

Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi

Viggo Andreasen

IMFUFA

Roskilde Universitetcenter, 4000 Roskilde

Forord

Denne introduktion til epidemimodeller beskriver tre af den matematiske epidemiologis større succeser: fortolkningen af epidemikurven, kærnegruppens betydning for kønssygdomme og effekten af massevaccinationer mod børnesygdomme. Introduktionen bygger på en større (næsten færdig) tekst [3]. Læsere, der ønsker flere detaljer henvises til denne.

Tekstens opbygning: I Kapitel 1 beskrives den grundliggende epidemimodel og dens biologiske fortolkning. De sidste to dele af kapitlet 1.4 og 1.5 giver en teoretisk, matematisk analyse af modellen. Afsnit 1.5 kan evt. springes over. I de næste to kapitler er der gjort rede for problemet og teorien er skitseret. Den nærmere undersøgelse henvises til øvelser herunder computersimuleringer. Kapitel 2 og 3 kan læses uafhængigt af hinanden men bygger begge på afsnittene 1.1-1.4.

Forudsætninger: Teksten er beregnet for 3g'ere med højt niveau i matematik og kendskab til differentialligninger. Afsnit 1.5 kæver metoder, som ligger ud over gymnasiets pensum.

IMFUFA, 21 april, 2004

Contents

1	Model for en enkelt epidemi	1
1.1	Infektionen i den enkelte patient	1
1.2	Smittespredningen	4
1.3	Epidemimodellen	5
1.4	Epidemiens start	6
1.5	Epidemiens forløb	7
2	Kønssygdomme og sexuel adfærd	11
2.1	Gonorrés naturhistorie	11
2.2	Gonorré-model	12
2.3	Opgaver	14
3	Børnesygdomme	17
3.1	Model med fødsel og død	17
3.2	Sygdomskomplikationer og vaccination	18
3.3	Flok-immunitet	20
3.4	Aldersforskydning	22
3.5	Opgaver	23

1 Model for en enkelt epidemi

I dette oplæg skal vi opstille en matematisk model for forløbet af en epidemi forårsaget af en smitsom sygdom. Vi vil koncentrere os om et enkelt epidemiudbrud og beskrive de processer, der bestemmer epidemiens tidslige forløb. I de følgende opgaver udvides denne grundliggende model, så den kan beskrive længere tidsforløb for kønssygdomme og børnesygdomme.

De væsentligste træk i epidemi fremgår af figur 1, der viser antallet af dødsfald forårsaget af pest i København i 1711 (antal dødsfald \approx antal tilfælde) [8]. Epidemier starter med en eksponentiel fase, hvor antallet af tilfælde vokser med en fordoblingstid, der kan variere fra nogle dage (influenza) til et år (AIDS). Efter en periode falder vækstraten, epidemien toppe og dør ud, *uden at hele befolkningen har været ramt af sygdommen*. Vi vil give en forklaring på dette forløb ('epidemikurven') og ikke mindst den sidste iagttagelse, som ind til dette århundrede ledte til forestillingen om, at sygdommen gennem passagen af mange individer blev "svækket," sådan at den til sidst ikke kunne trænge ind i de resterende individer [9].

En epidemi er resultatet af en vekselvirkning mellem to populationer: sygdomsorganismen (*patogenet*) og befolkningen (*værtspopulationen*). Inden vi går over til formuleringen af modellen, skal vi diskutere nogle aspekter af infektionssygdommes biologi og værtspopulationers struktur.

1.1 Infektionen i den enkelte patient

For både virus- og bakterieinfektioner gælder, at smitte med forholdsvis få organismer er nok til, at sygdommen etableres i værten. I værten foregår en hurtig reproduktion af patogenet, hvor antallet af sygdomsorganismer mange-dobles på kort tid. Sygdomsforløbet og den tilhørende udskildelse af smittekim til omgivelserne er derfor uafhængigt af det oprindelige smitteniveau. Dette tillader os at gå ud fra, at mængden af smittekim udelukkende afhænger af antallet af smittede personer (og evt. deres sygdomshistorie).

Figur 2 viser udviklingen af en typisk infektion. Efter at infektionen har fundet sted, forløber en periode (*latenstiden*), hvor patogenet formerer sig i værten, før værten kan bringe smitten videre. *Smitteperioden* ophører, enten fordi patientens immunforsvar har nedkæmpet infektionen, fordi patienten er bukket under, eller fordi patienten er blevet isoleret (karantæne). Parallelt med forløbet i smitteintensitet gennemløber patienten et klinisk sygdomsforløb, der normalt starter og slutter senere end smitteperioden. Ved virusinfektioner danner værtens immunforsvar som

Figure 1: Antallet af dødsfald som følge af pest under en epidemi København, 1711, og bedste fit af den simple sygdomsmodel (3–4). Figuren er lånt fra [8], som igen har hentet tallene i [13, side 80].

regel antistoffer, der beskytter mod senere reinfektion (immunitet), derimod giver bakterieinfektioner normalt ikke langvarig immunitet. Varigheden af en række almindelige sygdomme fremgår af Tabel 1.

For smittespredningen er latenstid og smitteperiode de afgørende begreber, og vi vil derfor inddele populationen i (op til) 4 kategorier:

S - modtagelige individer (Susceptible)

E - smittede individer, der endnu ikke kan smitte (Exposed)

I - smittende individer (Infectious)

R - immune individer (Recovered)

Forløbet af den enkelte infektion kan således beskrives ved et diagram af formen

$$S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R(\rightarrow S),$$

hvor pilen i parentes antyder, at immune individer evt. kan miste deres immunitet. Vi vil benytte S , E , I og R til at betegne antallet af individer i den pågældende kategori.

Vores første simplifikation går ud på, at alle individer i en given kategori har de samme egenskaber mht smittespredning. Simplifikationen har ikke umiddelbart dækning i de medicinske observationer: Hvis f.eks. alle individer i E -klassen har samme sandsynlighed per tid for at blive smittende, kan opholdet i latens-klassen

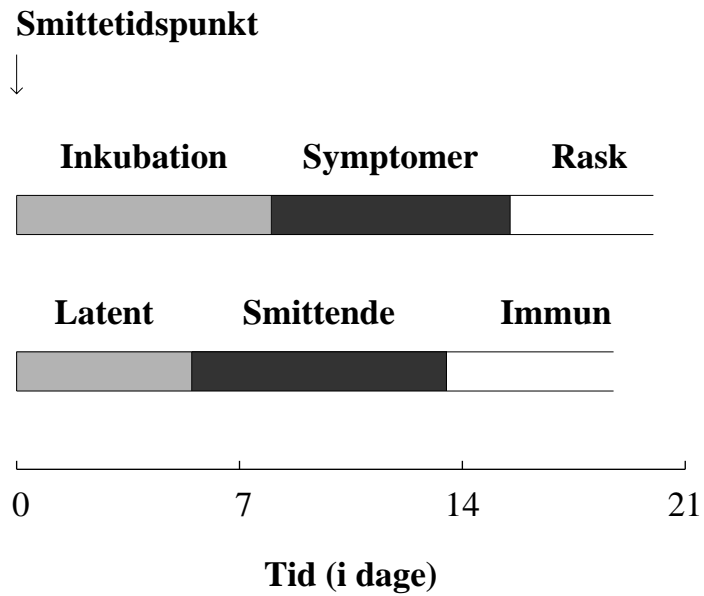


Figure 2: Skematisk forløb af en infektionssygdom. Den øverste linje viser patientens kliniske symptomer, mens den nederste linje viser smittestatus.

Table 1: Varighed i dage af nogle sygdommes forløb [1, 5]

Sygdom	Latenstid	Smitteperiode	Inkubationstid
mæslinger	6–9	6–7	8–13
røde hunde	7–14	11–12	14–21
fåresyge	12–18	12–18	4–8
influenza	1–3	1–3	2–3
gonorrhé	afhænger af behandling		2–7
pest	loppens livstid!		2–6

beskrives ved et eksponentielt henfald. Normalt er latenstiden nogenlunde lige lang for alle patienter. Tilsvarende iagttagelser gør sig gældende for smitteperioden, hvor infektiviteten desuden varierer under sygdomsforløbet.

For virus- og bakteriesygdomme med kort latens- og smitteperiode fører en mere detaljeret modellering ikke til væsentlige ændringer i forhold til den model, vi er ved at opstille. For langvarige infektioner som HIV/AIDS kan den varierende infektivitet have betydelig effekt.

1.2 Smittespredningen

Mens det enkelte sygdomsforløb er ganske velforstået og -beskrevet, er spredningen af smitte fra en person til den næste en meget kompliceret proces, der involverer såvel biologiske som adfærdsmæssige og sociale aspekter.

Når sygdommen overføres fra vært til vært kræver det, 1) at patogenet bliver udskilt af smittebæreren, 2) at patogenet overlever i omgivelserne, ind til det kommer i kontakt med en modtagelig vært, og 3) at det kan gennemtrænge den nye værts hud eller slimhinder. Overlevelsen uden for værten er en stærkt begrænsende faktor, da virus og bakterier kan nedbrydes af solens ultraviolette stråler eller udtørre.

I dette afsnit vil vi koncentrere os om sygdomme, der spredes ved tilfældig kontakt eller luftbårne dråber (f.eks. børnesygdomme og influenza). Patogenet udskilles her gennem slimhinderne i luftvejene og overføres enten ved direkte berøring af smittebæreren (f.eks. ved håndtryk) eller ved indånding af små vanddråber, som kan holde sig svævende i luften en halv time eller mere. Et tilfældigt møde på arbejde, i toget, skolen eller hjemmet kan være tilstrækkeligt for smitteoverførsel.

Vor viden om befolkningens kontaktmønstre er stærkt begrænset, ikke mindst når det drejer sig om blandingen mellem forskellige alders- eller socialgrupper. Vi vil derfor lave en meget grov antagelse og gå ud fra, at alle værter har den samme *kontaktrate* c . Kontaktraten defineres som det antal 'effektive' møder, en person foretager pr. tidsenhed. Et effektivt møde er et møde, som, hvis det foregår mellem en modtagelig og en smittende person, vil medføre, at den modtagelige bliver smittet. Kontaktraten er en særdeles kompleks størrelse, idet mange biologiske og adfærdsmæssige forhold er samlet i c , og den vil derfor afhænge af såvel sygdommen som størrelsen og arten af værtspopulationen.

I definitionen af c er vi stiltiende gået ud fra, at befolkningen blander sig *homogent* i den forstand, at alle individer i befolkningen har samme chance for at møde en given person. Dette er nok den mest kritiske antagelse i modellen, men med vores begrænsede kendskab til de sociale processer er der ingen gode alter-

nativer. Antagelsen om homogen blanding fører normalt til en undervurdering af sygdommens evne til at spredes og dermed til en overvurdering af vore muligheder for at udrydde sygdommen.

1.3 Epidemimodellen

Efter disse indledende bemærkninger kan vi nu opstille vores model for forløbet af en epidemi. Vi vil gå ud fra, at værtspopulationen er *lukket*, sådan at der hverken forekommer immigration, emigration eller fødsler og dødsfald under epidemien. For epidemier med et kortvarigt forløb som pestepidemien fra fig. 1 virker denne antagelse rimelig (antallet af pestdødsfald for epidemien i fig. 1 er forholdsvis beskedent; "kun" en tredjedel af Københavns befolkning døde). For at gøre udregningerne simple vil vi endvidere gå ud fra, at latenstiden er 0, og at sygdommen giver livslang immunitet sådan, at sygdomsforløbet følger diagrammet

$$S \rightarrow I \rightarrow R,$$

mens den totale populationsstørrelse $N = S + I + R$ er konstant.

Hvis antallet af modtagelige og smittende individer til tiden $t = t_0$ er $S(t_0)$ hhv. $I(t_0)$, så vil antallet af modtagelige til tiden $t = t_0 + \Delta t$ være

$$S(t_0 + \Delta t) = S(t_0) - c \frac{I(t_0)}{N} S(t_0) \Delta t, \quad (1)$$

idet hver af de modtagelige individer har $c\Delta t$ kontakter, og sandsynligheden for at en kontakt fører til smitte er I/N . Tilsvarende bliver antallet af smittende individer

$$I(t_0 + \Delta t) = I(t_0) + \frac{c}{N} I(t_0) S(t_0) \Delta t - bI(t_0) \Delta t, \quad (2)$$

hvor b angiver den rate, hvormed syge individer bliver raske og ophører med at smitte. Da populationsstørrelsen er konstant, kan $R(t)$ beregnes som $R(t) = N - S(t) - I(t)$.

Ligning (1) og (2) er udledt under antagelse af, at S og I ikke ændres i løbet af tidsrummet Δt . Tidsintervallet skal altså være lille og ved grænseovergangen $\Delta t \rightarrow 0$ fås nu to koblede ikke lineære differentiaalligninger:

$$S'(t) = -\beta S(t)I(t) \quad (3)$$

$$I'(t) = \beta S(t)I(t) - bI(t), \quad (4)$$

hvor mærket efter den variable betyder differentiation efter tiden. Parameteren $\beta = c/N$ kaldes *transmissionsparameteren*; den er matematisk bekvem, men vanskelig at tolke biologisk.

1.4 Epidemiens start

Det er ikke muligt at angive et formeludtryk for løsningen, men man kan alligevel uddrage en del information af ligningerne (3-4).

Vi forestiller os, at epidemien starter til tiden t_0 , og at befolkningen på dette tidspunkt består af S_0 modtagelige, I_0 smittende og $R_0 = N - S_0 - I_0$ immune. Først bemærkes, at $S(t)$ vil være aftagende under hele forløbet, da der ikke tilføres nye modtagelige. Dette giver sig matematisk udtryk i at $S'(t) < 0$. Det tidlige forløb af $I(t)$ afhænger derimod af parameterværdierne. Da $S(t)$ er aftagende gælder, at hvis $\beta S_0/b < 1$, vil $\beta S(t)/b < 1$ for alle t . Dermed vil $I'(t) < 0$ sådan, at $I(t)$ vil være aftagende for alle t . I dette tilfælde kommer der ingen epidemi. Hvis omvendt $\beta S_0/b > 1$, vil $I(t)$ være voksende ved forløbets start, og vi vil derfor observere en epidemi. Vi har nu gjort vores første vigtige iagttagelse:

Tærskelværdisætningen: *En epidemi finder sted, hvis og kun hvis*

$$\mathcal{R} = \frac{\beta S_0}{b} = \frac{c S_0}{b N} > 1$$

Størrelsen \mathcal{R} kaldes en *tærskelværdi*, fordi den styrer, hvilken af to kvalitativt forskellige forløb systemet vil gennemgå.

Tærskelværdien \mathcal{R} er fra et teoretisk synspunkt et ubekvemt begreb, idet den ud over sygdommens spredningsevne også involverer den pågældende populations tidligere sygdomshistorie, da $S_0 = N - I_0 - R_0$ indgår. Et mere generelt mål for smitsomheden fås ved at antage, at hele populationen er modtagelig ved epidemiens start $S_0 \approx N$, $I_0 \ll N$ og $R_0 = 0$. For sådan en population bliver tærskelværdien

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{b} = \frac{c}{b}.$$

Selv om \mathcal{R}_0 egentlig er et tal, kaldes størrelsen som regel *reproduktionsraten*.

Reproduktionsraten har en simpel epidemiologisk fortolkning: Kontaktraten c giver det antal personer, som en smittende person vil inficere per tidsenhed ved epidemiens begyndelse, mens $1/b$ giver den gennemsnitlige varighed af infektionen¹. Reproduktionsraten kan derfor fortolkes som det antal personer, en smittebærer vil nå at smitte gennem hele sit sygdomsforløb, hvis hele populationen er modtagelig. Tærskelværdisætningen er nu logik for burhøns: Hvis en smittebærer i gennemsnit når at smitte mindre end én person, vil der blive færre og færre smittede, og sygdommen vil dø ud. Hvis smittebæreren når at smitte mere end én person, vil antallet

¹Afgangen fra I -klassen følger et eksponentielt henfald $\exp(-bt)$, så middellopholdstiden bliver $\int_0^\infty t \exp(-bt) dt / \int_0^\infty \exp(-bt) dt = 1/b$.

Table 2: Tærskelværdier for nogle børnesygdomme, efter [1, s. 12ff]. (Tallene stammer fra tiden før man begyndte massevaccinationer)[1]

Sygdom	Område	R_0
Mæslinger	Kansas (land)	5.4
	Baltimore (by)	12.2
	Nigeria (land+by)	16.0
Røde hunde	Vesttyskland (l+b)	6.0
	England (l+b)	6.7
Fåresyge	Baltimore (by)	7.1
	USA (l+b)	4.3

af sygdomstilfælde vokse, ind til den modtagelige population er blevet tilstrækkeligt lille.

Reproduktionsraten betragtes i infektionsepidemiologi som den basale parameter, fordi den giver en umiddelbar fornemmelse af sygdommens smitsomhed. Tabel 2 giver \mathcal{R}_0 for en række børnesygdomme i forskellige områder. Reproduktionsraten kan bestemmes ved forskellige indirekte metoder eller fra vækstraten ved epidemiens start.

Som tabellen antyder, mener man, at kontaktraten c og dermed \mathcal{R}_0 vokser noget med befolkningstætheden. Hvis vi tænker på et område som Danmark, er det imidlertid ikke klart, hvad der er den mest rimelige afgrænsning af 'befolkningen.' Er Storkøbenhavn en 'befolkning' eller hvad med Danmark, eller måske 'Vesteuropa'? For influenza, der rammer alle aldersgrupper er Storkøbenhavn nok den mindste størrelse man kan forestille sig, men for børnesygdomme, er mindre områder måske rimelige. Skolebørn rejser sjældent langt, og da de fleste voksne er immune, kan de ikke bringe smitten rundt.

1.5 Epidemiens forløb

Tærskelværdien beskriver forholdene ved epidemiens start. Vi skal nu uddrage information om epidemiens videre forløb og afslutning. Vi ikke kan angive en formel for løsningen, vælger vi at eliminere tiden.

Sammenhængen mellem I og S kan bestemmes ved at undersøge forholdet mellem de to tangenthældninger $I'(t)$ og $S'(t)$ i (3-4) og vi finder

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\beta SI - bI}{-\beta SI} = -1 + \frac{b}{\beta S}$$

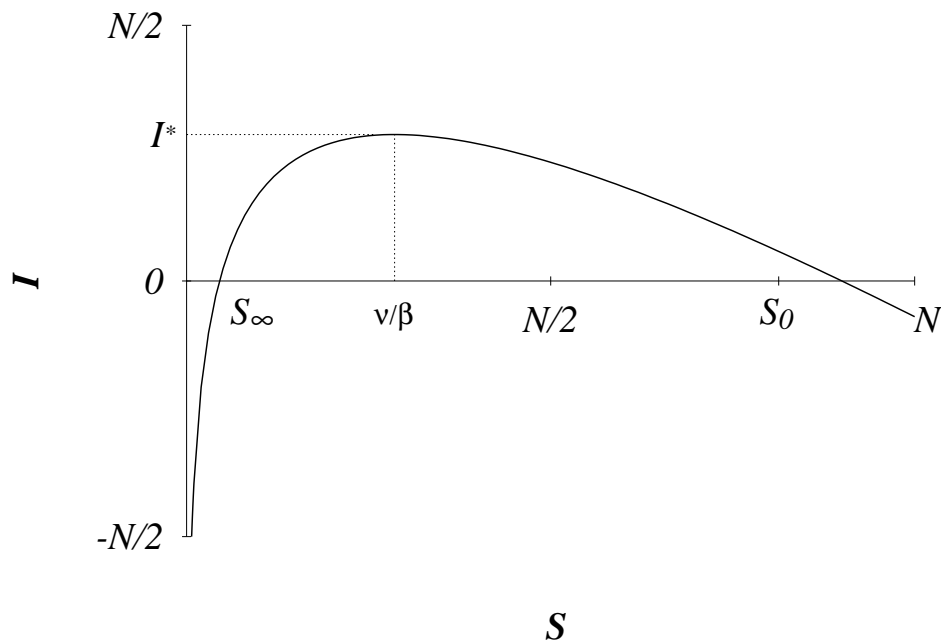


Figure 3: Epidemikurven efter elimination af t

sådan at løsningen med begyndelsesbetingelse $(S(t_0), I(t_0)) = (S_0, I_0)$ kan bestemmes som

$$I(S) - I_0 = \int_{S_0}^S \frac{dI}{dS} dS.$$

Ved at isolere $I(S)$ fås

$$\begin{aligned} I(S) &= -S + \frac{b}{\beta} \ln S + (S_0 - \frac{b}{\beta} \ln S_0 + I_0) \\ &= (N - R_0) - S + \frac{b}{\beta} \ln \frac{S}{S_0}. \end{aligned}$$

Funktionen $I(S)$ giver sammenhængen mellem S og I gennem epidemien, fig. 3. Man kan ikke aflæse det tidslige forløb direkte af $I(S)$, men da vi ved at S aftager gennem hele epidemien, vil punkterne på kurven blive gennemløbet *fra højre mod venstre*.

Kurven $I(S)$ har maksimum i

$$S^* = \frac{b}{\beta},$$

og funktionsværdien $I(S^*)$ angiver det maksimale antal personer som er syge på samme tid. Som regel er man mere interesseret i *prævalensen* P^* , dvs hvor stor en brøkdelen af befolkningen der er syg. Den maksimale prævalens kan bestemmes ved at indsætte udtrykket for S^* i funktionen $I(S)$ og dividere med populationsstørrelsen N . Den maksimale prævalens bliver altså

$$P^* = \frac{I(S^*)}{N} = 1 - \frac{R_0}{N} + \frac{1}{R_0} - \frac{1}{R_0} \ln \left(R_0 \frac{S_0}{N} \right). \quad (5)$$

For $S < S^*$ er $I(S)$ en aftagende funktion, og da $I \rightarrow -\infty$ for $S \rightarrow 0^+$, må $I(S)$ have et nulpunkt S_∞ mellem S^* og 0. Man kan ikke finde et formeludtryk for nulpunktet, men S_∞ er løsning til ligningen

$$(N - R_0) - S_\infty + \frac{b}{\beta} \ln \frac{S_\infty}{S_0} = 0. \quad (6)$$

Vi kan nu formulere den anden vigtige sætning om epidemier:

Epidemikurven: *Hvis tærskelværdien $\mathcal{R} > 1$, vil $I(t)$ starte med at vokse, til den når et maksimum $I^* = P^*N$ givet ved (5). Antallet af smittede vil derefter aftage. Ved epidemiens afslutning når $I \rightarrow 0$, vil antallet af modtagelige være reduceret til $S_\infty > 0$, hvor S_∞ er givet ved (6).*

Som nævnt i indledningen til dette afsnit undrede man sig tidligere over, at epidemien dør ud, uden at hele befolkningen har været smittet. Sætningen om epidemikurven viser, at dette er en direkte konsekvens af smittedynamikken, idet epidemien dør ud — ikke p.gr.a. mangel på modtagelige men p.gr.a. mangel på smittende. Denne indsigt, som nok ville være vanskelig at opnå uden modellering, er det væsentligste resultat af epidemimodellen (3)–(4).

Det tidlige forløb af løsningerne til model (3)–(4) kan findes ved numerisk løsning. Fig. 4 viser løsninger til modellen for forskellige begyndelsesværdier. Løsningskurverne er ofte (men ikke altid) i god overensstemmelse med observationer fra rigtige epidemier af almindelige infektionssygdomme i store populationer f.eks. samlede tal for hyppigheden af sygdomme som influenza og mæslinger i Storkøbenhavn eller for infektioner hos mikroorganismer i laboratoriet, se fig 1.

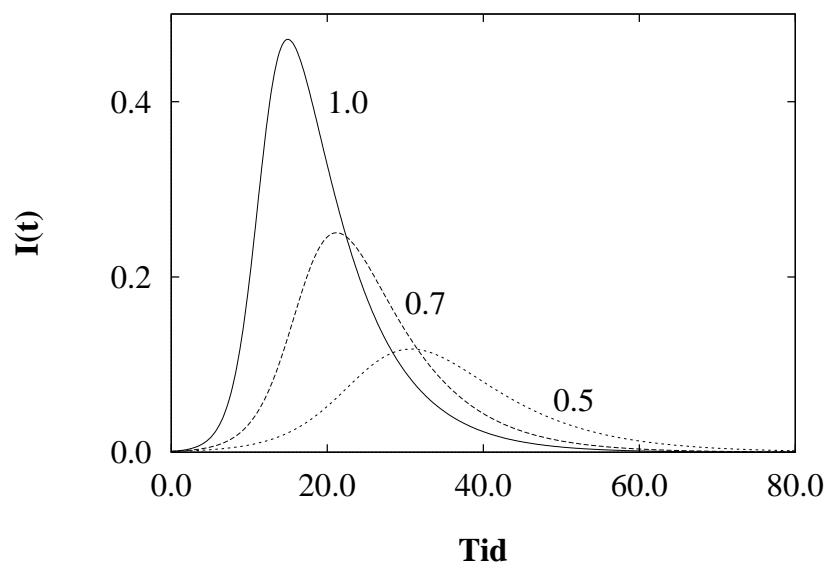


Figure 4: Løsningskurver for epidemimodellen med $b = 2$, $\mathcal{R}_0 = 5$ og $N = 1$. Kurverne svarer til forskellige begyndelsesværdier for S_0 . I alle tilfælde er $I_0 = 10^{-3} \ll 1$.

2 Kønssygdomme og sexuel adfærd

For kønssygdomme spiller variationen i seksualadfærd en central rolle, og den simple smittespredningsstruktur fra afsnit 1.2 giver ikke en rimelig model. Vi skal her vise, hvordan smittemodellen fra forrige afsnit kan modificeres til at beskrive de særlige forhold ved kønssygdomme. Af hensyn til overskueligheden vælger vi at koncentrere os om gonorré, da dennes epidemiologi er simplere end andre kønssygdomme (HIV eller herpes II).

2.1 Gonorrés naturhistorie

Gonorré skyldes infektion i kønsdelene med gonokokbakterien (*Neisseria gonorrhoeae*). Gonokokker angriber overfladen på slimhinden i den nederste del af urinrøret, hvorfra infektionen kan brede sig til slimhinderne i nærliggende organer. Hos kvinder kan ubehandlet gonorré føre til underlivsbetændelse.

De første symptomer i form af svien under vandladning viser sig som regel 2–7 dage efter infektion, men ca. 5% af de mandlige og over en tredjedel af de kvindelige patienter viser ikke symptomer på det tidlige stadium af sygdommen. Normalt behandles sygdommen med antibiotika, og patienten ophører med at smitte få timer efter behandlingens start. Som ved mange andre bakterielle infektioner opnås der ikke immunitet efter endt sygdom, og patienten er modtagelig umiddelbart efter behandlingens afslutning.

Gonokokker overlever kun kort tid uden for slimhindernes varme, fugtige miljø, så sygdommen smitter stort set kun ved samleje. Sandsynligheden for smitte-overførsel ved et enkelt ubeskyttet samleje er 40–45% fra kvinde til mand og omtrent det dobbelte den modsatte vej [4, 5].

Forekomsten af gonorré i Danmark gennem de sidste 90 år fremgår af fig 5. Ind til begyndelsen af 80'erne indberettede lægerne ca. 10.000 tilfælde af gonorré om året til Statens Seruminstitut, mens antallet af rapporterede tilfælde er aftaget stødt siden. Faldet, der delvist tilskrives AIDS-epidemien, vides at være mindre udtalt, end grafen antyder, idet diagnostisering og indrapportering er blevet ringere i løbet af de sidste ti år [14].

Da vores mål er at forstå kønssygdommes normale biologi, vil vi koncentrere os om situationen før 1980.

Følgende grove betragtning over gonorrés epidemiologi viser, hvorfor den simple model ikke kan bruges: Som det fremgår, søger de fleste læge, så vi kan gå ud fra, at smitteperioden ikke overstiger otte uger. (Vi antager, at de asymptoma-

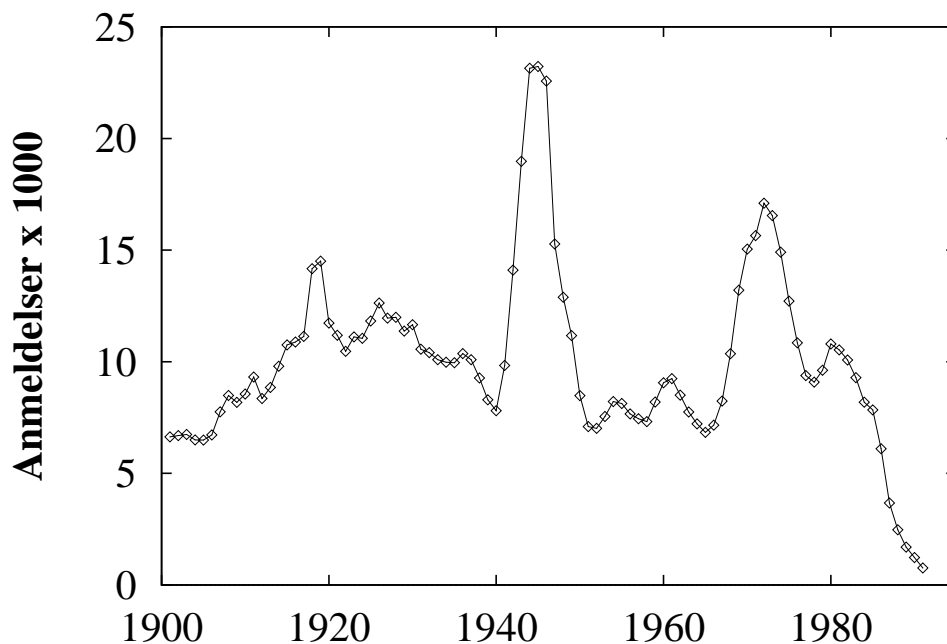


Figure 5: Hyppigheden af gonorré i Danmark i perioden 1901–1991. Opgørelsen er baseret på indberetninger fra lægerne til Statens Seruminstitut. Før 1980'erne forekom der ca. 10.000 tilfælde af gonorré i Danmark om året. Kilde: Epidemiologisk Afdeling, Statens Seruminstitut.

tiske patienter kommer i behandling som følge af smitteopsporing). Lad os i dette første overslag endvidere antage, at et møde med en inficeret partner altid fører til infektion. Undersøgelser af befolkningens seksualadfærd viser, at hvert individ i gennemsnit møder mindre end 1 ny sex-partner om året, dvs. pr. 52 uger[15]. En smittet vil altså i gennemsnit nå at smitte mindre end $8/52$ ny person, så ifølge tærskelværdisætningen fra afsnit 1.4 burde gonorré dø ud af sig selv!

Når gonorré alligevel forekommer, skyldes det, at langt de fleste partnerskift finder sted inden for en mindre *kærnegruppe* af seksuelt meget aktive, mens en stor gruppe ikke så aktive beholder den samme (eller ingen) partner i lang tid, se figur 6.

2.2 Gonorré-model

Vi vil nu formulere en model, der viser kærnegruppens betydning. Af hensyn til overskueligheden vælger vi at se bort fra kønsforskelle. Den hypotetiske befolkning er inddelt i to grupper: en aktiv (1), der udgør brøkdelen m , $0 < m < 1$ af befolkningen,

Figure 6: Fordelingen af kontaktrater for (A) homoseksuelle mænd i London (1986) og (B) heteroseksuelle mænd i England og Wales (1986). Graferne er hentet i [2, p. 257]. Knap så detaljerede opgørelser for Danmark og Norge kan findes i [15] og [19]

og en mindre aktiv (2), der udgør brøkdelen $1 - m$. Den samlede befolknings størrelse sættes til N . Befolkningen deles yderligere i modtagelige og syge.

Sygdommens udbredelse beskrives ved to variable $y_1(t)$ og $y_2(t)$, hvor $y_1(t)$ angiver den brøkdel af befolkningen, der har gonorré og som er sexuel (mest) aktive, mens $y_2(t)$ er den brøkdel af befolkningen, der er mindre sexuel aktive, og som er smittet med gonorré. Det samlede antal smittede er $N(y_1(t) + y_2(t))$.

En persons seksualaktivitet beskrives ved *kontaktraten* c . For kønssygdomme afhænger kontaktraten stærkt af, hvor hyppigt man møder *nye* partnere, men også af, hvor mange gange man har samleje. Vi regner i uger og sætter $c_1 = 1.15/\text{uge}$ og $c_2 = 0.1/\text{uge}$.

Den brøkdel af en persons sex-partnere, der kan smitte ham/hende, beregnes på følgende måde: Antallet af kontakter, der bliver lavet i befolkningen per uge er $(c_1 m + c_2(1 - m))N$; af disse er $(c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t))N$ med personer, som smitter. Forholdet mellem disse tal giver sandsynligheden for, at en tilfældigt valgt partner er inficeret. For modtagelige personer i gruppe 1 bliver smitteraten lig med

Symbol	Tolkning	Værdi
$y_1(0) = x(0)$	del af befolkning, der er i gr 1 og er smittet ved tid $t = 0$	0.01
$y_2(0) = y(0)$	del af befolkning, der er i gr 2 og er smittet ved tid $t = 0$	0.0075
m	del af befolkning, der er i gr 1	0.1
c_1	kontaktrate for gr 1	1.15/uge
c_2	kontaktrate for gr 2	0.1/uge
b_1	helbredelsesrate for gr 1	0.5/uge
b_2	helbredelsesrate for gr 2	0.5/uge

kontaktraten gange den brøkdelt af kontakter, der fører til smitte, dvs.

$$c_1 \frac{(c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t))N}{(c_1 m + c_2(1 - m))N} = c_1 \frac{c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t)}{c_1 m + c_2(1 - m)}. \quad (7)$$

Antallet af modtagelige i gruppe 1 er $N(m - y_1(t))$.

Vi regner med, at sandsynligheden for, at man søger læge, er b_i per tidsenhed, og sætter $b_1 = b_2 = 0.5/\text{uge}$. Den hastighed, hvormed man bliver helbredt, er en af de konstanter, der kan ændres ved en aktiv indsats fra sundhedsmyndighederne (se opgave 3–4).

Vi kan nu beskrive, hvordan antallet af smittede $Ny_1(t)$ og $Ny_2(t)$ ændres med tiden. Tilgangen af smittebærere i gruppe 1 er antallet af kontakter, der fører til smitte (7), gange antallet af modtagelige og udgangen er $b_1 Ny_1(t)$ sådan at

$$\frac{dNy_1}{dt} = c_1 N(m - y_1(t)) \frac{c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t)}{c_1 m + c_2(1 - m)} - b_1 Ny_1(t). \quad (8)$$

Ved at dividere (8) igennem med konstanten N og foretage lignende operationer for gruppe 2, fås vores endelige gonorré-model:

$$\begin{aligned} \frac{dy_1}{dt} &= c_1(m - y_1(t)) \frac{c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t)}{c_1 m + c_2(1 - m)} - b_1 y_1(t) \\ \frac{dy_2}{dt} &= c_2(1 - m - y_2(t)) \frac{c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t)}{c_1 m + c_2(1 - m)} - b_2 y_2(t). \end{aligned}$$

2.3 Opgaver

Man kan ikke finde et formel-udtryk for løsningen til model (9), men løsningskurver kan bestemmes ved computersimuleringer. De følgende opgaver forudsætter at man har et program til rådighed.

Opgave 1. Tegn et kassedigram, der viser hvordan individer bevæger sig gennem systemet. Angiv hvilke størrelser der påvirker hvilke kasser.

Table 3: Antallet af sexual-partnere gennem de sidste 3 år (ud over evt. samboer) blandt 5781 repræsentativt udvalgte nordmænd [19].

Antal partnere	Samboende		Enlige	
	mænd	kvinder	mænd	kvinder
0	1545	2051	316	246
1	102	121	143	151
2-4	122	61	250	238
5-10	47	14	150	123
10-	9	3	59	30
I alt	1825	2250	918	788

Opgave 2. Hvilke antagelser blev der gjort da modellen blev opstillet? Hvilke antagelser har man gjort da udtrykket (8) blev opstillet? Er disse antagelser rimelige?

Benyt computermodellen til at svare på følgende spørgsmål:

Opgave 3. Vil sygdommen overleve i befolkningen ?

Opgave 4. Hvad bliver hyppigheden af sygdommen i hver gruppe, når sygdommen er kommet i ligevægt. Bemærk at hyppigheden i gruppe 1 er $y_1(t)/m = x(t)/m$ og i gruppe 2 $y_2(t)/(1-m) = y(t)/(1-m)$. Hvor mange gange hyppigere er sygdommen i den aktive gruppe end i den mindre aktive gruppe? Sammenlign med forholdet mellem kontaktrater.

Opgave 5. I USA overvejede man i 70'erne at undersøge alle voksne kvinder for gonorré, hver gang de gik til læge. Dette svarer nogenlunde til at øge helbredelsesraten lige meget i de to grupper $b = b_1 = b_2$. Lav en tabel, der viser, hvordan sygdomshyppigheden i befolkningen $y_1(t) + y_2(t)$ afhænger af b . Prøv f.eks. med 0.6, 0.7, 0.8) Ved hvilken værdi af b udryddes sygdommen?

Opgave 6. Et alternativ til denne metode vil være at indkalde alle, der tidligere har haft gonorré til undersøgelse med jævne mellemrum. Da næsten alle sygdomstilfælde falder i den aktive gruppe, svarer dette nogenlunde til kun at øge helbredelsesraten b_1 for den aktive gruppe. Lav en tabel, der viser effekten af ændringer i b_1 , når b_2 fastholdes på værdien 0.5/uge. Denne metode er naturligvis besværligere end folkeundersøgelsen. Giv et skøn over hvor mange gange større er udbyttet per undersøgelse? [en nøjagtig besvarelse af spørgsmålet er ikke helt let, og jeg har ikke selv et præcist svar.]

Hvis I har tid. De følgende opgaver er teoretiske og kræver ikke brug af computer.

Opgave 7. Smitteopsporing. Man spørger personer, der møder til behandling for gonorré, hvem de mener, de er blevet smittet af (A), og hvem de selv har smittet (B). Hvem kan det bedst betale sig at opsøge A eller B?

Opgave 8. Reproduktionsraten. Den gennemsnitlige kontaktrate er $\bar{c} = c_1m + c_2(1-m)$. Med de angivne parameterværdier fås altså $\bar{c} = 0.21/uge$. Benyt denne værdi til at beregne en værdi for R_0 . Sammenlign den fundne værdi med tærskelværdibetingelsen for, at sygdommen kan overleve $R_0 > 1$.

Opgave 9. Vi antager, at helbredelsesraten $b_1 = b_2 = b$ ikke ændres, men at man kan prøve at påvirke seksualadfærden. Undersøg, hvordan sygdomshyppigheden afhænger af variationen i seksualadfærd: Prøv at variere c_2 og lav en tabel over sammenhængen mellem c_2 og sygdommens forekomst.

Opgave 10. *Simuleringsmodel for Norge* I en norsk spørgeskemaundersøgelse fra 1987 blev 10000 repræsentativt udvalgte personer i alderen 18–60 år spurgt om deres sexual-adfærd gennem de foregående tre år [19]. Tabel 3 viser svarene fra i alt 5781 personer. Selv om der er nogen variation i svarhyppigheden mellem de forskellige grupper, vil vi gå ud fra, at svarerne er repræsentative for den norske befolkning. (Variationen i svarhyppighed betyder imidlertid, at tallene ikke er helt konsistente; der er f.eks i følge tabellen flere kvinder, der bor sammen med en mand, end omvendt!) Det er også bemærkelsesværdigt at mange samboende angiver ikke at have nogen seksualpartnere! Mon ikke de samboende har angivet antallet af partnere ud over deres samboer?

Slå mænd og kvinder, enlige og samboende sammen, og bestem størrelsen af de forskellige aktivitetsgrupper.

Skriv en (computer-)model, der beskriver udbredelse af gonorré i Norge.

(Hvis I har tid). Hvordan ville I lave en model som tager højde for at der skal en kvinde og en mand til at danne et par?

3 Børnesygdomme

Børnesygdommene mæslinger, røde hunde og fåresyge er kortvarige virussygdomme. De optræder i epidemier, hvor hyppigheden mange-dobles i en kort periode hvert 1–5 år og en stor del af befolkningen vil i løbet af livet få sygdommene. Vi skal i dette kapitel vise, hvordan epidemi-modellen kan bruges til at vurdere effekten af en massevaccination mod sygdommene. Specielt skal vi undersøge, hvor stor en del af befolkningen der skal vaccineres for at sygdommen dør ud, og hvordan alderssammensætningen af de syge påvirkes af vaccinationerne. Aldersfordelingen af de syge er vigtig at kende, fordi alvorlige komplikationer er hyppigere hos voksne end hos børn.

Mæslinger (*morbilli*) er den alvorligst og mest smitsomme af de tre sygdomme. Mæslingevirus angriber slim- og bindehinder (bl.a. i luftveje og ved øjet). Efter 2–3 dage optræder der udslæt i form af røde, ca. 2 mm store, let hævede pletter, som efterhånden flyder sammen. Sygdommen varer ca. 8 dage og er ledsaget af høj feber (typisk over $39^{\circ}C$). Røde hunde (*rubella*) og fåresyge (*parotitis epidemica*) er mindre smitsomme og giver som regel mildere sygdomsforløb. Både røde hunde og fåresyge er vanskelige at diagnosticere, og 20–50% af sygdomstilfældene er subkliniske dvs., at patienten ikke viser sygdomstegn. Sygdommen kan i disse tilfælde konstateres ved antistoffer i patientens blod [4, 7].

Alle tre sygdomme spredes ved dråbeinfektion dvs. ved dråber, der udslynges under nysen, hosten eller tale, og sygdommene spredes typisk i skoler og daginstitutioner. Normale værdier for latens- og smitteperiode for sygdommene ses i tabel 1. Forekomsten har været fulgt gennem mere end hundrede år, fig. 7 og 8.

3.1 Model med fødsel og død

Før vi går ind i en nærmere diskussion af vaccinationsprogrammer skal vi vise, hvordan epidemimodellen fra kapitel 1 kan modificeres, så den kan forklare de gentagne epidemier af børnesygdomme. I epidemimodellen bliver en stor del af værtspopulationen immun, hvorefter sygdommen dør ud. Børnesygdommene bliver holdt i live ved introduktion af nye modtagelige individer dvs. ved fødsel af nye børn ind i populationen. Hvis modellen skal bruges til at beskrive børnesygdomme, skal vi altså i modellen gøre rede for at der fødes nye (modtagelige) individer. Af hensyn til overskueligheden vil vi antage, at befolkningens størrelse er konstant. Dette sikres ved at antage, at der fødes lige så mange som der dør. Fødselsraten

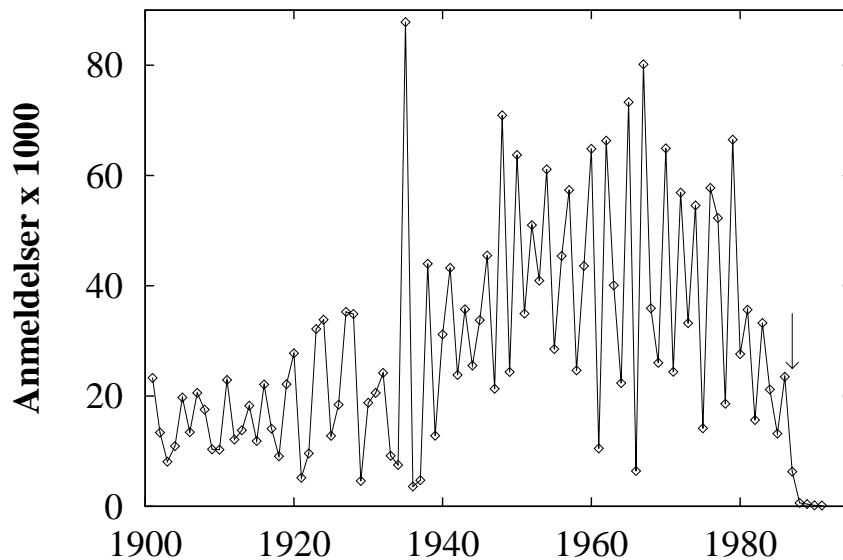


Figure 7: Antallet af tilfælde af mæslinger, der blev indberettet af de praktiserende læger til Statens Seruminstitut det pågældende år. Pilen angiver hvornår mæslinge-vaccinationerne startede. Kilde: Epidemiologisk Afdeling, Statens Seruminstitut.

kaldes m . Modellen for børnesygdomme bliver nu

$$\begin{aligned}
 dS/dt &= m(S(t) + I(t) + R(t)) - mS(t) - \frac{c}{N}S(t)I(t) \\
 dI/dt &= - mI(t) + \frac{c}{N}S(t)I(t) - bI(t) \\
 dR/dt &= - mR(t) + bI(t),
 \end{aligned} \tag{9}$$

3.2 Sygdomskomplikationer og vaccination

Børnesygdomme opfattes normal som harmløse infektioner, men her i landet har sygdommene ind til fornylig hvert år været ansvarlige for flere dødsfald og alvorlige (hjerne-) skader.

Mæslinger førte i perioden 1958-1969 til 62 dødsfald, heraf ca. 40% hos svagelige børn[10], samt til ca. fire gange så mange tilfælde af hjernebetændelse (*encephalitis*), se tabel 4. I ca. 9% af alle mæslinge-tilfælde optræder følgesygdomme så som mellemørebetændelse med et ukendt antal varige hørenedsættelser til følge. Et vaccinationsprogram for mæslinger bør altså reducere den generelle hyppighed af sygdommen. Vaccinationerne må dog ikke øge hyppigheden blandt voksne, da risikoen for alvorlige komplikationer her er 3-4 gange større end blandt børn [23].

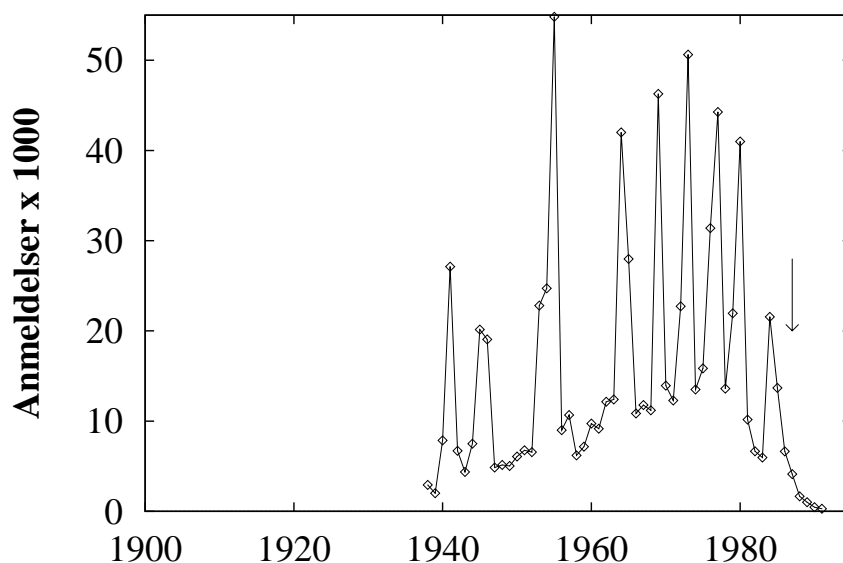


Figure 8: Antallet af tilfælde af røde hunde i Danmark i perioden 1938–1991. Data og kilde som for fig. 7.

Alvorlige følgevirkninger efter røde hunde forekommer kun i fostre, hvor den gravide er blevet smittet i de første 18 uger af svangerskabet (risikoen for fosterskader er her 30–60%). Den alvorligste skade er *Kognit Rubella Syndrom* (KRS) som giver varig øjendefekter, hjerneskade, hjertefejl e.l. Foster-infektion med røde hunde kan også give varig hørenedsættelse. Ved mistanke om røde hunde hos svangre anbefales abort, så den naturlige hyppighed af KRS er højere end tabel 4 antyder, nemlig 40–80 pr. 100.000 fødsler [6]. For røde hunde er det vigtigste formål med et vaccinationsprogram at reducere sygdommen blandt kvinder i den fødedygtige alder.

For fåresyge er de alvorligste bivirkninger meningitis og hørenedsættelse. Sygdommen fører til testikkel-betændelse hos 15–20% af de angrebne voksne mænd og til betændelse i æggestokkene hos ca. 5% af de voksne kvinder, der smittes. Fertilitetsnedsættelse forekommer dog sjældent og anses for et mindre problem [4].

Der er altså gode grunde til at vaccinere mod børnesygdomme. I Danmark startede vaccinationerne i 1987 [22, 12, 20]. Den anvendte vaccine kaldes MFR-vaccinen. Den “slår an” (giver immunitet) mod mæslinger hos 96% af de vaccinerede; mens de tilsvarende tal er 93% for fåresyge og 99% for røde hunde. Omkring 30% får lettere bivirkninger som temperaturforhøjelse i et par dage. Alvorlige vaccinationsreaktioner er sjældne (tab. 5). Det anbefales, at man undlader vaccination af gravide, men fosterskader efter vaccination har ikke været rapporteret [6, 21, 23].

Table 4: Antal komplikationer per 100.000 tilfælde ved naturlig infektion med børnesygdomme. Tallene stammer fra danske undersøgelser i perioden 1958–1981.

Mæslinger [10, 11, 23]

Dødsfald	12.5
heraf hos børn med svære kroniske lidelser	5
Hjernebetændelse (<i>encephalitis</i>)	14–40
heraf varige neurologiske skader	5–8
Bakteriel lungebetændelse, bronkitis	9000
heraf varig hørenedsættelse	?
Feberkramper	600

Røde hunde [18]

Kognit Rubella Syndrom	ca. 20
Døvhed efter infektion i fostre	ca. 20
Provokerede aborter	100
Spontane aborter	?

Fåresyge [6, 18]

Døvhed (oftest ensidig)	3
Fertilitetsnedsættelse	enkelte ?
Fåresygemeningitis	400
Dødsfald (kun hos ældre)	0.8

Vaccinationsprogrammet, der er frivilligt, består af en vaccination for alle børn i 15 måneders- og 12 årsalderen samt tilbud til kvinder om vaccination mod røde hunde [17]. Vaccinationerne stødte i starten på en del modstand, [18], så tilslutningen var lav de første år: I 1988 vaccineredes godt 70% af 15-måneders børnene og godt 30% af de 12-årige. Efter en intensiv kampagne steg dækningen i 1991 til 86% hhv. 59% med stor variation mellem amterne [16, 18].

3.3 Flok-immunitet

Ingen vaccinationskampagne vil dække hele befolkningen. Dels vil nogle personer bevidst eller ubevidst undgå vaccination, dels giver vaccination ikke altid immunitet. Den brøkdel af den modtagelige befolkning som bliver immun ved en vaccinationskampagne kaldes *dækningsgraden*, p . Vi skal nu undersøge, hvordan dækningsgraden påvirker to vigtige forhold *flok-immuniteten* (forklaret nedenfor) og aldersfordelingen af smittede. Af hensyn til overskueligheden går vi ud fra, at al vaccination finder sted ved fødslen.

Table 5: Antal reaktioner efter MFR-vaccination anmeldt til Statens Seruminstitut i 1989. I 1989 vaccineredes ca. 92.000 personer [21].

Hjernebetændelse (<i>encephalitis</i>) obs.(?)	1
Feber over 39.5C eller over 4 dg.	11
Feberkræmper	7
Allergiske eller andre reaktioner	9
Forventelig reaktion	10
<i>Anmeldelser i alt</i>	38

Vaccination ved fødslen svarer til, at vaccinerede fødes immune, og modellen for børnesygdomme (9) kan bruges, hvis vi fordeler fødslerne mellem S og R -klasserne.

$$\begin{aligned}
 S'(t) &= mN(1-p) - \frac{c}{N}S(t)I(t) - mS(t) \\
 I'(t) &= \frac{c}{N}S(t)I(t) - bI(t) - mI(t) \\
 R'(t) &= mNp + bI(t) - mR(t).
 \end{aligned}
 \tag{10}$$

Modellen her svarer ikke helt til blot at fjerne brøkdelen p fra befolkningen, for hvis N ændres, påvirkes også faktoren $\frac{c}{N}$.

Tærskelværdien for model (10) bestemmes som i kapitel 1 ved at undersøge $I'(t)$ når S er største mulig dvs når $S = m(1-p)N$, og vi finder

$$\mathcal{R}_p = \frac{\frac{c}{N}N(1-p)}{m+b} = \mathcal{R}_0(1-p).$$

I kapitel 1 så vi, at sygdommen vil dø ud i befolkningen, hvis tærskelværdien kommer under 1, så vi har hermed fundet en mindste vaccinationsgrad

$$p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0},$$

der sikrer, at sygdommen uddør. Som ventet vokser den krævede vaccinationsdækning p_c med sygdommens smitsomhed \mathcal{R}_0 .

Mens tærskelværdien \mathcal{R}_p påvirkes af vaccinationsprogrammet, forbliver antallet af modtagelige uændret $S = N/\mathcal{R}_0$ ind til vaccinations-dækningen har nået den kritiske grænse p_c . Dette kan forekomme overraskende, idet vaccination netop fjerner personer fra den modtagelige klasse. Et vaccinationsprogram reducerer imidlertid hyppigheden af sygdommen og dermed chancen for, at en uvaccineret smittes og opnår immunitet ad naturlig vej. Bemærk, at fænomenet *ikke* skyldes forskelle i kvaliteten af immunitet opnået ved infektion og ved vaccination, men smitteoverførsels dynamik.

Ved vaccinationsdækninger over den kritiske grænse dør sygdommen ud. Det er ikke nødvendigt, at vaccinere alle for at hindre epidemier (enkelte tilfælde kan aldrig undgås men fører ikke til epidemier). Fænomenet kaldes *flok-immunitet*, fordi modtagelige beskyttes da smitten ‘fortyndes’ af de mange immuniserede i ‘flokken.’

3.4 Aldersforskydning

Massevaccinationer reducerer forekomsten af sygdommen i befolkningen, men med mindre forekomst vil en modtagelig i gennemsnit leve længere før vedkommende smittes. Gennemsnits-alderen af syge vokser altså mens det totale antal syge falder. Det er derfor uklart, hvordan vaccinationer vil påvirke sygdomshyppigheden hos voksne. Som vi så i afsnit 3.2 forøges hyppigheden af komplikationer med alderen af den syge, så det er afgørende at vide om sygdomshyppigheden reduceres blandt voksne. Vi skal nu videreudvikle epidemi-modellen så den kan belyse dette spørgsmål.

Læseren bør på dette sted bruge et par sekunder til at bemærke, at her ser vi et eksempel på et spørgsmål, som kun kan besvares ved matematiske modeller: af oplagte etiske grunde kan man jo ikke forsøge sig frem!

Alderen er vigtig, så vi inddeler den modtagelige befolkningen i aldersklasser S_1, S_2, \dots, S_n og tilsvarende for I og R , hvor S_i betegner antallet af modtagelige, som er mellem $i - 1$ og i år gamle. Vi går ud fra, at alle fødes på årets første dag (Dette er en god antagelse, hvis året starter første skoledag efter sommerferien, idet kontakter i børnehaver og skoler spiller en væsentlig rolle). Endvidere forestiller vi os, at alle lever nøjagtigt n år og dør på årets sidste dag T , samt at befolkningen er i ligevægt sådan at alle årgange er lige store. På den sidste dag rykker alle en klasse op, undtaget individer i n 'te klasse som dør, mens nye fødes i S_1 -klassen.

Den første dag i året ændrer aldersfordelingen sig derfor på følgende måde:

$$\begin{array}{lll} S_1(0) & = & N/n & I_1(0) & = & 0 & R_1(0) & = & 0 \\ S_2(0) & = & S_1(T) & I_2(0) & = & I_1(T) & R_2(0) & = & R_1(T) \\ \vdots & & & \vdots & & & \vdots & & \\ S_n(0) & = & S_{n-1}(T) & I_n(0) & = & I_{n-1}(T) & R_{n-1}(0) & = & R_1(T) \end{array} \quad (11)$$

Resten af året kan man ikke flytte mellem aldersklasser, men smittespredningen flytter individer efter skemaet $S \rightarrow I \rightarrow R$ efter model (3–4)

$$\begin{array}{ll} S'_i(t) & = & -FS_i(t) \\ I'_i(t) & = & FS_i(t) - bI_i(t) \\ R'_i(t) & = & bI_i(t), \end{array} \quad (12)$$

hvor $F = \frac{c}{N}(I_1(t) + \dots + I_n(t))$.

Man kan nu regne frem ved hjælp af model (12) ind til $t = T$, hvorefter alle aldersklasser oprykkes efter reglerne i (11) og processen gentages.

3.5 Opgaver

Opgave 1. Tegn et kasse diagram, der viser bevægelsen gennem systemet?

Opgave 2. Hvilke antagelser blev der gjort da modellem blev opstillet? Forklar betydningen af F ?

Opgave 3. Gør rede for at antallet af individer i befolkningen $N(t)$ er konstant i model (9) og har størrelsen $N_0 = N(0) = S(0) + I(0) + R(0)$.

Opgave 4. Find en betingelse for, at sygdommen ikke spredes i befolkningen i model (9). Betingelsen vil have form af en *tærskelværdi* \mathcal{R}_0 .

Opgave 5. Tabel 2 giver nogle typiske værdier af \mathcal{R}_0 . Hvilke sygdomme vil være nemmest at udrydde ved massevaccination? Hvor stor en del af befolkningen skal vaccineres for at udrydde sygdommen?

Man kan ikke finde en formel for løsningen til model (11–12), men det er nemt at opstille en computer-simulering af modellen. De næste spørgsmål forudsætter at man sådan en computermodel til rådighed. I de følgende spørgsmål samler interessen sig om, hvordan det går med sygdommen på lang sigt, så I bør lade modellen gennemløbe mange år før I ser på dens resultater.

Opgave 6. *Gennemsnitsalder.* Hvad er gennemsnitsalderen af de syge når $n = 75$ (år) $b = 52/\text{år}$ (svarende til en sygdomsperiode på 1 uge) og $\mathcal{R}_0 = 5, 10$?

Opgave 7. Der indføres nu et vaccinationsprogram, sådan at brøkdelen p af børnene vaccineres ved fødslen (eller mere præcist så snart de materielle antistoffer forsvinder, se opgave 10). Hvordan skal computer modellen ændres for at beskrive denne situation?

Opgave 8. Hvor mange bliver syge i den farlige alder 20-40 år, når dækningsgralla den af vaccinationen er $p = 0\%, 10\%, \dots, 90\%$ og $\mathcal{R}_0 = 5$? Sammenlign jeres resultater med den dækningsgrad, der er opnået i Danmark, se slutningen af afsnit 3.2.

Opgave 9. Hvad bliver svaret hvis $\mathcal{R}_0 = 2$ eller 10 ?

Opgave 10. Da sygdommene jo er alvorligst for voksne, kunne man vente med at vaccinere til 12 årsalderen. Hvordan ville modellen se ud hvis man vaccinerer brøkdelen q af børnene ved indgangen til det 12te år. Hvordan ville det påvirke resultaterne i opgave 6 og 7?

Opgave 11. I Danmark tilbydes to vaccinationer. Ud over 15 månedersvaccinationen, der i praksis kan beskrives som en vaccination ved fødslen, vaccineres børn i 12 årsalderen. Hvordan skal modellen ændres, hvis der vaccineres i begge aldersgrupper? Hvordan påvirker det resultaterne i opgave 6 og 7?

Børn, der er født af immune mødre, er beskyttet mod infektion i en periode på 3–15 måneder, men efter denne første periode med materielle antistoffer bliver børnene modtagelige og indgår i den almindelige infektionscyklus.

Opgave 12. Hvordan skal modellen ændres hvis vi ønsker at tage materielle antistoffer i betragtning? Antag at de materielle antistoffer forsvinder med en rate på $1/15$ måneder, svarende til at materielle antistoffer i gennemsnit holder i ca 15 måneder. Hvordan påvirker det resultaterne?

Referencer

- [1] R. M. Anderson. Directly transmitted viral and bacterial infections in man. In R. M. Anderson, editor, *The Population Biology of Infectious Diseases*, pages 1–37. Chapman and Hall, London, 1982.
- [2] R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford Univ. Press, Oxford, 1991.
- [3] V. Andreasen. *Modeller for infektionsepidemiologi*. IMFUFA, RUC, 1993.
- [4] Aa. Andresen, A. Tuxen, and K. Frost-Larsen, editors. *Lademandes Lægeleksikon*. Lademandes Forlag, København, 1982.
- [5] A. S. Benenson, editor. *Control of Communicable Diseases in Man*. Amer. Publ. Health Ass., Washington, DC, 13th edition, 1980.
- [6] P. Bjerregaard, K. M. Pedersen, F. Kamper-Jørgensen, C. Koch, F. K. Pedersen, A. L. Wagner, and H. Zoffmann. Vaccinationer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. I. Lægelige og epidemiologiske aspekter. *Ugeskr. Læger*, 147:3013–3017, 1985.
- [7] F. L. Black. Measles. In *Encyclopedia of Human Biology*, volume 4, pages 939–948. Academic Press, New York, San Fransisco, London, 1991.
- [8] T. Fenchel. *Ecology — Potentials and Limitations*. Ecology Institute, Oldendorph/Luhe, Germany, 1987.
- [9] P. E. M. Fine. John Brownlee and the measurement of infectiousness: a historical study of infectious diseases. *J. Roy. Stat. Soc.*, A142:347–362, 1979.
- [10] J. B. Hertz, T. B. Sørensen, and L. Vejerslev. Morbillidødsfald i Danmark 1958–1969. *Ugeskr. læger*, 138:589–593, 1976.
- [11] O. Horwitz, K. Grünfeld, B. Lysgaard-Hansen, and K. Kjeldsen. The epidemiology and natural history of measles in Denmark. *Amer. J. Epidemiol.*, 100:136–149, 1974.
- [12] Indenrigsministeriet. Bekendtgørelse af 11.2.1986 om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v, 1986.
- [13] H. C. Johansen. *Et samfunds organisation i opbrud 1700–1870. Danmarks Socialhistorie Bind IV*. Gyldendal, København, 1979.
- [14] I. Lind. Gonoré 1988–1989. *Epinyt (Statens Seruminstitut)*, 10:1, 1990.
- [15] M. Melbye and R. J. Biggar. Interactions between persons at risk for AIDS and the general population in Denmark. *Amer. J. Epidemiol.*, 135:593–602, 1992.
- [16] A.-M. Plesner. Tilslutning til MFR-vaccinationsprogrammet 1991. *Epinyt (Statens Seruminstitut)*, 25:1, 1992.
- [17] A.-M. Plesner and T. Rønne. Rubellavaccinations kampagne. *Epinyt (Statens Seruminstitut)*, 13:1, 1992.
- [18] T. Rønne, K. Kaaber, and I. Petersen. Kendskab og holdninger samt tilslutning de første to år til de nye vaccinationer mod mæslinger, fåresyge og røde hunde. *Ugeskr. læger*, 151:2418–2422, 1989.

- [19] J. M. Sundet, P. Magnus, I. L. Kvalem, J. K. Grønnesby, and L. S. Bakkesteig. Number of sexual partners and use of condoms in the heterosexual population of Norway — relevance to HIV-infection. *Health Policy*, 13:159–167, 1989.
- [20] Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer vedrørende gratis vaccination mod visse sygdomme m.v, 17.12.86, 1986.
- [21] H. Trier and M. A. Andersen. Vaccinationsreaktioner 1989. *Epinyt (Statens Seruminstitut)*, 23:1, 1990.
- [22] H. Zoffmann, S. Gustavsen, and S. Samuelson. MFR-vaccination. *Månedsskr. prakt. lægegern.*, 65:77–90, 1987.
- [23] H. Zoffmann and C. Koch. Nyere overvejelser vedrørende mæslingevaccination i Danmark. *Ugeskr. læger*, 144:137–141, 1982.