fertilitet, som er det gennemsnitlige antal børn en kvinde føder i en middellevælder, er sat til 6,5. Under den 25 år lange forudsigelse ville middellevælderen stige med 7,5 år, hvis der

ikke var HIV/AIDS, og fertiliteten ville falde med 0,5 fødsler per kvinde i en usmittet befolkning.

Forudsigelse af udbredelsen af HIV i et afrikansk land

I det nedenstående beskrives Bongaarts simulering af et ikke navngivet central afrikansk land over en tidsperiode på 25 år rækkende fra 1975 til 2000. Denne simulering er udført i 1989, og hans simulering passer godt overens med de tal, der findes for Uganda i 1989.

Udover de antagelser, der ligger i den ovenstående beskrivelse af modellen, har Bongaarts gjort sig nogle yderligere antagelser inden simuleringen af et central afrikansk land:

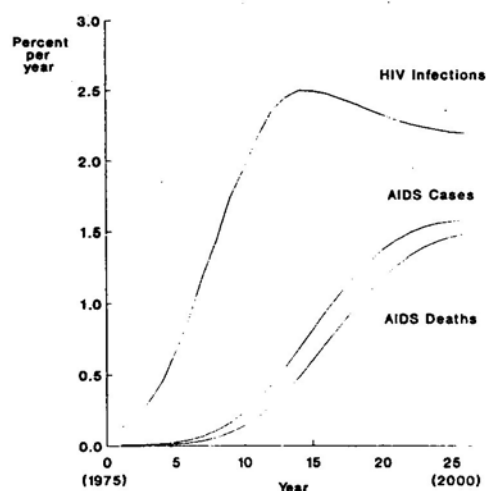
1. Der er ingen homoseksuelle og stiknarkomaner.
2. For alle individer er der regnet med samme livscyklus, som er inddelt i tre stadier: 1) fra fødsel til 15 år, 2) fra 15 år til ægtestand (stabilt forhold) og 3) fra ægtestand til død. Den seksuelle aktivitet starter i det 15'ende leveår, og giftealderen er ens for mænd og kvinder.
3. Alle individer over 15 år er inddelt i to strata for seksuel opførsel; en med høj seksuel mobilitet og en med lav eller ingen mobilitet. Før ægteskab er det kun dem med høj seksuel mobilitet, der er i risiko for at blive smittet med HIV. Efter ægteskab kan smitten føres ind i forholdet, hvis en af ægtefællerne før havde høj mobilitet.
4. Seksuelle partnere er fra samme kohorte, på nær for kvinder med høj mobilitet.
5. Effekten af medicinsk behandling er sat til nul, undtaget overførsel af smitte via blodtransfusion, som antages at falde over tidsperioden. For overførsel via blodtransfusion er risikoen konstant de første 10 år, hvorefter den falder lineært.
6. De seksuelle mønstre ændrer sig ikke over tidsperioden.

Modellens inputparametre er listet i tabel 5.1. I forbindelse med valg af disse parametre skriver Bongaarts, at der ikke findes empiriske estimater for alle parametre, og specielt er det svært at finde parametre for de seksuelle mønstre. Han understreger derfor, at simuleringen ikke er foretaget for et konkret land i Afrika.

Tabel 5.1. Input parametre ved simulering af en HIV/AIDS epidemi i et central afrikansk land over en tidsperiode på 25 år fra 1975 til 2000.	
I. Sygdomsudvikling	
<i>Andel modtagelige</i>	1,0
<i>Andel inficerede med risiko for at udvikle AIDS</i>	0,9
<i>Middel inkubationstid</i>	9,3 år
<i>Middel levetid med AIDS i udbrud</i>	1,5 år
II. Seksuelle mønstre	
<i>Frekvens af seksuel kontakt ved høj mobilitet M/K</i>	10/25 måned ⁻¹
<i>Frekvens af seksuel kontakt efter ægteskab ved høj mobilitet M/K</i>	4/100 måned ⁻¹
<i>Frekvens for seksuel kontakt mellem ægtefolk</i>	8 måned ⁻¹
<i>Andel med høj mobilitet før ægteskab M/K</i>	0,4/0,2
<i>Andel med høj mobilitet efter ægteskab M/K</i>	0,2/0,02
<i>Giftealder</i>	20 år
<i>Årlig risiko for ægteskabsbrud</i>	0,02
<i>Andel, der gengiftes</i>	1,0
<i>Gennemsnitligt antal koner per mand</i>	1,25
III. Determinerede faktorer for smitsomhed	
<i>Standard overførselsrisiko M til K / K til M</i>	0,001/0,0005
<i>Kofaktor for kønssygdomme og andre skrammer på kønsdele</i>	3,0
<i>Faktor for smitsomhed ved ARC og AIDS</i>	10,0
<i>Faktor for frekvens af kontakter med AIDS syge</i>	0,0
<i>Andel der bruger kondomer</i>	0,1
IV. Ikke seksuel overførsel	
<i>Sandsynlighed for perinatal overførsel</i>	0,5
<i>Andel smittede pga. blodtransfusion babyer/kvinder</i>	0,2/0,1
V. Demografisk struktur	
<i>Befolkningsstørrelse ved start</i>	100 mill.
<i>Befolkningstilvækst ved start</i>	3,0 %
<i>Middellevealder fra fødsel ved start M/K</i>	44/47 år
<i>Årlig stigning i middellevealder M/K</i>	0,3/0,3 år
<i>Årlig fald i fødselsrate</i>	0,02 per kvinde

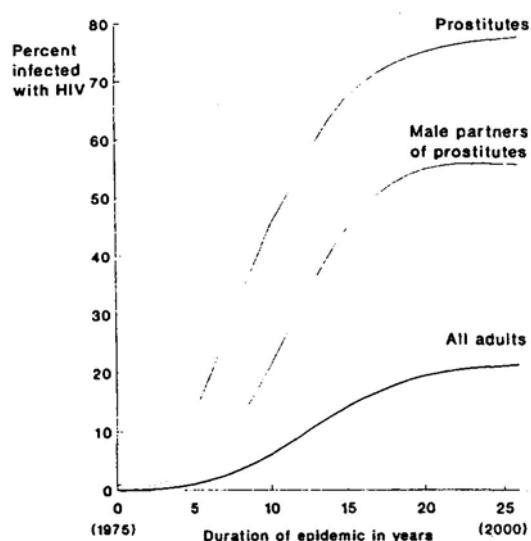
Med parametervalget angivet i tabel 5.1, og de listede antagelser, giver modellen en prognose for raten af HIV tilfælde, AIDS tilfælde og AIDS dødsfald, som er vist i figur 5.2. Det ses, at det årlige antal af HIV infektioner i procent stiger kraftigt i epidemiens tidlige fase, når et maksimum ved epidemiens 15. år og stabiliserer sig på omkring 2,2 % per år ved det 25. epidemiår. Som forventet pga. den lange inkubationstid er kurven

for AIDS tilfælde forsinket i forhold til den for HIV smittede, hvorimod kurven for stigningen i andelen af AIDS dødsfald følger kurven for AIDS tilfælde.



Figur 5.2. Den procentvise tilvækst af HIV smittede, AIDS tilfælde og AIDS dødsfald [3, s. 118].

I figur 5.3 ses udbredelsen af HIV smitte i forskellige befolkningsgrupper i procent. Udbredelsen af smitte stiger i de afbildede befolkningsgrupper gennem tidsperioden og nærmer sig et ligevægtspunkt ved det 25. epidemiår. Den største stigning i udbredelsen af HIV sker på det tidspunkt, hvor der er et maksimum i tilvæksten i HIV infektioner (se figur 5.2). Det ses, at udbredelsen af smitte er meget højere i grupperne med høj seksuel mobilitet. Gennem de 25 år stiger andelen af smittede kvinder med høj seksuel mobilitet i forhold til mænd fra 1,0 til 1,15.



Figur 5.3. Andelen af HIV smittede prostituerede, mandlige klienter samt andelen af smittede voksne i den samlede befolkning [3, s. 119].

Resultater fra den demografiske projektion ses i tabel 5.2.

Tabel 5.2. Estimer af de demografiske variable.		
	Start år 1975	Slut år 2000
Total befolkning		
<i>Størrelse i millioner</i>	100	189
<i>Tilvækst i % per år</i>	3,0	1,9
Voksen befolkning (15-65)		
<i>Størrelse i millioner</i>	51,2	99,5
<i>Tilvækst i % per år</i>	3,0	2,0
<i>Antal inficerede i millioner</i>	0	21,2
<i>Antal AIDS tilfælde i millioner</i>	0	2,22

Gennem de 25 år vokser befolkningen fra 100 millioner til 189, og antallet af voksne vokser fra 50 millioner til 99,5. I år 2000 er 21,2 millioner voksne smittet med HIV, hvilket svarer til 21,3 % af den voksne del af befolkningen og 11 % af den samlede befolkning. 2,2 millioner voksne har AIDS og det svarer til 2,2 % af den voksne befolkning og 1,2 % af den samlede. Hvis der ikke havde været en epidemi, ville befolkningen havde været på 212 millioner med 108 millioner voksne. Epidemien mindsker befolkningsstørrelsen og befolkningstilvæksten.

Bongaarts konklusion

Selvom der er foretaget mange simplificerende antagelser, er det totale antal af inputparametre på 32. Bongaarts konkluderer, at der måske kunne have været færre, da nogle kunne vise sig ikke at være nødvendige eller tilstrækkeligt invariante, men han kan ikke se, at en omfattende model kan have meget færre parametre. Han ser det som mere sandsynligt, at antallet af parametre vil stige, som den generelle viden om HIV og AIDS vokser.

Bongaarts konkluderer, at hvis epidemierne i Central- og Østafrika vokser som forudsagt med hans model, så er det ikke sandsynligt, at befolkningstilvæksten går hen og bliver negativ. Han ser det som mere sandsynligt, at befolkningstilvæksterne i sådanne lande vil falde til cirka halvdelen af de nuværende værdier. Og han understreger, at hans resultater er fremkommet ved en meget stor forøgelse af dødsraten; han antyder hermed, at hans model simulerer 'worst case'. I hans simulering af en alvorlig epidemi er den årlige dødsrate projekteret til at blive 2,6 % i 2000. I den forbindelse nævner han, at FN i deres seneste projektioner kommer frem til en dødsrate på det halve, når AIDS ikke er inkluderet.

Konklusion

Bongaarts' model er en kombination af en demografisk model og en epidemiologisk model. Dette leder til en meget kompliceret modelbeskrivelse, hvor det er let at miste overblikket. Det er flere steder umuligt at gennemskue, hvordan de forskellige parametre indtræder, og flere simplificeringer er ikke beskrevet fyldestgørende. Kohortedelen er slet ikke beskrevet matematisk. Denne mangel på dokumentation, gør at det ikke er muligt at opstille modellen og rekonstruere hans beregninger.

Kapitel 6. Analyse af smitteraten

Smitteraten er den mest centrale epidemiologiske parameter, da det er denne, der bestemmer overgangen fra modtagelig til smittet. Den indeholder informationer og antagelser om, hvordan og hvor hurtigt infektionen udbredes i befolkningen. Det er derfor også denne parameter, man må betragte som den epidemiologiske kontrolparameter for den seksuelle overførsel af sygdommen, hvilket er den primære transmissionsvej.

I dette kapitel beskrives de to forskellige udtryk, der er anvendt til at beskrive smitteraten i de to samtidige modeller af henholdsvis Bongaarts og Anderson et al. Først beskrives Bongaarts' tilgang til dette, derefter Anderson et al.'s. Til slut diskuteres konsekvenserne af de udtryk, de hver især har anvendt. Målet med analyserne er at undersøge Mays postulat om, at Bongaarts' model leder til, at smitteraten er uafhængig af antallet af partnere [1]. Dette giver ifølge May at et samleje med 10 forskellige eller 10 samlejer med den samme leder til samme smitterisiko, hvilket undervurderer epidemiens konsekvenser. Hans egen model [3] skulle give en smitterisiko, der er 10 gange højere.

Bongaarts' smitterate

Bongaarts får sine antagelser omkring smitteoverførsel fra forfatterne Victor De Gruttola og Kenneth H. Mayers [17]. Deres udtryk for smitteraten er baseret på en analyse af sandsynligheden for smitteoverførsel per seksuel kontakt mellem et inficeret og et ikke-inficeret individ.

Den udledning, der er beskrevet af De Gruttola og Mayer, er ikke umiddelbart forståelig. Følger man argumenterne er det dog muligt, at komme frem til de udtryk de angiver. Denne udledning er beskrevet i det nedenstående. Herefter er Bongaarts' udtryk sat i relation til De Gruttola og Mayer, som er hans kilde.

De Gruttola og Mayer

Først angives en sandsynlighed, p , som er sandsynligheden for smitte per seksuel kontakt mellem en inficeret og en modtagelig. Denne er antaget konstant. Sandsynligheden for smitte ved første kontakt, når partneren vælges tilfældigt i befolkningen, $P_s(t)$, findes nu som smittesandsynligheden multipliceret med sandsynligheden for at en tilfældigt valgt partner er inficeret:

$$P_s(t) = p \cdot P(\text{partneren er inficeret}) = p \frac{L(t)}{L(t) + U(t) - 1} \quad (6.1)$$

hvor $L(t)$ og $U(t)$ er henholdsvis antallet af smittede og antallet af inficerede til tiden t . Da befolkningen er meget større end 1, kan nævneren reduceres til $L(t)+U(t)$, hvilket anvendes i det følgende.

Under antagelse af at den modtagelige person ikke smittes af kontakt med andre partnere, er sandsynligheden for smitteoverførsel efter n kontakter med denne tilfældigt valgte partner udvalgt til tiden t , $P_S(t,n)$:

$$P_S(t,n) = \left[1 - (1-p)^n\right] \frac{L(t)}{L(t)+U(t)} \quad (6.2)$$

Udtrykket angivet i ligning 6.2 kan forklares på følgende måde. Da hver enkelt kontakt antages uafhængig af de foregående, er sandsynligheden for *ikke* at blive smittet efter n kontakter med samme partner:

$$(1-p)^n \quad (6.3)$$

og sandsynligheden for at blive smittet er 1 minus sandsynligheden for *ikke* at blive smittet, hvilket giver første led i ligning 6.2. Denne sandsynlighed er multipliceret med sandsynligheden for at partneren valgt til tiden t er inficeret, og dette produkt giver sandsynligheden for smitte efter n kontakter med denne tilfældigt valgte partner, udvalgt til tiden t .

Udvides udtrykket til at betragte sandsynligheden for at blive smittet efter kontakter med flere tilfældigt valgte partnere, opnås følgende:

$$P_{S,n}(t_{1,...,r}, n_{1,...,r}) = \left[1 - \prod_{i=1}^r (1 - P_S(t_i, n_i))\right] \quad (6.4)$$

I ligning 6.4 er sandsynligheden for smitte efter n_i kontakter med en partner valgt til tiden t_i , $P_S(t_i, n_i)$, givet ved ligning 6.2. Idet samkvem med nye partnere er antaget uafhængige fås den samlede sandsynlighed for *ikke* at blive smittet af r tilfældigt valgte partnere som produktet af sandsynlighederne for *ikke* at blive smittet af de enkelte partnere. Trækkes denne samlede sandsynlighed for *ikke* at blive smittet af r tilfældigt valgte partnere fra 1, fås sandsynligheden for faktisk at blive smittet efter kontakt med r partnere udvalgt til tiderne $t_1, \dots, t_r$, efter $n_1, \dots, n_r$ kontakter med hver partner.

De Gruttola og Mayer ser nu på sandsynligheden for smitte over et lille tidsinterval Δt . De opnår nu udtrykket givet ved ligning 6.5 ved at antage at $p \ll r/n$, hvor r er det samlede antal partnere og $n = \sum n_i$ er summen af alle kontakter. Desuden indføres N , som er summen af alle kontakter delt med tidsintervallet, $N = n/\Delta t$.

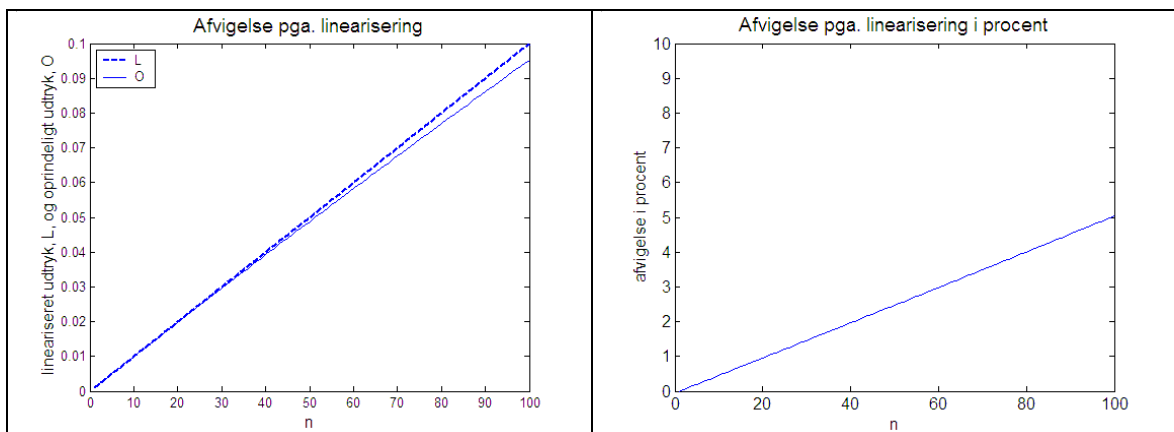
$$P_s(t, n_1 \dots n_r) \cong Np(\Delta t) \frac{L(t)}{L(t) + U(t)} \quad (6.5)$$

Antagelsen, at sandsynligheden for smitte ved en enkelt kontakt skal være meget mindre end det reciprokke af det samlede antal kontakter delt med antallet af partnere, $p \ll r/n$, fremkommer, fordi forfatterne vælger at linearisere udtrykket givet ved ligning 6.4 for at få udtrykket i ligning 6.5, når de betragter sandsynligheden over et lille tidsinterval, Δt . Dette kræver lidt forklaring.

$P_s(t_i, n_i)$ kan lineariseres omkring nul ved hjælp af Taylors grænseformel, hvor approksimationen kræver, at $p \ll 1/n_i$. Herved fås følgende approksimative udtryk for $P_s(t_i, n_i)$, hvor $y(t_i) = L(t)/(L(t) + U(t))$ er andelen af inficerede til tiden t_i :

$$P_s(t_i, n_i) = 1 - \left[1 - n_i p y(t_i) - O((p y(t_i))^2) \right] \cong n_i p y(t_i) \quad (6.6)$$

Da n_i angiver antallet af kontakter med partner nummer i , svarer n/r til det gennemsnitlige antal kontakter med én partner, hvorved antagelsen $p \ll r/n$ fremkommer. Denne antagelse ligger altså til grund for rimeligheden i den approksimation, lineariseringen giver. At det faktisk er en vigtig antagelse for udtrykkets gyldighed, kan illustreres ved at beregne forholdet mellem det lineariserede udtryk, $n_i p$, og det oprindelige, $1 - (1 - p)^{n_i}$, hvis man varierer $n_i = r/n$ ved fastholdt p . Resultatet er vist i figur 6.1. Det ses, at afvigelsen mellem det lineariserede og det oprindelige stiger, når n_i stiger, dvs. når $1/n_i$ falder i forhold til p . Forskellen ligger på omkring 5 %, når n_i når 100.



Figur 6.1. Afvigelse mellem det lineariserede udtryk, np , og det oprindelige, $1 - (1 - p)^n$, når p er fastholdt på 0,001 og n varierer mellem 1 og 100.

Under indførelse af approksimation givet ved ligning 6.6 kan ligning 6.4 skrives som:

$$P_{S,n}(t_{1,\dots,r}, n_{1,\dots,r}) \cong 1 - \prod_{i=1}^r [1 - n_i p y(t_i)] \quad (6.7)$$

Betragtes et lille tidsinterval, hvor andelen af inficerede, $y(t)$, kan antages konstant og n_i er frekvensen af kontakter over tidsintervallet, kan udtrykket i ligning 6.7 skrives som:

$$P_{S,n}(t_{1,\dots,r}, n_{1,\dots,r}) \cong 1 - \left(1 - \frac{n/r}{\Delta t} p \Delta t y(t)\right)^r = 1 - (1 - (n/r) p y(t))^r \quad (6.8)$$

Dette udtryk kan igen lineariseres. I dette tilfælde gælder approksimationen når $n p y(t) \ll 1$, hvorved ligning 6.6 kan skrives som:

$$P_{S,n}(t, n) \cong 1 - (1 - n p y(t) - O((p y(t))^2)) \cong n p y(t) \quad (6.9)$$

hvor n er antallet af kontakter per tidsenhed.

Bongaarts

Bongaarts har i sit udtryk for smitteraten angivet De Gruttola og Mayer som sin kilde, og han har også angivet de to grundlæggende antagelser, der anvendes i deres udledninger. Første antagelse er, at partnere vælges tilfældigt i befolkningen. Den anden antagelse siger, at $p \ll r/n$, dvs. at sandsynligheden for smitte er meget mindre end det reciproke af forholdet mellem det samlede antal kontakter og antallet af partnere. Det udtryk Bongaarts angiver for smitteraten har formen:

$$r_A(t) = 1 - (1 - R_A(t))^{n_A(t)} \quad (6.10)$$

hvor, $R_A(t)$, er sandsynligheden for, at en tilfældigt valgt partner er smittet gange sandsynligheden for smitte per kontakt, og $n_A(t)$ er frekvensen af kontakter.

Dette udtryk har næsten samme form som ligning 6.2, hvor sandsynligheden for, at en tilfældigt valgt partner er smittet, er multipliceret med sandsynligheden for smitte per kontakt. Bongaarts udtryk kunne fremkomme ved at se på sandsynligheden for smitte efter n kontakter med tilfældigt valgte partnere til $t_1, \dots, t_n$ tidspunkter over et tidsinterval. Da der ikke følger andre forklaringen til hans udtryk end kildehenvisningen til De Gruttola og Mayer, kan man kun gætte på, hvad hans udtryk egentligt står for. Det skal i den forbindelse bemærkes, at det han kalder en rate, faktisk er en dimensionsløs størrelse, der minder mere om en sandsynlighed end en rate.

Følgende kan konkluderes om Bongaarts smitterate:

- 1) Antallet af forskellige partnere, eller med andre ord partnerraten, indgår ikke i udtrykket.
- 2) Der er antaget, at partnere/kontakter vælges tilfældigt i befolkningen.
- 3) Udtrykket for smitteraten er en sandsynlighed og derfor ikke en rate, hvilket man ville forvente i en kontinuert model.

Anderson et al.'s smitterate

Smitteraten i Anderson et al.'s model er smitteraten, λ , angivet som partnerraten, c , multipliceret med sandsynligheden for smitte, β , og sandsynligheden for at partneren er inficeret, $Y(t)/N(t)$, hvor $Y(t)$ er antallet af inficerede og $N(t)$ er befolkningstallet:

$$\lambda = c\beta \frac{Y(t)}{N(t)} \quad (6.11)$$

Dette udtryk er ækvivalent med det udtryk, der er anvendt af De Gruttola og Mayer. Den eneste forskel er, at De Gruttola har anvendt en frekvens af samlejer, mens Anderson et al. har anvendt en partnerrate, som består af en middelværdi plus variansen delt med middelværdien.

Det er for at forstå, hvorfor både middelværdi og varians indgår i Anderson et al.'s udtryk for smitteraten, nødvendigt at gå dybere ind i, hvad der ligger til grund for deres partnerrate. Den er, som sagt, angivet som en middelværdi plus variansen delt med middelværdien dvs.:

$$c = m + \sigma^2 / m \quad (6.12)$$

Grundlaget for denne størrelse stammer fra Cooke og Yorks undersøgelser af gonoré, der kan betragtes som havende et typisk mønster for seksuelt overførte sygdomme [5]. Cooke og York var de første, der udviklede en matematisk model, som medtager de typiske aspekter for seksuelt overførte sygdomme. Disse forfattere har vist, at dynamikken af seksuelt overførte sygdomme i høj grad afhænger af den variation, der er i de seksuelle mønstre. Mere konkret er det raten for erhvervelse af partnere, der er central for udbredelsen af sygdommen. Det er derfor nødvendigt, at udtrykket for smitteraten indeholder et mål for den ofte enorme variation, der er i seksuel aktivitet inden for en risikogruppe.

Hvis hele befolkningen er en risikogruppe, som det er tilfældet i Anderson et al.'s model, er det nødvendigt, at smittespredningsfaktoren, i dette tilfælde partnerraten, c , indregner de forskelle, der er i seksuel aktivitet. Dette er grunden til, at deres rate, c , er en sum af middelværdien og variansen delt med middelværdien. Herved opnår man en

slags effektiv middelværdi, der tager højde for, at det alt andet lige er mere risikofyldt at have kontakt med et individ med høj seksuel aktivitet, og det er mere sandsynligt, at det er denne person, man støder ind i.

Udtrykket for partnerraten, c , fremkommer ved at analysere en heterogen befolkning, som beskrevet i kapitel 3. I dette tilfælde inddeles befolkningen i, N_i , grupper med forskelligt seksuelt aktivitetsniveau, hvor hver gruppe i gennemsnit antages at erhverve c_i nye seksuelle partnere per tidsenhed. Udtrykket for den afledede af smitteraten, $d\lambda/dt$, for en heterogen befolkning svarer til basisreproduktionsraten (reproduktionsraten ved epidemiens start) i modellen for en homogen befolkning, og det har følgende form:

$$\frac{d\lambda}{dt} = \left(c^* - \frac{\nu}{\beta} \right) \lambda \quad (6.13)$$

hvor c^* er den partnerrate Anderson et al. har anvendt. Den kan udskrives som:

$$c^* = \frac{\sum_i c_i^2 N_i}{\sum_i c_i N_i} = \frac{\frac{\sum_i c_i^2 N_i}{\sum_i N_i}}{\frac{\sum_i c_i N_i}{\sum_i N_i}} = \frac{\overline{c^2}}{\bar{c}} = \bar{c} + \frac{\overline{c^2} - \bar{c}^2}{\bar{c}} = m + \frac{\sigma^2}{m} \quad (6.14)$$

Det udtryk, som Anderson et al. har anvendt, indeholder middelværdi og varians, og de tager derved højde for heterogeniteten i de seksuelle mønstre i den givne befolkning. Helt konkret adopteres den størrelse, der afgør, om der opstår en epidemi i en heterogen befolkning, når smittesandsynligheden, β , og raten for afgang fra klassen af inficerede, ν , er kendte, hvilket netop er den vægtede størrelse givet ved ligning 6.14.

Følgende kan konkluderes om Anderson et al.'s udtryk for smitteraten:

- 1) Antallet af seksuelle kontakter indgår ikke i udtrykket for smitteraten, som angiver en effektiv partnerrate. Herved er antallet af nye partnere antaget at have meget større betydning end antallet af seksuelle kontakter.
- 2) Det er antaget, at partnere vælges tilfældigt i befolkningen, men udtrykket for partnerraten er forstærket, så individer med mange partnere vægtes stærkere. Forstærkningen stammer fra tærskelværdien for udbrud af en epidemi i en heterogen befolkning.
- 3) Deres udtryk bygger på etableret viden om dynamikken i det kanoniske eksempel på seksuelt overførte sygdomme, gonoré.

Heterogenitet i modellerne

I det ovenstående er de to udtryk for smitterater beskrevet uden hensyn til den model, de er anvendt i. Skal smitteraterne sammenlignes, er det også nødvendigt at undersøge, hvordan de er anvendt i modellerne. Både Bongaarts og Anderson et al. har opstillet en kontinuert epidemiologisk model, som umiddelbart er meget ens, men hvor Anderson et al. overordnet set betragter en homogen befolkning, er Bongaarts' befolkning inddelt i grupper med forskellige seksuelle mønstre.

Anderson et al. har forsøgt at indregne heterogeniteten i seksuelle mønstre med deres effektive partnerrate, som stammer fra tærskelværdien for, hvornår en epidemi udbryder i en heterogen befolkning. De opnår herved en forstærkning i udbredelsen af HIV, der på en meget simpel måde indfanger betydningen af meget aktive individer.

Bongaarts har i stedet valgt at arbejde med grupper med forskellige aktivitetsniveauer. Dette er en mere præcis måde at indfange effekten af meget aktive individer, men i Bongaarts' modelbeskrivelse er der ikke nok information om, hvorledes de forskellige grupper faktisk interagerer i modellen. Han har f.eks. bevidst valgt at udelade alle indeks, der hører til kohorter og grupper. Denne mangel på dokumentation umuliggør en eksakt rekonstruktion af hans model.

Diskret kontra kontinuert

Diskussionen omkring diskrete kontra kontinuerte modeller er interessant, da det ikke fremgår tydeligt, hvordan Bongaarts faktisk har anvendt udtrykket for smitteraten. Det udtryk, han angiver, er en i bund og grund en sandsynlighed, hvilket vil være naturligt i en diskret model, mens man vil anvende en rate i en kontinuert model. Det er muligt at 'oversætte' en diskret model til det kontinuerte sprog, men oversættelsen foregår også i parametrene. Det er med andre ord ikke korrekt direkte at substituere en sandsynlighed med en rate.

Det er naturligt, at gennemføre en analyse af sandsynligheden for smitte, P , når man opstiller en epidemiologisk model. Hvis det efterfølgende er en kontinuert model, man ønsker at opstille, skal grænseovergangen for P undersøges, og det er denne størrelse, der skal anvendes, når den kontinuerte model udledes. Grænseovergangen kan analyseres på følgende måde. Tilvæksten i inficerede individer, ΔI , er proportional med sandsynligheden for smitte, P . Multipliceres tilvæksten i inficerede med et lille tidsinterval, Δt , og divideres med samme størrelse fås:

$$\frac{\Delta I \cdot \Delta t}{\Delta t} \propto P \Leftrightarrow \frac{\Delta I}{\Delta t} \propto P \quad (6.15)$$

Lader man nu Δt gå mod nul får man:

$$\frac{dI}{dt} \propto r(t) \quad (6.16)$$

og det er denne sandsynlighed per tidsenhed (rate), som skal anvendes i den kontinuerte model. $r(t)$ er et udtryk for smitteraten.

Bongaarts' angivelse af smitteraten i hans modelbeskrivelse er ikke korrekt, da det ikke er en rate men en sandsynlighed, hvor det kun er seksualparameteren, n , der er angivet per tidsenhed. Det er muligt, at han har anvendt et andet udtryk i sine beregninger, f.eks. De Gruttolas lineariserede udtryk, hvor sandsynligheden per tidsenhed er fundet. Dette input ville være korrekt. Det skal lige nævnes, at anvendelsen af sandsynlighedsudtrykket ikke har specielt stor betydning i de numeriske beregninger, da de absolutte værdier af de to udtryk vil ligge meget tæt på hinanden.

Diskussion

I denne sammenligning af smitteraterne er der set bort fra muligheden for, at Bongaarts' udtryk er anvendt forkert. Det er heller ikke specielt relevant i denne sammenhæng, da det er de grundlæggende antagelser, der skal diskuteres. Denne diskussion er vigtig, fordi smitteraten kan betragtes som en kontrolparameter for den seksuelle overførsel af sygdommen. I det tilfælde, hvor det er frekvensen af samlejer, der bestemmer smitteoverførselen, vil en bred informationskampagne være det mest hensigtsmæssige indgreb, mens en målrettet kampagne på de mest aktive undergrupper vil være naturlig, hvis det er partnerraten, der afgør, hvor kraftigt epidemien rammer den givne befolkning.

I tilfælde af samme model

Smitteratens absolutte værdi er i forbindelse med eventuelle indgreb ligeså vigtig som, hvad den er baseret på. Det ville være muligt at gennemføre en helt konkret sammenligning af de anvendte smitterater, hvis de kunne indsættes i samme model.

Udtrykkene kan sammenlignes på følgende måde. Bongaarts' udtryk kan, hvis man ser bort fra de forstærkende faktorer, han har med i sandsynligheden for at en tilfældigt valgt partner er smittet, gives som:

$$P_{s,n}(t,n) = \left[1 - \left(1 - p \frac{L(t)}{L(t) + U(t)} \right)^n \right] \quad (6.17)$$

Dette udtryk kan med rimelighed lineariseres, idet $p \ll 1/n$, hvorved det får følgende form:

$$\gamma \cong npy(t) \quad (6.18)$$

γ må betragtes som en smitterate, og den har samme form som den smitterate, λ , der angivet af Anderson et al. ved:

$$\lambda = c\beta y(t) \quad (6.19)$$

I begge udtryk har man en kontaktrate hhv. n og c og en sandsynlighed for smitte hhv. p og β , der er multipliceret med forholdet mellem antallet af inficerede og det samlede befolkningstal, $y(t)$. Forskellene ligger i måden at angive hhv. kontaktrate og smittesandsynlighed. Som kontaktrate anvender Bongaarts en frekvens af samlejer, mens Anderson et al. anvender en partnerrate. Til en samlejefrekvens hører en sandsynlighed for smitte per kontakt, hvor en partnerrate kræver en akkumuleret smittesandsynlighed over et forhold. Den akkumulerede sandsynlighed må antages at være større end sandsynligheden per kontakt, men til gengæld er partnerraten lavere end eller i det ekstreme tilfælde lig frekvensen af samlejer. Der er derfor ikke umiddelbart forskel på resultaterne, hvis udtrykkene var anvendt i samme model.

Var smitteraterne anvendt i samme model, som beskrev udbredelsen af HIV i en homogen befolkning, ville den store forskel ligge i, at Anderson et al. har taget højde for heterogeniteten i seksuelle mønstre ved at anvende en effektiv partnerrate, angivet som middelværdien plus forholdet mellem variansen og middelværdien. I tilfælde af en homogen befolkning ville Bongaarts' smitterate kun indeholde en middelværdi i beskrivelsen af de seksuelle mønstre. Konsekvensen ville være, at Anderson et al. ville få et resultat, der gav en meget mere drastisk forudsigelse af udbredelsen af HIV, hvilket er, hvad May påpeger. Men det er ikke rimeligt at foretage denne sammenligning, da Bongaarts' model faktisk bygger på en inddeling af befolkningen i grupper med forskellige seksuelle mønstre.

Forskelle i modellerne

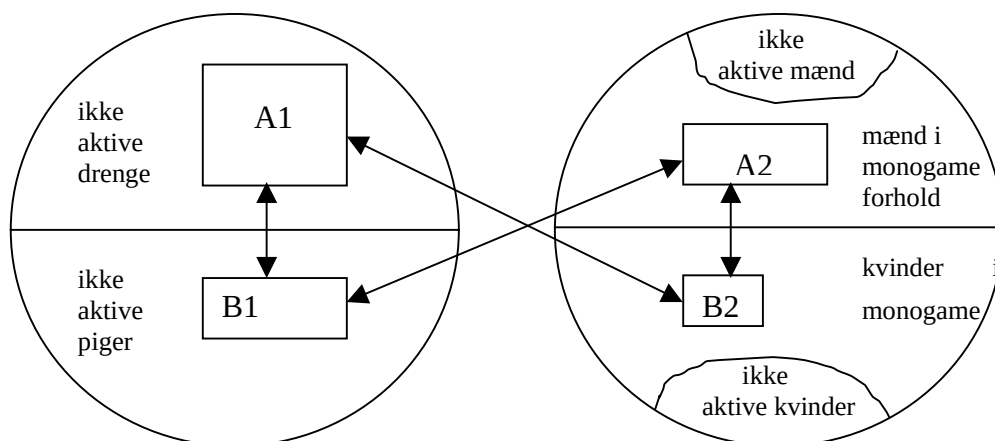
Ovenstående diskussion ville være tilstrækkelig, hvis modellerne havde samme struktur, hvilket ikke er tilfældet. Anderson et al. betragter en homogen befolkning, mens Bongaarts opererer med grupper med forskellige seksuelle mønstre. Hvor Anderson et al. kompenserer ved at anvende en såkaldt effektiv middelværdi, inddrager Bongaarts heterogeniteten i de seksuelle mønstre ved at opstille en model, hvor befolkningen er inddelt i grupper.

Da Bongaarts har udeladt alle indeks for grupper og kohorter i sin modelbeskrivelse, er det ikke let at finde ud af, hvilken grundlæggende dynamik hans model leder frem til – *"To simplify the notation, subscripts for cohort and stratum will be deleted..."* [2, s. 108]. Man kan undersøge interaktionen mellem grupperne ved at se nærmere på hans simulering af et central afrikansk land. For denne simulering er der angivet et sæt parametre, som sammen med modelbeskrivelsen kan afsløre dynamikken mellem grupperne, hvis man udelukkende ser på den epidemiologiske del af modellen. I den følgende undersøgelse ses der altså bort fra kohorteskelettet. Ydermere er der set bort fra ikke seksuel overførsel af sygdommen.

I den konkrete simulering opdeler han befolkningen i tre kategorier:

- 1) Børn op til 15 år, som ikke er seksuelt aktive.
- 2) Unge fra 15-20, hvor en stor del af de unge ikke er seksuelt aktive, og resten har et aktivt sexliv med skiftende partnere; 40 % af drengene er seksuelt aktive og 20 % af pigerne
- 3) Voksne 20+, hvor en mindre del af befolkningen har et aktivt sexliv med skiftende partnere, det drejer sig om 2 % af kvinderne og 20 % af mændene. Resten af den voksne befolkning er enten ikke seksuelt aktive eller lever i monogame forhold, hvor smitten udelukkende bringes ind i forholdet via en inficeret ægtefælle.

De aktive grupper af unge og voksne med skiftende partnere vælger deres partnere i begge aldersgrupper, dog er homoseksualitet ikke tilladt. I overgangen fra ung til voksen, som foregår når man fylder 20 år, kan man enten træde ind i en aktiv gruppe, indgå i et monogamt forhold eller være seksuelt inaktiv. For de monogame forhold betyder dette, at smitten udelukkende overføres via en inficeret ægtefælle. Utroskab er altså ikke tilladt i Bongaarts' model, han skriver: *"Such individuals have only one partner for the duration of the relationship and the susceptibles among them are not at risk if their partners are uninfected"* [2, s. 113]. Bongaarts opererer med 'ægteskabsbrud', men kun i form af en afslutning af forholdet, hvor begge parter gengiftes. 2 % af forholdene afsluttes per år og giver anledning til, at smitten på ny kan trænge ind i et monogamt forhold. Han regner også med, at hver mand kan have 1,25 koner. Forstærkning af epidemien via 'ægteskabsbrud' og flerkoneri er udeladt i denne analyse. Opdelingen af grupper er vist i figur 6.2.



Figur 6.2. Bongaarts' opdeling af grupper med forskellige seksuelle mønstre, hvor A1 og B1 er hhv. aktive drenge og piger mellem 15 og 20 år; A2 og B2 er hhv. aktive kvinder og mænd over 20 år. Det skal bemærkes, at størrelsesforholdene af kasserne ikke angiver den relative fordeling i grupperne korrekt. Pilene angiver de mulige smitteveje mellem de aktive grupper. For de monogame forhold overføres smitten udelukkende via en smittet ægtefælle, dvs. i overgangen fra ung til voksen.

Ser man udelukkende på de aktive grupper og dynamikken mellem disse, er parametrene vist i tabel 6.1 essentielle. Med disse parametre er det nemlig muligt, med nogle antagelser, at analysere gruppedynamikken, hvor der i første omgang ses bort fra de monogame forhold.

Tabel 6.1. Essentielle parametre til analyse af dynamikken mellem de aktive grupper.				
Grupper			Seksual-parameter	Smitte-Sandsynlighed
Total hhv. mænd og kvinder	Aktive mænd og kvinder	Antal aktive	n / samlejer per måned	p
N_{m1}	N_{A1}	$0,40N_{m1}$	$n_{A1} = 10$	$p_m = 0,0005$
N_{k1}	N_{B1}	$0,20N_{k1}$	$n_{B1} = 25$	$p_k = 0,001$
N_{m2}	N_{A2}	$0,20N_{m2}$	$n_{A2} = 4$	$p_m = 0,0005$
N_{k2}	N_{B2}	$0,02N_{k2}$	$n_{B2} = 100$	$p_k = 0,001$

Det er for at analysere dynamikken mellem de aktive grupper mere overskueligt at se på lineariseringen af Bongaarts' udtryk for smitteraten, som får følgende form:

$$n_{i,j} R_{i,j}(t) \quad (6.20)$$

hvor $i = A, B$, $j = 1, 2$, og $R(t)$ er sandsynligheden for at den valgte partner er inficeret. Lineariseringen er en rimelig approksimation, da $R(t) < np \ll 1$ for alle p og n angivet i tabel 6.1. Ifølge sammenligningen mellem det oprindelige udtryk og

approximationen, se figur 6.1, er afvigelsen på omkring 5 % for den største værdi af n på 100, når $p = 0,001$.

Sandsynligheden for at en tilfældigt valgt partner er inficeret, $R(t)$, er i Bongaarts' model ikke lig brøkdelen af inficerede i den relevante gruppe. Dette skyldes, at Bongaarts her forsøger at inddrage, at de forskellige grupper kan have varierende smitsomheder. Helt konkret forstærkes og mindskes andelen af inficerede med forskellige faktorer, som repræsenterer kønssygdomme, kondombrug, øget smitsomhed pga. forstadier til AIDS og øget frekvens af samkvem. Der er i denne analyse set bort fra disse faktorer, hvorved $R(t)$ bliver lig andelen af inficerede i den relevante gruppe. Dette er rimeligt, da faktorernes funktion udelukkende er finjusteringer, som ikke påvirker den grundlæggende dynamik.

Sættes $R(t)$ lig andelen af inficerede i den relevante gruppe, og antages det, at de aktive individer kan vælge deres partnere tilfældigt blandt de aktive grupper af modsatte køn, kan man udlede et udtryk for $R(t)$. Udtrykket, $R_{A1}(t)$, for aktive unge drenge, hvor deres partnere vælges tilfældigt blandt de to grupper af hhv. aktive unge piger og kvinder, er givet i ligning 6.21.

$$\begin{aligned}
 R_{A1}(t) &= p_m \left[\frac{\frac{n_{B1} \cdot 0,20 \cdot N_{k1}}{n_{B1} \cdot 0,20 \cdot N_{k1} + n_{B2} \cdot 0,02 \cdot N_{k2}} \frac{I_{B1}}{0,20 \cdot N_{k1}}}{+ \frac{\frac{n_{B2} \cdot 0,02 \cdot N_{k2}}{n_{B1} \cdot 0,20 \cdot N_{k1} + n_{B2} \cdot 0,02 \cdot N_{k2}} \frac{I_{B2}}{0,02 \cdot N_{k2}}} \right] \\
 \chi \\
 R_{A1}(t) &= p_m \left[\frac{n_{B1} I_{B1} + n_{B2} I_{B2}}{n_{B1} \cdot 0,20 \cdot N_{k1} + n_{B2} \cdot 0,02 \cdot N_{k2}} \right] \quad (6.21) \\
 \chi \\
 R_{A1}(t) &= p_m \frac{\sum_i n_{Bi} I_{Bi}}{\sum_i n_{Bi} N_{Bi}}
 \end{aligned}$$

Det ses, at interaktionen mellem de aktive grupper svarer til det udtryk, man normalt vil komme frem til, når man betragter en heterogen befolkning, med den undtagelse at mænd er sammen med kvinder og omvendt. Den heterogene model, der er opstillet i kapitel 3, skelner ikke mellem mænd og kvinder. Det betyder, at Bongaarts' model ville give mindst lige så drastiske forudsigelser omkring udbredelsen af HIV i en befolkning som Anderson et al., hvis befolkning *kun* bestod af aktive grupper, og parametrene var i samme størrelsesorden. Var dette tilfældet ville man opnå samme generelle dynamik, som vist for en heterogen model i kapitel 3.

At parametrene *ikke* er af samme størrelsesorden, er vist i tabel 6.2. I tabellen er smitteparametrene størrelsesorden sammenlignet for de værdier Bongaarts og Anderson et al. har angivet. Tager man de maksimale værdier ses det, at Bongaarts' tal ligger omkring en faktor 10 lavere end Anderson et al.'s. For de mindste værdier ses forskellen at være på omkring en faktor 100. Hvis de kunne indsættes i samme model, ville Bongaarts således give et meget lavere bud på spredningen af HIV.

Tabel 6.2. Sammenligning af smitteparametrene størrelsesorden.	
Bongaarts	Anderson et al.
$r(t) = 1 - (1 - py(t))^n$	$\lambda = \beta cy(t)$
$y(t) = 0,5$	$y(t) = 0,5$
$p_{maks} = 0,001, n_{maks} = 100$	$\beta c_{maks} = 0,625$
$p_{min} = 0,0005, n_{min} = 4$	$\beta c_{min} = 0,25$
$r_{maks}(t) = 0,049$	$\lambda_{maks} = 0,313$
$r_{min}(t) = 0,001$	$\lambda_{min} = 0,125$

Bongaarts opererer med yderligere to kategorier: 1) seksuelt inaktive og 2) monogame forhold. I disse to grupper, som udgør en stor del af befolkningen, vil sygdommen kun udbredes i et forholdsvist begrænset omfang. De seksuelt inaktive unge kan ikke smittes, før de når 'giftealderen' på 20 år. Når de så indtræder i et monogamt forhold, kan de kun smittes, hvis den valgte partner kommer fra en af de aktive grupper. De inaktive voksne kan ikke smittes. Udbredelsen af HIV er derfor meget afhængig af, hvor inficeret den unge del af befolkningen er, når de indgår i monogame forhold i overgangen til voksen. Hvor Anderson et al.'s model ved et givent parametervalg kan lede til at en befolkning i yderste konsekvens uddør, vil dette ikke kunne finde sted i Bongaarts' model, hvor store dele af befolkningen lever i monogame forhold eller er seksuelt inaktive. Det skal påpeges, at Bongaarts' model burde kunne give samme drastiske forudsigelser, hvis en større del af befolkningen var repræsenteret i de aktive grupper.

Det skal til slut nævnes, at der ikke er balance i Bongaarts' valg af parametre til simuleringen af et afrikansk land. Man ville forvente, at antallet af samkvem per kvinde skulle være lig antallet af samkvem per mand, dvs.:

$$N_{A1}n_{A1} + N_{A2}n_{A2} = N_{B1}n_{B1} + N_{B2}n_{B2} \quad (6.22)$$

For de konkrete parametre, når antallet af kvinder er lig antallet af mænd i de to grupper, hvilket Bongaarts antager, fås følgende sammenhæng:

$$4N_1 + 0,8N_2 = 5N_1 + 2N_2 \quad (6.23)$$

Vælger man nu et vilkårligt positivt antal i gruppe 1, da tvinges gruppe 2 til at indeholde et negativt antal individer, hvis der skal være balance i antallet af samkvem.

Mays postulat

I Mays artikel fra 2004 [1] postulerer han, at the Population Council via Bongaarts' model giver en alt for optimistisk vurdering af konsekvenserne af HIV epidemier i Afrika. Årsagen til dette skulle være, at et samleje med 10 forskellige eller 10 samlejer med den samme giver den samme sandsynlighed for smitte i Bongaarts' model. Dette skulle ikke være tilfældet i hans egen model, hvor smitten i langt højere grad afhænger af antallet af forskellige partnere.

Der er ikke umiddelbart belæg for Mays postulat. Det er rigtigt at udbredelsen af HIV med Bongaarts' model bliver markant lavere, men årsagen er ikke, at et samleje med 10 forskellige eller 10 samlejer med den samme giver den samme sandsynlighed for smitte. I Bongaarts' model, som er baseret på grupper, vælges hver kontakt tilfældigt i de aktive grupper. Dette betyder for så vidt, at der ikke skelnes mellem hvem, man er sammen med, men der er forskel på smitteraten af de forskellige grupper, da de har forskellige seksuelle mønstre, hvilket underminerer Mays postulat. Til gengæld opererer Bongaarts med en gruppeopdeling, hvor en stor del af befolkningen stort ikke kan sprede sygdommen (de monogame), og hvor en betydelig del slet ikke kan inficeres (de seksuelt inaktive). Dette betyder, at Bongaarts' model helt klart giver et mere optimistisk bud på de mulige konsekvenser af en HIV epidemi.

May har altså ret i at Bongaarts' model giver en mindre drastisk forudsigelse, men årsagen dertil skal findes i de seksuelle mønstre, han har tildelt befolkningen, og ikke i, at han arbejder med en frekvens af samlejer frem for en frekvens af partnere. De antagelser Bongaarts gør sig om en afrikansk befolknings seksuelle mønstre afspejler ikke en realistisk befolkning, hvorfor det er her kritikken burde fokuseres. Det er chokerende, at the Population Council via Bongaarts tillader sig at komme med forudsigelser om udviklingen af HIV i Afrika på baggrund af disse antagelser. Denne diskussion fortsættes i det næste kapitel.

Konklusion

På baggrund af denne analyse af smitteraten i de to modeller må man først og fremmest påpege, at det er særdeles vanskeligt at sammenligne smitteraterne, når de er anvendt i så forskellige modeller. Det virker derfor useriøst af May at komme med en så kvantitativ kritik af Bongaarts' model. Det forekommer ikke muligt, at dokumentere Mays postulat om at det lige præcist skulle være ti gange farligere at være sammen med forskellige partnere, når man regner med hans egen model.

Der er ingen tvivl om, at Bongaarts' model med de angivne parametre og gruppeopdelinger, giver et meget svagere bud på, hvor drastiske konsekvenser en HIV epidemi vil kunne få for et afrikansk land. Han foretager flere urealistiske antagelser om de seksuelle mønstre i afrikansk befolkning, og parametrene's betydning analyseres ikke. Dette er en meget alvorlig kritik, som diskuteres mere tilbunds gående i næste kapitel. I forbindelse med Mays postulat, skal det dog understreges, at Bongaarts med en anden gruppeinddeling og andre parametre burde kunne fremsætte mindst ligeså drastiske bud på en HIV epidemii's konsekvenser for et afrikansk land.

Analysen af Bongaarts' smitterate lider under hans manglende dokumentation. Det er ikke muligt med sikkerhed at finde ud af om de antagelser, der er foretaget for at analysere smitteraten, behandler Bongaarts' model korrekt i forhold til, hvad han selv har gjort. F.eks. leder denne analyse til en ubalance i antallet af kontakter mellem grupperne, og denne ubalance kunne opstå, fordi antagelserne ikke er i overensstemmelse med, hvad Bongaarts faktisk har gjort. Det samme gælder smitteraten, der fremstår som en sandsynlighed i Bongaarts' modelbeskrivelse. Her er det igen muligt, at Bongaarts i beregningerne har anvendt noget, der svarer til De Gruttola og Mayers lineariserede udtryk, hvilket ville være korrekt.

Til slut skal det bemærkes, at selvom det matematisk set kunne være hip som hap, om man anvender en frekvens af samlejer eller en partnerrate, hvis modellerne har samme matematiske struktur, er signalværdien af en partnerrate en anden. Den politisk betydning i forhold til, hvilke indgreb man vil foranstalte, vil være forskellig. Hvis det er frekvensen af samlejer, der bestemmer smitteoverførselen, vil en bred informationskampagne være det mest hensigtsmæssige indgreb, mens en målrettet kampagne på de mest aktive undergrupper vil være naturlig, hvis det er partnerraten, der afgør, hvor kraftigt epidemien rammer den givne befolkning. Ydermere vil en partnerrate være mere korrekt i forhold til en seksuelt overført sygdoms faktiske spredningsmønster - der kræves skiftende partnere for at sprede sygdommen.

Kapitel 7. Tilgang til modellering

I dette kapitel sammenlignes og analyseres de to tilgange til modellering af HIV/AIDS i Afrika i slutningen af 1980'erne. Den ene model er opstillet af Bongaarts på vegne af the Population Council i 1989, mens den anden er opstillet af Anderson et al. i 1988. Begge parter ønsker at komme med forudsigelser om sygdommens langvarige konsekvenser for befolkninger i Central Afrika, hvor der i flere lande er tale om en epidemi, der rammer den heteroseksuelle del af befolkningen. Det er f.eks. et centralt spørgsmål for Anderson et al., om HIV/AIDS kan give anledning til negative befolkningstilvækster og som yderste konsekvens, om en befolkning kan uddø.

Sammenligning af modellernes struktur

De to modeller af hhv. Anderson et al. og Bongaarts er opstillet på samme tidspunkt, og det må derfor formodes, at der har været den samme mængde af viden og data til rådighed for modelleringerne. Datagrundlaget var på dette tidspunkt meget spinkelt, hvad begge modelbyggere også gør læseren opmærksom på. Forudsætningerne for modelopstillingen er specielt ringe for modellering af epidemier i afrikanske lande, hvor der på dette tidspunkt kun er foretaget meget få undersøgelser af udbredelsen af HIV, og data er kun opsamlet i meget begrænsede befolkningsgrupper. Desuden er de seksuelle vaner i de afrikanske kulturer ikke kortlagt i nogen særlig grad, hvilket også leder til store usikkerheder.

På trods af de ens betingelser, er tilgangene til modelopstillingen meget forskellige. Hvor Bongaarts må siges at have taget udgangspunkt i de matematiske værktøjer, har Anderson et al. i højere grad baseret deres model på de eksisterende data. Dette leder til, at Bongaarts udvikler en meget kompliceret og detaljeret model, mens Anderson et al. bevidst vælger at arbejde udfra en meget simpel model pga. de store usikkerhedsmomenter. Forskellene i tilgangene til modelopstillingerne er vist i tabel 7.1.

Tabel 7.1. Tilgange til modellering.	
Anderson et al.	Bongaarts
<i>Udgangspunkt i data</i>	<i>Udgangspunkt i værktøjer</i>
<i>Modelleres indefra og ud</i>	<i>Modelleres udefra og ind</i>
<i>Simpel model</i>	<i>Kompliceret model</i>
<i>Et værktøj</i>	<i>Flere værktøjer</i>
<i>Homogen befolkningsstruktur</i>	<i>Heterogen befolkningsstruktur</i>

Den måde de to modeller er beskrevet på i tabel 7.1, kræver noget forklaring. Anderson et al.'s model tager udgangspunkt i de tilgængelige data, da den matematiske

struktur/kompleksitet af den opstillede model afspejler den mængde af data, der er til rådighed på det givne tidspunkt. Desuden er de relevante parametre estimeret udfra disse data. Dette betyder ikke, at det er en empirisk model, men sygdommens dynamik er kun beskrevet i den detalje data tillader. I modsætning hertil virker det som om, Bongaarts har valgt at undersøge markedet for værktøjer og dernæst opstillet en model, hvor der ikke nødvendigvis er tilstrækkeligt med data til rådighed til at gennemføre beregninger med modellen.

Betegnelsen indefra og ud kontra udefra og ind er valgt, fordi Anderson et al. starter med en meget simpel, men teoribaseret model, som de efterfølgende udbygger. Til forskel fra dette starter Bongaarts med en kompliceret model, som han efterfølgende er nødt til at reducere for at gennemføre en simulering. Den har i princippet samme teoretiske grundlag som den af Anderson et al., men stor set alle tænkelige detaljer er medtaget, selvom der ikke er det nødvendige datagrundlag. Der er mange parametre i hans model, hvor det ikke er muligt at komme med et rimeligt estimat. Her kan f.eks. nævnes parameteren for blodtransfusion. En motivation for Bongaarts, i forbindelse med den komplicerede struktur, kunne være at reservere plads til centrale parametre, så de let kan indføres, når de kan estimeres på fornuftig vis. Begge forfattere understreger nemlig, at deres modeller kan være med til at sætte fokus på, hvilken viden det er vigtigt at indhente.

En vigtig begrænsning ved at arbejde udefra og ind er, at det svært at ændre på modellens struktur. Derved bliver man fastlåst i det opbyggede system. Hvis man derimod opererer indefra og ud, kan man lettere bevæge sig i forskellige retninger, og derved opnår man en større frihedsgrad i modelopstillingen.

Anderson et al. anvender udelukkende epidemiologiske modeller, mens Bongaarts yderligere inddrager et værktøj til demografiske fremskrivninger af en given befolkning. Sammenkoblinger af flere værktøjer virker til at volde en del problemer, da der i hans simulering er foretaget en række reduktioner, der er direkte relateret til det demografiske værktøj. Som eksempel kan nævnes, at han kun tillader kontakt inden for samme fødselskohorte for de mindre aktive grupper.

Mht. befolkningsstrukturen vælger Anderson et al. at arbejde med en homogen befolkningsstruktur, selvom det ikke giver det mest realistiske billede af udbredelsen af HIV, da de ikke mener, at der er tilstrækkeligt med data til at beskrive heterogeniteten i en afrikansk befolkning. De har dog valgt at forstærke deres seksualparameter for at tage hensyn til dette. Her arbejdes der nemlig med et udtryk, som optræder i tærskelværdien for udbrud af en epidemi i den heterogene model. Dette udtryk svarer til det gennemsnitlige antal seksuelle partnere plus variansen delt med middelværdien. Bongaarts vælger at arbejde med en gruppeopdeling af befolkningen, men pga. hans

komplicerede modelstruktur bliver grupperne til slut opdelt på en meget urealistisk måde. Der er f.eks. store dele af befolkningen, der er seksuelt inaktive, og utroskab er ikke tilladt. Denne struktur ville næppe være realistisk i et vestligt land, hvilket kunne være et udgangspunkt, når der ikke er tilstrækkeligt med oplysninger om de seksuelle mønstre i afrikanske befolkninger. Bongaarts' antagelser virker slet ikke begrundede i nogen kendte mønstre.

Bongaarts' model

Bongaarts er ansat af the Population Council, som beskæftiger sig med demografisk udvikling, hvor de er toneangivende, hvorved de kan have stor indflydelse på, hvilke beslutninger der træffes, både i relation til økonomiske og forskningsrelaterede indsatsområder.

På vegne af the Population Council drager Bongaarts konklusioner om konsekvenserne af udbredelsen af HIV i Centralafrika. Disse konklusioner er baseret på en simulering med hans model, hvor de antagelser der ligger til grund for denne, ikke afspejler et realistisk samfund. Han har været nødt til, at foretage en række simplificerende antagelser for overhovedet at gennemføre en beregning med modellen. Med hans egne ord: *"To facilitate implementation of the model on a computer, several simplifying assumptions are made..."* [2, s. 115]. Det er uheldigt, at han har været nødt til at foretage disse antagelser, men det er direkte uacceptabelt, at drage konklusioner på dette grundlag stort set uden at sætte spørgsmålstegn ved disse.

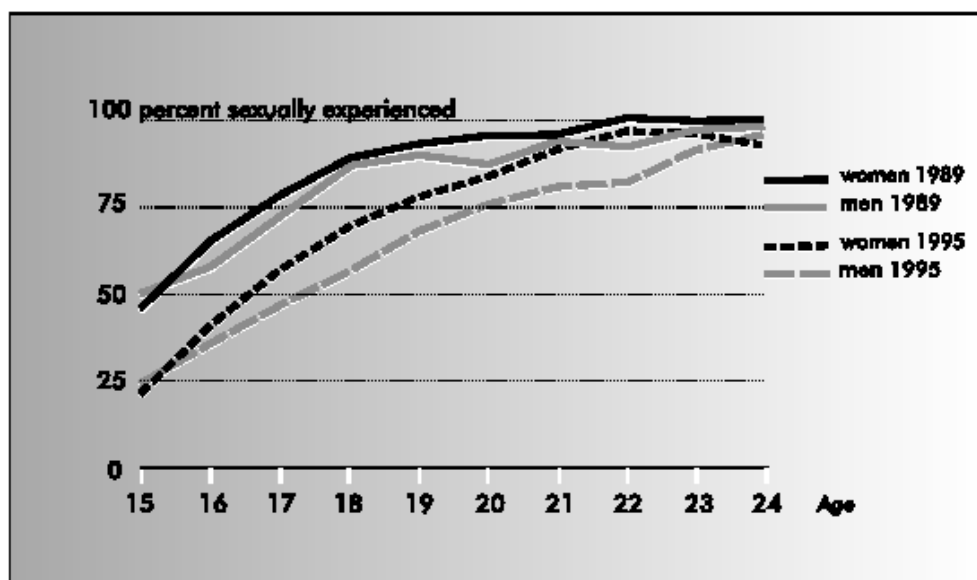
Antagelser

De antagelser Bongaarts har været nødt til at foretage, er gjort på en måde, så de ikke længere afspejler et realistisk samfund. Det drejer sig primært om hans gruppebetragtninger, og de restriktioner han er nødt til at foretage i kohortebetragtningen.

En af de mest urealistiske antagelser er, at der ikke er tilladt utroskab i de monogame forhold. Denne antagelse ville ikke engang være rimelig i en vestlig befolkning, som kunne være udgangspunkt, når man mangler informationer. De monogame forhold udgør en stor del af befolkningen, hvor smitten ikke kan spredes seksuelt, med mindre en af parterne fra starten er smittet. Faktisk er det typiske billede i mange afrikanske lande, at der specielt for mænd er en høj grad af utroskab, hvorved smitten kan spredes i hele befolkningen [5]. En anden stor befolkningsgruppe, som på ingen måde kan smittes, er de seksuelt inaktive.

I den unge befolkning, mellem 15 og 20 år, er det kun 40 % af drengene og 20 % af pigerne, der dyrker sex, men undersøgelser fra Uganda viser (se figur 7.1), at der i 1989 faktisk var omkring 75 % aktive i denne gruppe, og piger og drenge har nogenlunde

samme aktivitetsniveau. Når kohorten når 20 år, vil kun 2 % af kvinderne være seksuelt aktive (prostituerede), mens 20 % af mændene vil være seksuelt aktive (mænd der går til prostituerede). Disse aktive mennesker er ikke gift. Derved holdes spredningen af virus kun inden for disse grupper samt videregives til de monogame, der har giftet sig med på forhånd smittede individer.



Figur 7.1. Procent seksuelt aktive piger og drenge som funktion af alderen i Uganda i 1989 og 1995 [18].

Indeholdt i forudsætningerne ligger en klar restriktion i det demografiske værktøj, idet der ikke kan interageres mellem kohorterne for andre end de seksuelt aktive. Ydermere er giftealderen ens for mænd og kvinder, hvor denne sædvanligvis er højere for mænd [19]. En fordel ved at indføre kohortemetoden burde være at beskrive de forskelle der er i befolkningen, f. eks. forskelle på mænd og kvinder med hensyn til giftealderen. Men med de forudsætninger der foretages, gøres kohorteværktøjet til en fejlkilde, frem for at forbedre de epidemiologiske værktøjer.

Betragtes antallet af kvinder, der er smittet via blodtransfusioner, er der ikke i det tilgængelige data noget, der bekræfter en tendens til, at 10 % af kvinderne skulle have fået virusset via blodtransfusion i de afrikanske lande. Dette virker højt sat, da adgangen til hospitaler, hvor man kan få blodtransfusion, er ringe i de fleste afrikanske lande. Denne betragtning kunne muligvis komme fra spredningsmønstret i de vestlige lande. I de vestlige lande var spredningen til kvinder på dette tidspunkt i høj grad forbundet til blodtransfusion bl.a. ved fødsler, og dette kunne han have overført til Afrika. Hvis dette har været hans tankegang, virker det ikke fornuftigt, da epidemien i vesten stort set kun fandtes i de homoseksuelle miljøer, hvorved blodtransfusion har været en dominerende spredningsvej til kvinder. Dette burde ikke kunne overføres til en heteroseksuel epidemi, og navnlig ikke til Afrika, hvor adgangen til hospitaler generelt er meget ringere end i vestlige lande.

Det vides ikke, hvordan parameteren for blodtransfusion er indført i modellen, og hvilken indflydelse den har på spredningen af HIV. I værste tilfælde kan denne have stor effekt, hvis den ved hver årlige evaluering forstærker epidemien med 10 % for kvinder og 20 % for børn. Det kunne være en måde, hvorved Bongaarts introducerer forstærket spredning i de monogame forhold, og derved inddrager denne gruppe på en uhensigtsmæssig måde. De tal Bongaarts kommer frem til virker ikke alarmerende lave i forhold til, hvad man kunne forvente med hans gruppeinddeling, og det er muligt at blodtransfusionsparameteren er med til at forstærke epidemien til et rimeligt niveau, men det sker på en meget uheldig måde, hvis det er tilfældet.

Detaljeringsgraden

Det er ikke underligt, at Bongaarts har været tvunget til at foretage begrænsninger i hans konkrete simulering. Han har opstillet en model, der er så kompliceret, at det ikke er muligt at føre modelleringen ud i livet. Dette skyldes blandt andet hans detaljeringsgrader, hvor flere af disse har mindre relevans.

En af disse, der springer i øjnene, er hans inddeling i fire AIDS stadier med forskellig smitsomhed. I de fleste modeller er det valgt at se helt bort fra AIDS stadiet, idet folk antages for syge til at viderebringe smitten. I disse faser øges mængden af HIV virus i blodet [13, s. 32], men i praksis, vil AIDS syge næppe have et højt seksuelt aktivitetsniveau, og disse individer vil derfor ikke have så stor betydning for spredningen.

En måde hvorpå man kan forsvare hans detaljeringsgrad, er tilfældet, hvor der reserveres plads til nøgleparametre, som bør estimeres i fremtiden. Der findes sådanne detaljeringsgrader i hans modellering. Her kan f.eks. nævnes hans detaljering i forhold til smitsomhed, hvor han bl.a. opererer med parametre for kondombrug og øget smitsomhed grundet andre kønssygdomme. Det vides dog ikke, hvor stor effekt disse parametre har på forudsigelser med hans model.

Nogle af de detaljer, Bongaarts inddrager, vil dog ikke have nogen særlig relevans, hverken for det overordnede sygdomsbillede eller for beslutningstageres grundlag for foranstaltning af eventuelle indgreb. Sådanne detaljer er f.eks., at Bongaarts opererer med 2 % årlige ægteskabsbrud, og at alle derefter gengifter sig. Der er ingen politisk signalværdi i disse detaljeringer. De har formodentlig heller ikke stor betydning for resultatet af en simulering med en model, og dette skal sættes i forhold til de store usikkerheder, der generelt ligger i epidemiologiske parametre.

Parametrenes indflydelse

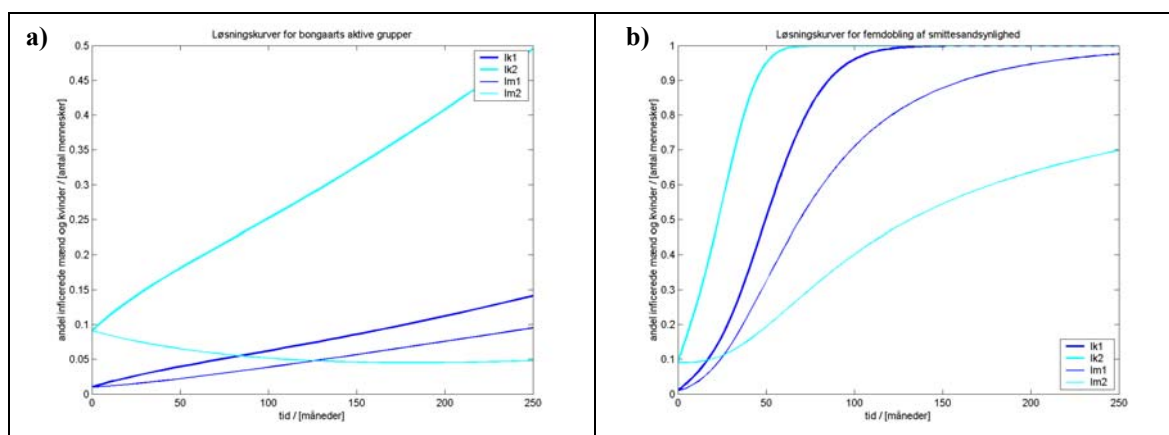
Et problem med den høje detaljeringsgrad er, at det ikke er gennemskueligt, hvor stor indflydelse de forskellige parametre har. I Bongaarts' modelbeskrivelse er der ikke gjort noget ud af at undersøge, hvor stor indflydelse parametrene har på resultatet.

Det ville være naturligt, at man analyserede effekten af de vigtigste parametre, specielt når der er så stor uvidenhed om disse, som der er. Man kunne f.eks. stille spørgsmålene:

- Hvor stor indflydelse vil øget kondombrug have?
- Hvilken indflydelse vil det have at ændre på samlejefrekvenserne og sandsynligheden for smitteoverførsel?
- Hvordan vil systemet reagere på en anden gruppeinddeling?
- Hvor stor indflydelse har vertikal smitte?
- Hvor stor effekt har parameteren for blodtransfusion?

Svar på disse spørgsmål er vigtige, da Bongaarts ud fra en simulering drager konklusioner om epidemiens konsekvenser for central afrikanske lande, der kan have haft stor indflydelse på, hvordan problemet er blevet håndteret. Det vides ikke, hvor betydningsfulde the Population Councils analyser har været for beslutningstagere, og fejltagtige analyser er af gode grunde ikke noget, der sættes specielt meget fokus på.

En af de parametre, der virker meget lavt sat, er smittesandsynligheden, som er på 0,001 fra mand til kvinde, og 0,0005 fra kvinde til mand. Med de antagelser, der er foretaget om hans gruppeinddeling i kapitel 6, kan man undersøge, hvilken effekt en øgning af denne parameter har på de aktive grupper. Dette er illustreret i figur 7.2, hvor parametrene anvendt til beregningerne vist i figur 7.2a er de værdier Bongaarts har anvendt, og de er femdoblet for beregningerne vist i figur 7.2b. Figur 7.2 er kun illustrativ, da de antagelser, der ligger til grund for beregningerne på grund af Bongaarts' manglende dokumentation, må siges at være spekulative. Som det ses, er der et markant øget smitteniveau, når smittesandsynlighederne femdobles, og en variation i Bongaarts' parametre vil derfor have været relevant, hvis man skal diskutere hans konkrete simulering. Endda ønsker Bongaarts at vise epidemiens spredning for en "severe epidemic", hvorfor det kan undre at disse parametre er så lavt sat.



Figur 7.2. Løsningskurver for andelen af smittede i de aktive grupper ved to forskellige sæt af smittesandsynligheder.

Dokumentation

Et meget kraftigt kritikpunkt ligger i Bongaarts' mangelfulde dokumentation. Det er ikke, på baggrund af Bongaarts' artikel, muligt at rekonstruere hans resultater, da det ikke vides, hvordan flere af parametrene optræder. Det vides ikke, hvordan kohorteskelettet er implementeret i forhold til den epidemiologiske model, og det vides heller ikke præcist, hvordan grupperne interagerer.

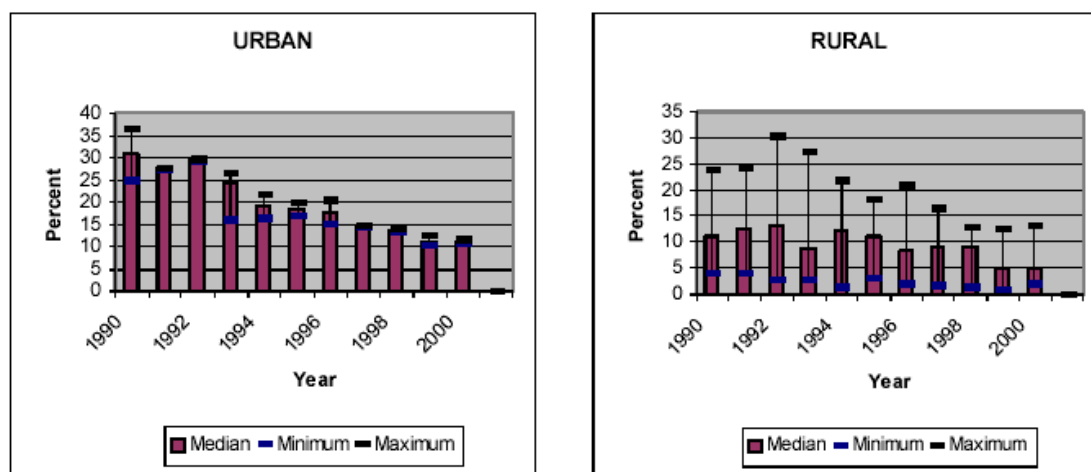
Dokumentationen mangler ofte i forhold til hans parametre. Det er ikke diskuteret, hvorfor de er på det givne niveau, og der er heller ikke angivet kilder, hvor de så kunne være beskrevet. Det kan undre, at han har valgt, at en så forholdsvis lille del af den yngre befolkning er seksuelt aktive (40 % drenge og 20 % piger). Som det ses på figur 7.1 ligger dette meget langt under det virkelige niveau, hvor en antagelse om 75 % aktive for både drenge og piger ifølge disse tal ville have været mere realistisk. En anden parameter, der virker arbitrært sat, er frekvensen af samlejer, og hvis denne er valgt uden datagrundlag, vil det være rimeligt med en begrundelse for netop disse tal. Flere parametre virker lidt tilfældigt valgt, eller endnu værre, valgt så modellen giver plausible resultater.

De faktiske tal

Bongaarts foretager som sagt en simulering af udbredelsen af HIV i et unavngivet centralafrikansk land over en tidsperiode på 25 år. Starttidspunktet for simuleringen er 1975, og den afsluttes i 2000. Simuleringen er foretaget i 1989, hvorved det både er en tilbageskrivning og en fremskrivning af epidemien. Begrundelsen for netop denne tidsperiode er med Bongaarts' egne ord: *"Since seroprevalence in the most severely affected countries of Africa (for example, Uganda) is currently at or slightly above 10 per cent and since the African epidemic apparently started in the mid-seventies, the simulated trajectory of seroprevalence among all adults in these African countries is roughly the same as that plotted in figure 6 (up to year 12 or 13)"* [2, s. 118]. Den figur Bongaarts henviser til i citatet (i denne tekst vist som figur 5.3 i kapitel 5), viser antallet af HIV smittede som en stigende kurve med en tendens til at flade ud omkring år 2000. I 2000 er det samlede antal smittede i den voksne befolkning på ca. 21 %.

Med de nuværende data er det muligt at udtale sig om Bongaarts' fremskrivninger for sådanne lande. Der er her valgt at sammenligne med data fra Uganda, da det er dette land Bongaarts selv bruger til at verificere sin simulering. I Uganda findes der tal tilbage fra 1987 [20]. Disse er vist grafisk fra 1990 i figur 7.3, hvor data er givet for by- og landbefolkningen. Det ses, at der er stor forskel på udbredelsen i by- og landdistrikter. I byerne, hvor der ses den største udbredelse, ses der en helt klar faldende tendens fra 1990 og frem. I Uganda har der været en kraftig indsats for at udbrede viden om sygdommen og dens smitteveje, og dette har reduceret epidemien. I landbefolkningen er mønsteret anderledes end i byerne. Der er generelt en lavere

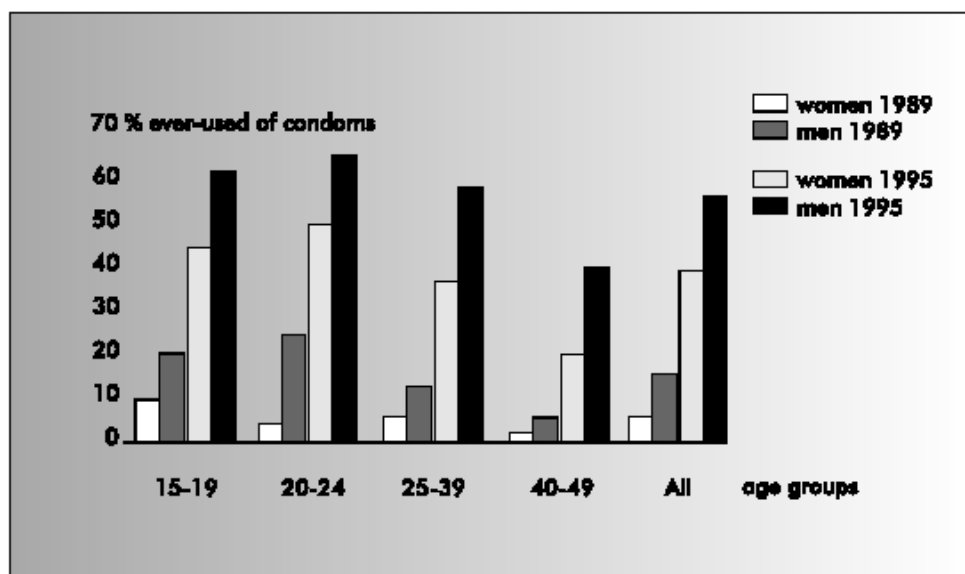
udbredelse, og der er stor variation mellem distrikterne. Som i byerne ses der ligeledes en faldende tendens i udbredelsen af sygdommen.



Figur 7.3. Udbredelsen af HIV målt på fødselsklinikker i områder hvor der er mere end en klinik. Middelværdien samt minimum og maksimum er vist, hvilket giver et billede af diversiteten af udbredelsen af HIV [20].

Når man sammenligner Bongaarts' simulering med de eksisterende tal, ser man ved aflæsning, at der er ca. 14 % inficerede voksne i 1990 i hans simulering. Sammenlignes dette med befolkningen i Uganda ses det, at størrelsesordenen er fornuftig, ved en vægtning af de faktiske data. I bybefolkningen er et middeltal på op mod 32 % af gravide kvinder smittede, mens det tilsvarende tal for landbefolkningen er på omkring 12 %. Af gode grunde har Bongaarts ikke forudsagt et fald i andelen af smittede, da smitteraten ikke ændrer sig, idet en af forudsætningerne i hans simulering er, at der ikke sker ændringer i de seksuelle mønstre i befolkningen.

Det faktiske billede af udviklingen er, at der ses et fald af HIV tilfælde i Uganda. Dette skyldes, at der har været en kraftig indsats fra regeringens side, hvor flere aktører, også religiøse samfund har været inddraget [18]. Denne indsats har vist sig at bære frugt, da grundige undersøgelser afslører en ændring i seksuelle mønstre i befolkningen [18]. En af disse ændringer ses illustreret på figur 7.1, hvor der i den unge befolkning er sket en betydelig reduktion af den seksuelle aktivitet. Hvor der i 1989 var ca. 50 % aktive 15-årige, er dette nu faldet til 25 %, og tendensen til at andelen af aktive ligger ca. 25 % under aktivitetsniveauet for 1989, viser sig at holde gennem hele teenageforløbet. Derved er en stor del af de unge ikke så eksponerede som tidligere, da de afholder sig fra seksuelle kontakter.



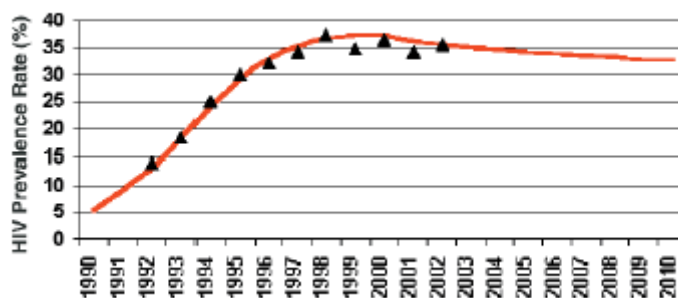
Figur 7.4. Udbredelsen af kondombrug for mænd og kvinder i Uganda i hhv. 1989 og 1995 [18].

En anden markant ændring i adfærd, der viser, at informationskampagnerne har været effektive, er at der i langt højere grad praktiseres sikker sex. Dette ses illustreret på figur 7.4. Det ses både for mænd og kvinder, at der er sket et markant øget forbrug af kondomer.

Umiddelbart er det svært at foretage de store sammenligninger med Bongaarts' fremskrivning af situationen i et land som Uganda og den faktiske situation i Uganda. Der er foretaget så store indgreb, at der ikke længere er tale om en ukontrolleret epidemi, med uændrede seksuelle vaner. Der findes andre lande i samme del af Afrika, hvor der stort set ikke er foretaget succesfulde indgreb, og sådanne lande er bedre at bruge som referencelande. Her er Botswana valgt som referenceland, da det er dét land, der pt. har den højeste udbredelse af HIV, hvilket kan ses som et tegn på, at der ikke har været succes med eventuelle indgreb. Dette kan bekræftes af spørgeskemaundersøgelser, der viser en enorm uvidenhed om sygdommens smitteveje [21].

Figur 7.5 viser udbredelsen af HIV i Botswana. Som det ses af data, er der på nuværende tidspunkt 35 % HIV smittede, (andre steder er tallet angivet til 38.8 %, se tabel 2.2 i kapitel 2). Hvad der er bemærkelsesværdigt er, at der i Botswana ikke er så stor forskel på by og land i udbredelsesmønster, hvad der gør landet ekstra egnet til sammenligning. I høj grad er det værd at bemærke, at der nu er en tendens til negativ befolkningstilvækst på -0,55 % [22]. Dette er ikke, hvad Bongaarts kommer frem til. Med hans egne ord: "... we can conclude that population growth rates are unlikely to turn negative in Central Africa. More likely, the growth rates in Central Africa will not

drop below half their current values". Hvorefter han fortsætter med: *"It should be emphasized, however, that these reductions in growth rates are brought about by very large increases in the death rates"* [2, s.119]. Dette viser, at han slet ikke kan forestille sig, at det kunne gå så galt, som det faktisk er gået i den del af verden, og at det Bongaarts betegner som en *"severe epidemic"*, faktisk ligger langt under de virkelige tal i en befolkning, hvor epidemien må anses for at være stor set ureguleret.



Figur 7.5. HIV udbredelse tilpasset til historiske data, markeret med trekanter, og fremskrevet til år 2010 [23]

Anderson et al.'s model

Anderson et al. ønsker med deres model at beskrive de mulige demografiske konsekvenser af HIV/AIDS i ulandene. Det drejer sig specielt om Afrika, men tal fra Brasilien er også afbilledet i deres artikel. Det vigtigste spørgsmål, de ønsker at besvare, er, om det er muligt at få en negativ befolkningstilvækst. Deres modellering leder til denne mulighed.

De vælger en meget simpel indgang til modelleringen, da data er meget begrænset. På trods af den begrænsede viden mener forfatterne alligevel, at det er vigtigt at opstille matematiske modeller for at undersøge, hvilken viden der skal indhentes, samt hvilken tidsskala der opereres med i forbindelse med spredningen af AIDS. Det skal ifølge forfatterne mere ses som en kvalitativ forståelse af epidemiens udbredelse.

Antagelser

Anderson et al.'s artikel starter med en diskussion af de usikkerhedsmomenter, der er i opstillingen af en model. Der er på dette tidspunkt både manglende datagrundlag samt begrænset viden om sygdommen. Dette betyder, at parametre er estimeret på et meget begrænset materiale, og at det er nødvendigt at foretage mange antagelser.

Af antagelser kan f.eks. nævnes, at forfatterne vælger at antage, at der ikke findes immunitet overfor sygdommen, og at HIV smittede kvinder føder ligeså mange børn

som de usmittede. Der er også antaget samme dødsrate for både smittede og raske, selvom man kan forvente, at HIV smittede har en generelt højere dødelighed, da deres immunforsvar er svækket af sygdomstilstanden. Begge disse antagelser kan lede til en undervurdering af epidemiens konsekvenser. Til gengæld er det tilgængelige datamateriale typisk opsamlet fra højrisikogrupper og bymiljøer, hvilket bør lede til en overvurdering af epidemien. Et generelt højere smitteniveau i byerne ses f.eks. på tallene fra Uganda, vist i figur 3, og det er et typisk billede i Afrika. Det er kun få lande som f.eks. Botswana, hvor smitteniveauet i by og land er stort set ens.

Detaljeringsgraden

Anderson et al. har valgt en meget simpel model som deres udgangspunkt. I denne model er befolkningen betragtet som homogen, men seksualparameteren er forstærket i et forsøg på at indregne heterogeniteten i seksualaktiviteten. Det er bevidst, at forfatterne ikke inddeler befolkningen i grupper, da de ikke mener, at der er tilstrækkeligt med data til dette. Den homogene betragtning leder til en overvurdering af epidemiens konsekvenser. Med forfatterens egne ord: *"For any chosen value of the early doubling rate and incubation interval, the eventual prevalence of endemic infection will be higher if all individuals are equally active sexually than if much variability exists (on which case core infection tends to be concentrated within the more active groups)."* [3, s. 233].

Efterfølgende øger de detaljeringsgraden ved at udbygge modellen på forskellig vis. Først ændres modellen, så den tager højde for at den seksuelle spredning kun foregår i den voksne del af befolkningen. Denne udvidelse leder dog til samme identifikation af kritiske parametre. Det er derfor ikke umiddelbart nødvendigt med denne udvidelse, hvis det er de kvalitative effekter, der skal undersøges.

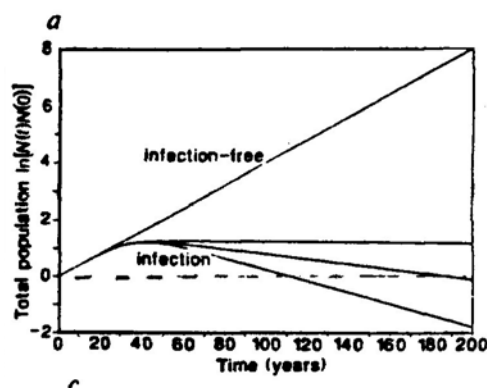
De udvider også modellen ved at gøre de variable både tids- og aldersafhængige, da mange aspekter af sygdommen er stærkt aldersafhængige. Med denne udvidelse kan de beskrive effekten af AIDS på befolkningsstrukturen. De konkluderer her, at der ikke er den store effekt, og at den effekt der er, er positiv for de pågældende lande, da den giver relativt flere mennesker i den arbejdsdygtige alder. Denne konklusion virker urimelig, da mange af disse voksne er uarbejdsdygtige, og at de færre børn resulterer i en usikker fremtid i lande, hvor ens alderdom afhænger af ens børn og børnebørn.

Parametrenes indflydelse

Anderson et al. gør i deres analyser meget ud af at undersøge indflydelsen af de forskellige parametre. De undersøger f.eks. indflydelsen af væksten af infektionen i befolkningen ved epidemiens start, Λ , andelen af nyfødte, der ikke er smittede, selvom moderen har HIV, ε , og inkubationstiden, $1/(\mu + \alpha)$. Disse parametre er varieret inden for parameterområderne angivet i tabel 4.3 i kapitel 4, der svarer til variationen i de data, Anderson et al. har anvendt. Det er derved kun variationer inden for det empiriske

grundlag, der er undersøgt. I analyserne har Anderson et al. anvendt den udvidelse af modellen, der inddrager tidsforsinkelse.

Det, de specielt er interesserede i at undersøge, er, hvorvidt epidemien kan lede til negativ befolkningstilvækst. Forfatterne finder frem til at dette er en mulig konsekvens. Dette er illustreret i figur 7.6, hvor det tydeligt ses, at der kan opstå negativ befolkningsvækst. Hvis epidemien ikke kontrolleres, sker dette inden for en tidshorisont på 20 til 50 år med det givne parametervalg. Den parameter, der er varieret for at få de tre grafer, er andelen af raske børn født af inficerede mødre. Dette betyder, at den vertikale spredning har stor indflydelse på konsekvenserne af epidemien. Man kan også opnå en negativ befolkningstilvækst ved at variere andre parametre end den her valgte.



Figur 7.6. Forholdet mellem befolkningstallet og begyndelsesværdien for dette ved varierende værdier af andelen raske børn født af inficerede mødre, $\varepsilon = 0,3, 0,5$ og $0,7$. Den øverste kurve viser en uinficeret befolkning med en vækst på 4 % om året. [3, s. 231]

Den måde Anderson et al. analyserer modellens parametre på øger arbejdets troværdighed. Desuden giver den grundige parameteranalyse en ide om, hvor stor indflydelse de vigtige parametre har for modellens resultater.

Dokumentation

Anderson et al. viser de faktiske talværdier for de data, de har lagt til grund for estimeringen af de parametre, de anvender i deres beregninger. Desuden oplyser de deres kilder, så det er muligt at gå tilbage og indhente yderligere information om de data, de bruger. Der er derfor generelt begrundelse for de valg, de har foretaget.

Det er ud fra de oplysninger, der er i artiklen, muligt at opstille modellen og genskabe de resultater, der vises i artiklen. Både det at data er angivet, og at man kan gennemføre beregningerne, giver troværdighed. Desuden er det umiddelbart muligt at forholde sig kritisk til deres konklusioner.

De faktiske tal

Anderson et al. kommer ikke i deres forudsigelser med en graf for udbredelsen af HIV over en given tidsperiode. De skriver, at deres beregninger skal ses som et kvalitativt billede af udbredelsen af HIV i Afrika. Dette er formentlig også grunden til, at det er spørgsmålet om muligheden for negativ befolkningstilvækst, de koncentrerer sig om, og viser forudsigelser for.

Den forudsigelse, Anderson et al. kommer med, er, at HIV/AIDS kan lede til negativ befolkningstilvækst. Med forfatterens egne ord: "... *AIDS is capable of changing population growth rates from positive to negative values over timescales of a few decades.*" [3, s. 228]. Denne forudsigelse har de desværre fået ret i. Det er nu 15 år siden de gennemførte deres analyse, og allerede nu ses der en tendens til negativ befolkningstilvækst i de hårdest ramte lande. Tal fra CIA angiver en befolkningstilvækst på -0,55 % i 2003 for Botswana, som er det land, hvor udbredelsen af HIV er størst [22]. De omkringliggende lande har ikke negativ befolkningstilvækst, men de er godt på vej med deres alarmerende lave befolkningstilvækster. Dette skal ses i forhold til den 'normale' befolkningstilvækst i disse områder på omkring 3-4 %. I år 2003 er den i Lesotho på 0,19 %, i Sydafrika på 0,01 %, og i Zimbabwe er befolkningstilvæksten på 0,83 % [22].

Diskussion

Som nævnt i indledningen arbejder man inden for matematisk epidemiologi med systemer, der kan være meget vanskelige at afgrænse. Det tilgængelige datamateriale er typisk meget spinkelt især i den situation, som fandtes på dette tidspunkt for HIV/AIDS, hvor selve erkendelsen af sygdommens eksistens var ganske ny. En tredje væsentlig begrænsning er, at det ikke er muligt at gentage 'eksperimentet'. Der findes kun en udgave af den berørte befolkning, og befolkningsstrukturen er under stadig forandring. Desuden vil man ofte foranstalte forskellige regulerende indgreb, hvilket f.eks. ses tydeligt i Uganda, som på daværende tidspunkt var et af de hårdest ramte lande i Afrika. Uganda er faktisk en af de få succeshistorier i udviklingslandene mht. bekæmpelse af HIV/AIDS.

De matematiske modeller må af ovennævnte grunde ses som en slags tankeeksperiment eller en teoretisk referenceramme. Denne indgang til modellering er netop, hvad Anderson et al. kommer med, idet de kalder deres beregninger for kvalitative resultater, der udelukkende kan beskrive udviklingen på et meget overordnet plan. Dette står i skarp kontrast til Bongaarts' beskrivelse, hvor det er konkrete kvantitative forløb for udbredelsen af HIV, han viser. Han er naturligvis forbeholdende i fortolkningen af resultaterne, men så er det også sagt. I hans udsagn ligger der en helt klar begrænsning, idet det virker som om, han slet ikke forestille sig, at epidemierne kan få så alvorlige konsekvenser, som de faktisk har fået.

Man har gerne en hypotese, når man går i gang med et videnskabeligt arbejde, og det kan ofte være svært at sætte sig ud over de forhåndsindtagede holdninger. Det virker som om Bongaarts er faldet i denne fælde. Dette kan understreges af hans snævre samfundsstruktur, hvor de seksuelle mønstre og opdelingen af grupper er meget urealistiske. Nogle af disse fejlantagelser virker til at opstå, fordi han bliver nødt til at reducere hans meget komplicerede model. Det er som nævnt uheldigt, at dette har været nødvendigt, men det er direkte uacceptabelt, at drage konklusioner og komme med kvantitative resultater på dette grundlag.

Nøjagtighed og detaljering

Efter en årrække er det muligt at gå tilbage og se, hvad der skete, og om de opstillede modeller viser sig at passe tilnærmelsesvist til de faktiske tal. Men det er svært at evaluere modeller pga. ændringerne i den mellemliggende tid. De ændringer, der sker, kan være sket som en naturlig konsekvens af et epidemiologisk forløb, eller også kan de være sket på baggrund af ændringer i det pågældende samfunds adfærd. I tilfældet Afrika er det forholdsvist nemt at evaluere, da der umiddelbart er lande, hvor der ikke er foretaget effektive indgreb i forhold til epidemien. Der er også Uganda, hvor indgreb har været effektive, og det kan i høj grad dokumenteres, at det faktisk er effekten af indgrebene og ikke iboende i epidemiens udvikling. Man kan derfor se de positive konsekvenser af forskellige indgreb, og derved få inspiration til, hvordan man kan takle problemerne i andre lande.

Der er ofte en sammenhæng mellem modellens nøjagtighed og antallet af parametre. Jo flere parametre, jo større nøjagtighed i beskrivelsen af systemet, eller tilpasning af modellen til data. Det er ofte nogle få nøgleparametre, der kan give en god beskrivelse af den grundlæggende dynamik i systemet, og som derved giver et relativt godt estimat. Udvides modellen på en hensigtsmæssig måde, vil der ofte kræves relativt flere parametre for at øge nøjagtigheden med en given procentsats. Hvis der er et datagrundlag, kan disse parametre også være en direkte tilpasning til data, hvorved modellen ikke nødvendigvis kan overføres til at beskrive andre lignende systemer. Der ligger inden for epidemiologi stor usikkerhed i de enkelte parametre. Og derfor er det nødvendigt at gøre sig klart om den enkelte parameter kan bidrage til en større præcision eller decideret forvrænge billedet. Ideelt set vil flere parametre give et mere nøjagtigt billede, men de mange usikkerheder i alle parametre kan medføre, at modellen i stedet bliver et billede tilpasset en enkelt situation eller viser noget helt forkert.

Anderson et al. har valgt at fokusere på få nøgleparametre, som kan give et overordnet billede af dynamikken. De er godt klar over, at dette ikke giver et korrekt kvantitativt resultat, men nærmere kan beskrive det kvalitative forløb. Modsat dette, skriver Bongaarts: *"... it is difficult to see how a reasonably comprehensive model can have many fewer parameters."* [2, s. 117]. I dette citat ligger implicit, at det Bongaarts ønsker, er at give kvantitative bud på epidemiens konsekvenser og ikke at undersøge

den grundlæggende dynamik. Desuden ligger der et ønske om at inddrage alle tænkelige parametre, uden hensynstagen til om det eventuelt er finjusteringsparametre, der ikke har den store indflydelse på resultatet. Derved tager han i modelopstillingen ikke hensyn til, om det er muligt at gennemføre beregningerne. Han bliver derved nødt til at reducere modellen senere, hvilket betyder, at nogle af de parametre, der kunne have haft en relevant epidemiologisk betydning, bliver anvendt forkert.

Det kvantitative bud Bongaarts giver for udbredelsen af HIV i 2000 ligger helt klart på det rigtige lege. Der er flere lande, der i dag har dette smitteniveau. Det, der ikke er klart, er, om Bongaarts' model med de reduktioner, han har foretaget for at gennemføre en beregning, afspejler epidemiens dynamik på korrekt vis. Et godt eksempel på dette er hans inddragelse af blodtransfusion, som umiddelbart ikke burde have den store betydning i Afrika i slutningen af 1980'erne. Han vælger at arbejde med denne smittevej som værende 10 % for kvinder og 20 % for børn, hvilket alt efter, hvordan den er implementeret, kunne bringe udbredelsen op på det 'rette' lege, men pga. en helt forkert grundlæggende dynamik.

Konklusion

De forudsigelser de to modeller kommer med om sygdommens langvarige konsekvenser, er vidt forskellige. Hvor Anderson et al. kommer med forudsigelser om negative befolkningstilvækster, ser Bongaarts slet ikke dette som en mulighed. Desværre er det den drastiske forudsigelse, der viser sig at være den mest realistiske.

Indgangen til modellering ligger i hver sin ende af spektret. Hvor Anderson et al. starter med at analysere de tilgængelige data, hvilket leder til opstillingen af en simpel model, virker det som om Bongaarts starter med værktøjerne, og derfor udvikler en meget kompliceret model. Det at starte simpelt giver stor frihed til at bevæge sig i forskellige retninger, mens den anden indgang på forhånd låser en fast, da det er svært efterfølgende at reducere det store net af ligninger. Det er ikke nødvendigvis derfor, at den ene model giver et mere rigtigt estimat af konsekvenserne af sygdommen end den anden. Det kunne være årsagen, og de fejlforudsætninger Bongaarts foretager i forhold til befolkningens seksuelle mønstre, peger på dette.

På baggrund af disse analyser virker det meget mere hensigtsmæssigt at starte med det eksisterende datagrundlag og derefter udbygge modellen. Det skal også sættes i relation til de store usikkerheder, der nødvendigvis ligger i matematisk epidemiologi. Dette er specielt vigtigt, når den viden, der er om sygdommen, endda er meget begrænset. På dette tidspunkt var selve erkendelsen af sygdommen AIDS eksistens nemlig ganske ny. Det virker derfor noget uovervejende at give sig i kast med komplicerede modeller, når en meget stor del af modellens parametre er ukendte.

Kapitel 8. Sammenfatning

Matematisk modellering er både en meget teknisk og værktøjsbaseret disciplin, men det er også et område, hvor det er nødvendigt med en høj grad af eftertanke om modellernes formåen og begrænsninger. Inden for matematisk epidemiologi kan man hævde, at det er den sidste del, der er mest vigtig. I denne rapport er to modeller, fra slutningen af 1980'erne, til bestemmelse af udbredelsen af HIV/AIDS i Afrika sammenlignet. Til den ene model, der er udviklet af demografen Bongaarts, er der en udpræget værktøjsbaseret indgang til modelleringen, mens den anden, som er opstillet af epidemiologerne Anderson, May og McLean, fokuserer meget mere på datagrundlaget og usikkerhedsmomenterne.

HIV/AIDS, som er den sygdom, der forårsager epidemierne, blev først erkendt og identificeret i starten af 1980'erne, og det er derfor ikke overraskende, at modelleringsgrundlaget er meget spinkelt. Der er både manglende viden om sygdommens patologi, og et meget begrænset datagrundlag. Der findes generel viden om seksuelt overførte sygdommes spredningsdynamik, men der er ikke tilstrækkelig med viden om de afrikanske kulturer i forhold til bestemmelse af parametrene for seksuelle kontakter. Disse parametre må siges at være de mest centrale, da de er kontrolparametre for seksuelt overførte sygdomme.

Det er i denne rapport vist, at den databaserede indgang til modelleringen i det konkrete tilfælde, dels kommer med de mest korrekte forudsigelser, dels er mere egnet i en situation, hvor der er store usikkerheder. Den værktøjsbaserede modellering leder til en model, der ender med at blive så tung, at det efterfølgende er nødvendigt at reducere modellen så kraftigt, at den ikke længere afspejler et realistisk samfund. I forhold til den simple databaserede model er den værktøjsbaserede model så kompliceret og deltaleret, at det er særdeles svært at få overblik over, hvilken grundlæggende spredningsdynamik, den leder frem til.

Der er foretaget analyser af smitteraterne i de to modeller for at undersøge Mays postulat om de resultater, de forskellige udtryk leder til. Han påstår, at hans egen model leder til en smittesandsynlighed, der er 10 gange højere end den Bongaarts opererer med. Dette skulle skyldes, at Anderson et al.'s model i langt højere grad afhænger af antallet af partnere. Det har ikke været muligt at bekræfte Mays meget kvantitative kritik, dels fordi modellerne er fundamentalt forskellige, dels da det ikke har været muligt at rekonstruere Bongaarts' anvendelse af smitteraten andet end på et forholdsvist spekulativt plan, idet dokumentationen af hans model er meget mangelfuld.

Udfra de analyser, det har været muligt at foretage omkring smitteraterne, er det vist, at Anderson et al. arbejder med en kontaktparameter, der er baseret på antallet af partnere,

mens Bongaarts' giver frekvensen af samlejer. Dette er det mest centrale kritikpunkt fra Mays side, men fordi Bongaarts arbejder med en gruppeopdelt befolkning, kommer antallet af partnere til at indgå implicit. Hvis deres udtryk var anvendt i samme model, kunne Mays påstand have været korrekt. Bongaarts' mindre drastiske forudsigelser virker mere til at bygge på hans meget snævre gruppeinddeling samt nogle smittesandsynligheder, der er meget lavt sat.

HIV/AIDS er i øjeblikket i høj grad på dagsordenen, idet nogle verdens førende økonomer har sat bekæmpelsen af sygdommen som nummer et på deres liste over indsatsområder på Copenhagen Consensus konferencen, der blev afholdt 24-28 maj, 2004. Sygdommens udbredelse er nu så drastisk, at konsekvenser som negativ befolkningstilvækst er en realitet. Dette er netop, hvad Anderson et al. har forudsagt kunne ske i løbet af få dekader, og allerede nu, 15 år efter, opfyldes profetierne. Bongaarts model giver en udbredelse, der i forhold til mange hårdest ramte lande, ligger på det rigtige lege, men en negativ befolkningstilvækst ser han ikke som en mulighed.

Perspektivering

Det er velkendt, at heterogeniteten i de seksuelle mønstre har meget stor indflydelse på udbredelsen af seksuelt overførte sygdomme. Det blev vist i kapitel 3, hvordan de traditionelle SIR modeller kan udbygges til at beskrive denne heterogenitet, og hvorledes tærskelværdien for udbrud af en epidemi påvirkes af indførelsen af grupper med forskellige seksuelle aktivitetsniveauer. Øges antallet af partnere for en del af en befolkning, er det vist, at dette kan lede til udbrud af en epidemi, hvor der ikke ville opstå en epidemi, hvis befolkningen behandles homogent i forhold til seksuelle kontakter, hvor kontaktparameteren er en middelværdi.

Skalafri netværker

Inden for de sidste 5 år er der opstået en helt ny måde at beskrive heterogeniteten på med teorien for de såkaldte skalafri⁵ netværker, der er stærkt heterogene i deres struktur. Denne disciplin har sit udgangspunkt i ønsket om at beskrive strukturen i et særdeles kompliceret netværk nemlig world-wide web (www). Pionererne på dette felt er Barabási et al. [24], som i 1999 beskrev skalafri egenskaben ved led-fordelingen i www. I skalafri netværker som www har flertallet af knuderne⁶ (www-adresserne) kun en til to led⁷, mens få knuder, en slags knudepunkter kaldet hubs, har rigtig mange led. I forbindelse med www vil store søgemaskiner som google, yahoo, etc. være såkaldte hubs.

⁵ Dansk oversættelse af scalefree network fra Aktuel Naturvidenskab [30].

⁶ Dansk oversættelse af node fra Aktuel Naturvidenskab [30].

⁷ Dansk oversættelse af link fra Aktuel Naturvidenskab [30].

Et af målene med Barabási et al.'s undersøgelse er at bestemme www's diameter defineret som den korteste vej mellem to vilkårlige URL-links. Diameteren er et mål for, hvor forbundet netværket er, og den karakteriserer to knuders evne til at kommunikere med hinanden. Netværker med et meget stort antal knuder kan have en ret lille diameter. De finder f.eks. at www's diameter er på 19. Dette betyder, at der i gennemsnit er 19 led mellem alle URL-links, selvom www består af mere end 800 millioner knuder. I relation til dette antages et socialt skalafrit netværk bestående af 6 milliarder mennesker – verdens befolkning – at have en diameter på seks.

I modsætning til de skalafri netværker er de skalerede netværker forholdsvis homogene. I de skalerede netværker har hver knude approksimativt det samme antal led, og det gennemsnitlige antal led per knude angiver netværkets skala. Store komplekse netværker kan med den nuværende viden inddeles i to hovedgrupper baseret på fordelingen af netværkets led $P(k)$, der angiver sandsynligheden for at en knude i netværket har k led [25]:

- 1) *De skalerede netværker*: Disse netværker er forholdsvis homogene og $P(k)$ peaker ved et gennemsnit på $\langle k \rangle$ og henfalder eksponentielt for store værdier af k . $\langle k \rangle$ angiver netværkets skala.
- 2) *Skalafri netværker*: De har en høj grad af heterogenitet og $P(k)$ henfalder som en potensfunktion, $P(k) \sim k^{-\gamma}$ uden en karakteristisk skala.

Undersøgelsen af skalafri netværkers egenskaber blev fortsat af Barabási et al., da de i 2000 beskriver skalafri netværkers tolerance i forhold til tilfældige fejl og målrettede angreb [25]. Her viser de, at meget inhomogene netværker har en høj tolerance overfor tilfældige fejl, som ikke deles af alle komplekse netværker med mange forbindelser. Denne tolerance udvises kun af én klasse af inhomogent forbundne netværker nemlig de skalafri netværker, som bl.a. inkluderer www, internettet, sociale netværker og celler. Den høje tolerance gælder for tilfældige fejl, mens målrettede angreb hurtigt leder til store skader af netværket. Målrettede angreb vil faktisk nemmere kunne skade skalafri netværker end skalerede netværker. Til gengæld er de skalerede netværker stort set lige intolerante overfor både tilfældige fejl og målrettede angreb.

Skalafri netværker og epidemiologiske modeller

Teorien for skalafri netværker kan overføres til at beskrive, hvordan seksuelt overførte sygdomme angriber en befolkningen, som har høj inhomogenitet i seksuelle mønstre. Liljeros et al. [26] har netop vist, at netværksstrukturen for seksuelle kontakter bedst kan beskrives med en skalafri topologi, hvor individernes forbindelsesstrukturer er stærkt heterogene. Deres undersøgelse er foretaget på en tilfældigt udvalgt del af den svenske befolkning i alderen 18-74 år.

Anvendelsen af teorien for skalafri netværker som grundlag for at opstille epidemiologiske modeller for seksuelt overførte sygdomme leder til flere overraskende resultater, og den giver nye værktøjer til forståelsen af udbredelsen af sådanne sygdomme. Den epidemiologiske model kan stadig baseres på SIR-principper, men med befolkningens seksuelle mønstre beskrevet ved skalafri netværker.

Antaget, at seksualiteten i en befolkning kan beskrives med en skalafri topologi, opnås et markant anderledes resultat i forhold til en epidemis tærskelværdi, end når heterogeniteten i befolkningen beskrives med grupper. I de skalafri netværker eksisterer der faktisk ingen tærskelværdi for en epidemis udbrud – eksisterer sygdommen kan en epidemi udbryde. Moreno et al. [27] har vist, at skalafri netværker udviser mangel på epidemisk tærskelværdi. Ydermere leder denne tilgang til en endelig brøkdelen af inficerede individer i den givne befolkning – hele befolkningen kan ikke smittes. Forfatterne mener, at denne teori definerer en ny epidemiologisk ramme, karakteriseret ved et meget heterogent respons af systemet ved introduktion af inficerede individer med forskellige seksuelle mønstre (antal led i netværket). De konkluderer, at forståelsen af epidemier i komplekse netværk kan give en ny forståelse for udbredelsen af sygdomme i biologiske netværk, der gerne viser sig at være karakteriseret ved en meget heterogen og kompleks struktur.

Forfatterne Dezsö og Barabási [28] undersøger også effekten af den forsvindende tærskelværdi for en epidemis udbrud. De viser, at denne egenskab betyder, at indgreb, hvor der diskrimineres mellem knuderne så de mest forbundne knuder 'helbredes', kan genskabe en endelig epidemisk tærskel og potentielt udrydde sygdommen. De finder derved, at i jo højere grad indgreb er rettet mod supersprederne (netværkets hubs), desto større mulighed er der for at bringe epidemiens tærskel over sygdommens infektionsrate. Dette resultat passer godt overens med Barabási et al.'s analyse af skalafri netværkers tolerance overfor fejl, hvor målrettede angreb har store konsekvenser.

Andreasen og Christiansen har undersøgt reproduktionsraten i skalafri netværker [29]. De viser, at den manglende tærskelværdi, der svarer til en uendelig høj reproduktionsrate, er en singularitet, der er forbundet med udbruddet af en epidemi. Så snart epidemien er i gang bliver reproduktionsraten endelig, og derved kan en igangværende epidemi faktisk stoppes ved tilfældig vaccination af en stor, men endelig, del af befolkningen. At den del af befolkningen, der skal vaccineres, er stor, svarer godt til Barabási et al.'s resultat omkring skalafri netværkers tolerance overfor tilfældige fejl, hvor de viser sig meget tolerante. Ved efterfølgende epidemier vil reproduktionsraten ved epidemiens udbrud enten være endelig eller uendelig afhængigt af, hvordan nye modtagelige knuder introduceres til det skalafri netværk.

Konklusion

Den epidemiologiske tilgang man anvendte i slutningen af 1980'erne til at beskrive udbredelsen af HIV/AIDS er ikke forældet, men der foregår stadig nye tiltag. Dette drejer sig bl.a. om teorien for skalafri netværker, som er et af de store udviklingsområder i øjeblikket. Denne korte beskrivelse skal i den forbindelse ikke ses som en fyldestgørende afdækning af skalafri netværksteorien i forbindelse med matematisk epidemiologi men som en perspektivering, der bringer dette arbejde ind i nutiden.

Teorien om skalafri netværker er ny indgangsvinkel til matematiske epidemiologi, som sikkert vil give mange spændende resultater i fremtiden. På nuværende tidspunkt er der stadig mange aspekter at afdække. En af de vigtige resultater på nuværende tidspunkt er et forøget fokus på supersprederne, som har meget stor betydning, når befolkningen beskrives med skalafri netværker. Desuden leder den manglende eller forsvindende tærskel for udbruddet af en epidemi til, at man må tage selv få sygdomstilfælde af en epidemisk sygdom meget alvorligt, hvis man ikke har gode kontrolredskaber. Denne konklusion kunne retfærdiggøre det globale 'hysteri', der var omkring sygdommen SARS.

En anden meget vigtigt egenskab ved teorien for skalafri netværker i forbindelse med matematisk epidemiologi er, at det er forholdsvis nemt at foretage beregninger. Dette er for den traditionelle SIR-model med gruppeinddeling særdeles kompliceret, og der indgår mange parametre, der skal fastlægges, hvis den skal beskrive en kraftig heterogenitet i forbindelsesstrukturen i en befolkning. Dette kan gøre skalafri netværksteorien til et rigtig godt værktøj i forbindelse med matematisk epidemiologi.

Litteraturliste

- [1] May, R. M., "Uses and Abuses of Mathematics in Biology", Science, vol. 303, s. 790-793, 2004.
- [2] Bongaarts, J., "A Model of the Spread of HIV Infection and the Demographic Impact of AIDS", Statistics in Medicine, vol. 8, s. 103-120, 1989.
- [3] Anderson, R. M., May, R. M. and McLean, A. R., "Possible Demographic Consequences of AIDS in Developing Countries", Nature, vol. 332, s. 228-234, 1988.
- [4] Kanabus, A. og Fredriksson, J., "The History of AIDS 1981-1986", http://www.avert.org/his81_86.htm.
- [5] Anderson, R. M. og May, R. M., "Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control", Kap. 11, s. 228-303, Oxford University Press, 1991
- [6] AIDS epidemic update, December 2003, www.unaids.org
- [7] "Nysmittede per år i Danmark", <http://www.aids-info.dk/artikler.php?id=18&kat=6>
- [8] "The Virus and its Impact What is HIV/AIDS and what does it do?" <http://www.peopleandplanet.org/stopaids/briefing.impact.php>
- [9] "Uganda: HIV and AIDS-related Discrimination, Stigmatization and Denial" 2001. www.unaids.org
- [10] "Human Rights, women and HIV/AIDS", 2000, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs247/en/>
- [11] Mills, A. og Shillcutt, S., "Health Economics and Financing Programme", London School of Hygiene and Tropical Medicine, 2004, www.copenhagenconsensus.com
- [12] "Medicinsk behandling", <http://www.aids-info.dk/artikler.php?id=40&kat=10>

- [13] Barnett, T. og Whiteside, A., "AIDS in the Twenty-First Century, Diseases and Globalization", Palgrave Macmillan, 2002
- [14] "Opdagelse af HIV-immun gruppe i Uganda giver håb for Aids vaccine", <http://www.aids-info.dk/artikler.php?id=136&kat=7>
- [15] "Fighting back", 2002, http://www.economist.com/displayStory.cfm?story_id=1120109
- [16] Pressat, R., "Demographic Analysis", Aldine Atherton, Chicago & New York, 1972.
- [17] De Gruttola, V. og Mayer, K. H., "Assessing and Modelling Heterosexual Spread of the Human Immunodeficiency Virus in the United States", Reviews of Infectious Diseases, vol. 10, nr. 1, s. 138-150, 1988.
- [18] "HIV prevention needs and successes; a tale of three countries", 2001, www.unaids.org
- [19] Quisumbing, A. R. og Hallman, K., "Marriage in Transition: Evidence on Age, Education, and Assets from Six Developing Countries", the Population Council, 2003, www.popcouncil.org
- [20] "Epidemiological Fact Sheet on HIV/AIDS and Sexually Transmitted Diseases", 2002, www.unaids.org
- [21] "UNGASS Indicators: National Return Form for Botswana", www.unaids.org
- [22] "CIA: factbook", www.cia.gov
- [23] "Status of the 2002 National Response to the UNGASS⁸ Declaration of Commitment on HIV/AIDS", www.unaids.org
- [24] Albert , R.; Jeong, H.; Barabási, A.; "Diameter of the World-Wide Web", Nature, s. 130, vol. 401, 1999.
- [25] Albert , R.; Jeong, H.; Barabási, A.; "Error and Attack Tolerance of Complex Networks", Nature, s. 378-381, Vol. 406, 2000.

⁸ United Nations General Assembly Special Session

- [26] Liljeros, F.; Edling, C. R.; Amaral, L. A. N.; Stanley, H. E.; Åberg, Y.; "The Web of Human Sexual Contacts", Nature, Vol. 411, s. 907-908, 2001.
- [27] Moreno, Y.; Pastor-Satorras, R.; Vespignani, A.; "Epidemic Outbreaks in Complex Heterogeneous Networks", European Physical Journal, Vol. 26, s. 521-529, 2002.
- [28] Dezsö, Z.; Barabási, A.; "Halting Viruses in Scale-Free Networks", Physical Review E, 055103, 1-4. Vol. 65, 2002.
- [29] Andreasen, V.; Christiansen, F.; "The Epidemic Replacement Number in Scalefree Networks", Under udarbejdelse.
- [30] Olesen, J. M.: "Hvor verden dog er lille!", Aktuel Naturvidenskab. hæfte 4. 2003.

Appendiks

Appendiks

Matlab koder til kapitel 3

Figur 3.5a

```
homogena.m
%model homogen%
function xdot = Uaidsogn(t,x)
xdot = zeros(2,1);
k = 0.36;
%N = 16000000;
v = 0.11;
my = 0.02;
gamma = 0.05;
xdot(1) = gamma*x(1)-(k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1))-my*x(1);
xdot(2) = (k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1)) - v*x(2)-my*x(2);

solvea.m
%solve homogen%
tspan = [0 25];
xstart = [16000000;160000];
[t,x] = ode45('uaidsogn',tspan,xstart);
plot(t,x);
hold on;
plot(t,(x(:,1)+x(:,2))));
xlabel('tid / [år]');
ylabel('modetagedlige, S, og HIV-smittede, I, / [antal mennesker]');
legend('modtagelige, S','HIV-smittede, I','totalbefolkning N');
title('Løsning af homogen model for (S0=16000000,I0=160000)');
```

Figur 3.5b

```
homogenb.m
%model homogen%
function xdot = Uaidsogn(t,x)
xdot = zeros(2,1);
k = 0.05;
%N = 16000000;
v = 0.11;
my = 0.02;
gamma = 0.05;
xdot(1) = gamma*x(1)-(k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1))-my*x(1);
xdot(2) = (k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1)) - v*x(2)-my*x(2);
```

solveb.m

```
%solve homogen%
tspan = [0 25];
xstart = [16000000;32000000];
[t,x] = ode45('uaidsgn',tspan,xstart);
plot(t,x);
xlabel('tid / [år]');
ylabel('modtagelige, S, og HIV-smittede, I, / [antal mennesker]');
legend('modtagelige, S','HIV-smittede, I');
title('Løsning af homogen model for (S0=16000000,I0=3200000)');
```

Figur 3.6a

uaidsa.m

```
%model homogen%
function xdot = Uaids(t,x)
xdot = zeros(2,1);
k = 0.36;
v = 0.11;
my = 0.02;
gamma = 0.05;
xdot(1) = gamma*x(1) -(k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1))-my*x(1);
xdot(2) = (k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1)) - v*x(2)-my*x(2);
```

fasea.m

```
%faseplotmodel1%
tspan = [0 400];
xstart = [16000000;160000];
[t,x] = ode45('Uaids',tspan,xstart);
plot(x(:,1),x(:,2));
hold on;
tspan = [0 400];
xstart = [16000000;160];
[t,x] = ode45('Uaids',tspan,xstart);
plot(x(:,1),x(:,2));
hold on;
xlabel('modtagelige, S');
ylabel('HIV-smittede, I');
title('Faseplot for model');
legend('So=16000000, Io=160000','So=16000000, Io=160');
```

Figur 3.6b

uaidsb.m

```
%model homogen%
function xdot = Uaids(t,x)
xdot = zeros(2,1);
k = 0.05;
```

```

v = 0.11;
my = 0.02;
gamma = 0.05;
xdot(1) = gamma*x(1) -(k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1))-my*x(1);
xdot(2) = (k/(x(1)+x(2)))*(x(2)*x(1)) - v*x(2)-my*x(2);

faseb.m
%faseplotmodel1%
tspan = [0 25];
xstart = [16000000;3200000];
[t,x] = ode45('Uaids',tspan,xstart);
plot(x(:,1),x(:,2));
hold on;
tspan = [0 25];
xstart = [16000000;160000];
[t,x] = ode45('Uaids',tspan,xstart);
plot(x(:,1),x(:,2));
hold on;
xlabel('modtagelige, S');
ylabel('HIV-smittede, I');
title('Faseplot for model');
legend('So=16000000, Io=3200000','So=16000000, Io=160000');

```

Figur 3.8a

```

hetero.m
%model heterogen%
function xdot = heterogen(t,x)
xdot = zeros(4,1);
c1 = 2;
beta = 0.05;
v = 0.11;
c2 = 15;
lambda = beta*((c1*x(3)+c2*x(4))./(c1*(x(3)+x(1))+c2*(x(4)+x(2))));
Gamma = 0.02;
xdot(1) = Gamma*(x(1))-lambda*c1*x(1);
xdot(2) = Gamma*(x(2))-lambda*c2*x(2);
xdot(3) = lambda*c1*x(1)-v*x(3);
xdot(4) = lambda*c2*x(2)-v*x(4);

heterosolvea.m
%solve heterogen%
tspan = [0 30];
xstart = [16000000;2000000;160000;10000];
[t,x] = ode45('heterogen',tspan,xstart);
plot(t,x);
hold on;
xlabel('tid / [år]');

```

```
ylabel('modtagelige og inficerede i de to grupper / [antal]');
legend('S1','S2','I1','I2');
title('Løsningskurver for heterogen model');
```

Figur 3.8b

heterosolveb.m

```
%solve heterogen%
tspan = [0 30];
xstart = [16000000;2000000;160000;10000];
[t,x] = ode45('heterogen',tspan,xstart);
plot(t,(100*x(:,3)./(x(:,1)+x(:,3))));
hold on;
plot(t,(100*x(:,4)./(x(:,2)+x(:,4))));
hold on;
xlabel('tid / [år]');
ylabel('andel inficerede i de to grupper / [procent]');
legend('andel inficerede gruppe 1','andel inficerede gruppe 2');
title('Løsningskurver for heterogen model');
```

Figur 7.2a

bongaartsmodel.m

```
%bongaarts%
function xdot = bongaarts(t,x)
xdot = zeros(8,1);
n1 = 10;
n2 = 25;
n3 = 4;
n4 = 100;
pm = 0.0005;
pk = 0.001;
v = 0.009;
Rm = pm*((n2*x(6)+n4*x(8))/(n2*(x(2)+x(6))+n4*(x(4)+x(8))));
Rk = pk*((n1*x(5)+n3*x(7))/(n1*(x(1)+x(5))+n3*(x(3)+x(7))));
fert = 0.0003;
xdot(1) = fert*x(1) - Rm*n1*x(1);
xdot(2) = fert*x(2) - Rk*n2*x(2);
xdot(3) = fert*x(3) - Rm*n3*x(3);
xdot(4) = fert*x(4) - Rk*n4*x(4);
xdot(5) = Rm*n1*x(1) - v*x(5);
xdot(6) = Rk*n2*x(2) - v*x(6);
xdot(7) = Rm*n3*x(3) - v*x(7);
xdot(8) = Rk*n4*x(4) - v*x(8);
```

bongaartssolvea.m

```
%solve bongaarts%
tspan = [0 250];
```

```
xstart = [4000;2000;4000;400;40;20;400;40];
[t,x] = ode45('bongaartsmodel',tspan,xstart);
plot(t,(x(:,6)./(x(:,6)+x(:,2))), 'linewidth',2);
hold on;
plot(t,(x(:,8)./(x(:,8)+x(:,4))), 'c-', 'linewidth',2);
hold on;
plot(t,(x(:,5)./(x(:,5)+x(:,1))), 'linewidth',1);
hold on;
plot(t,(x(:,7)./(x(:,7)+x(:,3))), 'c-', 'linewidth',1);
hold on;
xlabel('tid / [måneder]');
ylabel('andel inficerede mænd og kvinder / [antal mennesker]');
legend('Ik1','Ik2','Im1','Im2');
title('Løsningskurver for bongaarts aktive grupper');
```

Figur 7.2b

pm5.m

```
function xdot = bongaarts(t,x)
xdot = zeros(8,1);
n1 = 10;
n2 = 25;
n3 = 4;
n4 = 100;
pm = 0.0025;
pk = 0.005;
v = 0.009;
Rm = pm*((n2*x(6)+n4*x(8))/(n2*(x(2)+x(6))+n4*(x(4)+x(8))));
Rk = pk*((n1*x(5)+n3*x(7))/(n1*(x(1)+x(5))+n3*(x(3)+x(7))));
fert = 0.0003;
xdot(1) = fert*x(1) - Rm*n1*x(1);
xdot(2) = fert*x(2) - Rk*n2*x(2);
xdot(3) = fert*x(3) - Rm*n3*x(3);
xdot(4) = fert*x(4) - Rk*n4*x(4);
xdot(5) = Rm*n1*x(1) - v*x(5);
xdot(6) = Rk*n2*x(2) - v*x(6);
xdot(7) = Rm*n3*x(3) - v*x(7);
xdot(8) = Rk*n4*x(4) - v*x(8);
```

solvepm5.m

```
%solve bongaarts%
tspan = [0 250];
xstart = [4000;2000;4000;400;40;20;400;40];
[t,x] = ode45('pm5',tspan,xstart);
plot(t,(x(:,6)./(x(:,6)+x(:,2))), 'linewidth',2);
hold on;
plot(t,(x(:,8)./(x(:,8)+x(:,4))), 'c-', 'linewidth',2);
hold on;
```

```
plot(t,(x(:,5)./(x(:,5)+x(:,1))), 'linewidth',1);
hold on;
plot(t,(x(:,7)./(x(:,7)+x(:,3))), 'c-', 'linewidth',1);
hold on;
xlabel('tid / [måned]');
ylabel('andel inficerede mænd og kvinder / [antal mennesker]');
legend('Ik1','Ik2','Im1','Im2');
title('Løsningskurver for femdobling af smittesandsynlighed');
```

Matlab koder til kapitel 4**Figur 4.3****andel.m**

```
%andel inficerede%  
function y = andel(t)  
a = 0.37;  
b = 0.39;  
delta = 0.002;  
y = (delta*exp(a*t))./(1+(b/a)*delta*(exp(a*t)-1));
```

plotandel.m

```
%plot af andel%  
t = 0:0.1:20;  
y = andel(t);  
plot(t,y);  
hold on;  
xlabel('tid / [år]');  
ylabel('andelen af inficerede, y');  
legend('y');  
title('Analytisk løsningskurve');
```

Matlab koder til kapitel 6

Figur 6.1a

```
afvigelse.m
n=1:100;
p=0.001;
for i = 1:100
    y(i)=n(i)*p
    z(i)=1-(1-p)^n(i)
    v(i)=-100*(z(i)-y(i))./z(i)
end
plot(n,y,n,z);
hold on;
xlabel('n');
ylabel('lineariseret udtryk, L, og oprindeligt udtryk, O');
legend('L','O');
title('Afvigelse pga. linearisering');
```

Figur 6.1b

```
afprocent.m
n=1:100;
p=0.001;
for i = 1:100
    y(i)=n(i)*p
    z(i)=1-(1-p)^n(i)
    v(i)=-100*(z(i)-y(i))./z(i)
end
plot(n,v);
hold on;
xlabel('n');
ylabel('afvigelse i procent');
title('Afvigelse pga. linearisering i procent');
```