

# Epidemier og epidemimodeller

Studieretningsprojekt i matematik A og biologi A (+ evt. historie A).

## Indledning

Projektet omhandler epidemiske sygdomme, de biologiske og sundhedsmæssige aspekter i dette og hvordan matematik kan bruges til at opstille en model for udvikling af en epidemi.

De biologiske aspekter vil særligt være smitsomme sygdomme, det menneskelige immunsystem, samt teori om og eksempler på epidemiers forløb.

De matematiske aspekter er særligt epidemimodellen SIR i forskellige varianter.

Desuden kan inddrages analyse af statistiske data fra faktiske epidemier, sammenligning af data med modeller, overvejelser af sammenhæng data/model og muligheder for forbedring af model.

Eventuelt kan faget historie også inddrages, hvor fokus er på de historiske rammer for epidemiers udvikling, hvilke samfundsmæssige faktorer påvirkede epidemiens forløb og hvilke konsekvenser epidemien efterfølgende havde på de berørte samfund/mennesker/områder.

## Faglige forudsætninger, matematik:

Kendskab til modellering generelt – erfaring med at opstille og analysere matematiske modeller. Hvis analyse af statistisk data skal inddrages, skal eleven have kendskab til dette. I fald at differentialligninger inddrages kan det være en fordel, at eleven har et forhåndskendskab til disse.

## Faglige mål, matematik:

Eleverne skal udvide deres kritiske forståelse af matematiske modeller. Herunder at kunne opstille modeller på korrekt matematisk måde, at kunne anvende modeller i løsningen af konkrete problemstillinger, samt at kunne forholde sig kritisk til modellernes begrænsninger.

Eleverne skal få en grundlæggende forståelse for, hvordan SIR-modellen beskriver et epidemiforløb. Hertil er det muligt at komme med en gennemgang af differensligninger og deres sammenhæng med SIR-modellen. Herudover kommer desuden muligheden for, at eleverne kan udvise matematisk forståelse og kritik af datamateriale og af de modeller der indgår.

## Faglige forudsætninger, biologi:

Kendskab til generelle aspekter af sygdomsbiologi – herunder det menneskelige immunforsvar, resistens, bakterier og virus.

## Faglige mål, biologi:

Eleverne skal udvide deres forståelse af sygdomme fra individniveau til populationsniveau. Eleverne skal lære at anvende matematisk modellering i biologisk sammenhæng. Eleverne skal erhverve detaljeret viden om en specifik smitsom sygdom.

Eleverne kan gå mere i dybden med immunforsvaret og sygdomsfremkaldende mikroorganismer, end hvad der er gennemgået i undervisningen.

## Introduktion til SIR-modellen

Der laves nogle grundantagelser:

- Antallet  $N$  af individer i befolkningsgruppen er konstant. Altså er der ingen nyfødte eller immigranter, ligesom at døde stadig tælles med.
- Der er tale om en homogen interaktion mellem individerne, dvs. at alle med lige stor sandsynlighed kan støde ind i hinanden.
- Dem der har haft sygdommen, men som er blevet raske, bliver immune og kan altså ikke blive syge igen.

Befolkningsgruppen inddeles i tre disjunkte grupper til tiden  $t$ :

- $S_t$ : Antallet af raske individer, der er modtagelige for sygdommen (susceptible)
- $I_t$ : Antallet af smittede individer (infective)
- $R_t$ : Antallet af individer, der er immune, fordi de har haft sygdommen (removed)

Bemærk, at dem der er døde af sygdommen tælles med i  $R_t$ .

Da populationstørrelsen  $N$  er konstant gælder der for alle  $t$ , at  $N = S_t + I_t + R_t$

En sygdom kan derfor siges at bevæge sig mellem de tre grupper på følgende måde:



Følgende tre differensligninger kan opstilles for at illustrere dynamikken mellem de tre grupper:  $S_{t+1} = S_t - \alpha S_t I_t$

$$I_{t+1} = I_t + \alpha S_t I_t - \gamma I_t$$

$$R_{t+1} = R_t + \gamma I_t$$

Her kaldes koefficienten  $\alpha$  for transmissionskoefficienten; idet den siger os noget om sandsynligheden for at et individ i den modtagelige gruppe bliver smittet ved mødet med en allerede inficeret person.

$\gamma$  er den såkaldte "removal rate"; idet denne koefficient påvirker antallet af inficerede individer, der kureres af sygdommen eller dør indenfor et tidsinterval.  $\gamma$  kan derfor også beskrives som  $\gamma = 1/T$ , hvor  $T$  er smitteperioden.

Tilvæksten over et tidsinterval for de forskellige kategorier kan opskrives som:

$$\Delta S = -\alpha S_t I_t$$

$$\Delta I = \alpha S_t I_t - \gamma I_t = (\alpha S_t - \gamma) I_t = \alpha I_t (S_t - \rho)$$

$$\Delta R = \gamma I_t$$

Her er  $\rho = \gamma/\alpha$  den såkaldte "relative removal rate", som er et vigtigt begreb, idet det kan opfattes som en slags tærskel, hvornår epidemien topper.

Der gælder nemlig, at hvis  $\Delta I > 0$ , så opstår der en epidemi, idet tallet af inficerede vil vokse. Hvis der derimod gælder, at  $\Delta I \leq 0$  for alle  $t$ , så er der ikke fare for

epidemiudbrud. Idet transmissionskoefficienten  $\alpha > 0$ , får vi nemlig fra ovenstående ligning  $\Delta I_t = \alpha I_t (S_t - \rho)$ , at der gælder:

Hvis  $S_t > \rho$ , så er  $\Delta I_t > 0$ ,

hvis  $S_t = \rho$ , så er  $\Delta I_t = 0$ ,

og hvis  $S_t < \rho$ , så er  $\Delta I_t < 0$ .

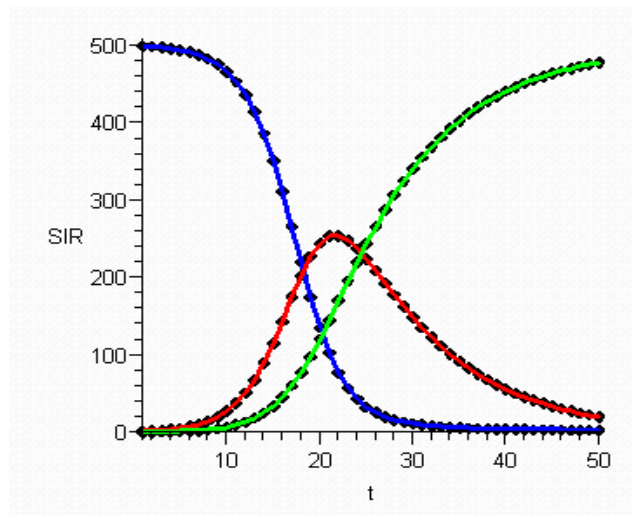
$\rho$  kan således estimeres ved aflæsning på graferne for S og I (se graf for SIR-modellen). Når epidemien topper går  $\Delta I_t$  nemlig fra at være positiv til at være negativ. Toppunktet for kurven for  $I_t$  har toppunkt når  $\Delta I_t = 0$ , og for dette t kan man aflæse værdien  $S_t = \rho$ . Denne værdi siger os noget om, hvor voldsom epidemien vil være.

$\rho$  kan også aflæses ud fra SI-fasediagrammet (se graf nederst på siden), idet toppunktet for grafen er  $(\rho, I_{\max})$ , hvor  $I_{\max}$  er det maximale antal inficerede under epidemien.

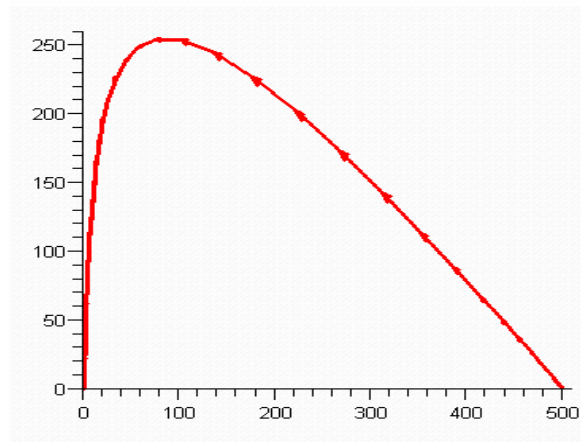
Videre kan  $\alpha$  estimeres ud fra  $\gamma$  og  $\rho$  ved at udregne  $\alpha = \gamma/\rho$ .

### Graf for SIR-modellen:

S= Blå, I= Rød, R= Grøn



### SI-fasediagram:



Hvis vi igen betragter  $\Delta I_t = \alpha S_t I_t - \gamma I_t = \gamma I_t (\alpha / \gamma S_t - 1)$ , så er en anden vigtig størrelse  $R_0 = \alpha / \gamma S_t = (\alpha S_t) / \gamma$ , som kaldes "basic reproduction number".

Af højre side af lighedstegnet ses det, at  $R_0$  fortæller os, hvor mange personer en inficeret person når at smitte i løbet af smitteperioden.

Det er ret oplagt, at det giver god mening, at  $R_0 = 1$  er en tærskel, idet der gælder, at hvis  $R_0 > 1$ , så er  $\Delta I_t > 0$  og en epidemi vil forekomme, mens  $R_0 < 1$  vil medføre at  $\Delta I_t < 0$ . Dette har den betydning, at hvis sundhedsmæssige tiltag kan sørge for, at antallet af modtagelige personer er mindre end den relative removal rate, dvs.  $S_0 < \rho = \gamma / \alpha$ , så vil dette forhindre epidemien at bryde ud.

Et uventet resultat af SIR-modellen er, at det som regel vil gælde, at grænseværdien for  $S_t$  ikke vil gå mod 0 for  $t \rightarrow \infty$ . Der altså modtagelige personer, som aldrig vil blive smittet.

### Variationer og modifikationer af modellen

Her nævnes nogle af mulighederne for, hvordan man kan justere på SIR-modellen for at tilpasse den forskellige sygdommes forløb.

- SI-model: De inficerede kan ikke blive friske igen (AIDS).
- SIS-model: Hvis en inficeret person bliver frisk, så er vedkommende igen modtagelig for sygdommen. Det er altså ikke muligt at blive immun (eksempelvis syfilis eller lus).
- sir-model: I stedet for at betragte faktiske tal kan det ofte være belejligt at se på procentdele af befolkningen. Her er  $s = S/N$ ,  $i = I/N$  og  $r = R/N$ .
- SIRS model. Her forsvinder immuniteten med årene, og en person risikerer derfor at blive syg igen senere i sit liv.

Desuden kan man tage hensyn til nogle af de antagelser, som blev nævnt i starten. Eksempelvis kunne man inkludere en parameter for fødsler/dødsfald i modellen.

En anvendelse af sir-modellen kan sikre, at der aldrig vil være mere en vis procentdel af befolkningen, som bliver inficerede.

Hvis vi antager, at  $i_0$  er andelen af inficerede til tiden  $t=0$ , og at vi ikke ønsker, at andelen skal blive større, så skal man sørge for at  $\Delta i_t < 0$ . I sir-modellen er  $\Delta i_t = \beta s_t i_t - \gamma i_t = (\beta s_t - \gamma) i_t = \beta (s_t - \gamma / \beta) i_t$ . Her kaldes koefficienten  $\beta$  for "kontakt raten".

Da  $i_t$  og  $\beta$  begge antager værdier mellem 0 og 1, så er kravet altså, at  $s_0 < \gamma / \beta = 1/\sigma$ , hvor  $\sigma$  kaldes kontakttallet.

Man kan derfor konkludere, at hvis man sørger for at  $1-1/\sigma$  del af befolkningen er immune, så er der ifølge sir-modellen ikke risiko for en epidemi.

### Problematiske aspekter

Foruden de antagelser, der blev formuleret i starten, så tager SIR-modellen heller ikke højde for faktorer som

- Hvilken aldersgruppe individerne tilhører
- Hvilket køn individerne er
- Hvilket socialt lag individerne tilhører
- Individernes helbredsmæssige status

## Muligheder for variation i projektet:

### Biologi:

- Eleverne kan arbejde med forskellige smitsomme sygdomme.
- Data fra epidemiforløb kan varieres.
- Eleverne kan stilles forskellige teoretiske sygdomme, som de skal modellere eller selv vælge en sygdom de vil beskæftige sig med.
- Eleverne kan præsenteres for sygdomme med forskellige karakteristika, som de skal modellere, f.eks. en sygdom med/uden resistensudvikling.

### Matematik:

- Der er mulighed for at benytte forskellige modifikationer af SIR-modellen til at beskrive forskellige slags sygdomme.
- Det er også muligt at benytte sig af helt andre modeller, hvis det er muligt at finde nogle.
- Desuden findes forskellige måder at anvende computerprogrammer til at simulere sygdomsforløbene.

## Muligt udkast til projekt

1. Der ønskes en kort gennemgang af det menneskelige immunforsvar. Kom i den forbindelse ind på smitsomme sygdomme fremkaldt af mikroorganismer og den biologiske baggrund for udvikling af resistens overfor smitsomme sygdomme.
2. På baggrund af dette ønskes en gennemgang og diskussion af den matematiske model SIR for epidemier med smitsomme sygdomme. Inddrag i den forbindelse det vedlagte talmateriale for (xx sygdom).
3. Diskuter hvad man på samfundsplan kan gøre for at forhindre og begrænse udbrud af smitsomme sygdomme og hvordan matematiske modeller som SIR kan bruges i den forbindelse.

## Et andet muligt udkast

1. Der ønskes en redegørelse for den matematiske model SIR for smitsomme sygdomme. Inddrag i den forbindelse relevante biologiske aspekter.
2. Lav på baggrund af ovenstående simuleringer af epidemiforløb over tid af sygdomme med forskellige biologiske egenskaber.
3. Kommenter og diskuter de fremkomne epidemiforløb ud fra de matematiske og biologiske forudsætninger. Inddrag eventuelt muligheder for udvidelse og ændring af SIR modellen til at simulere forskellige typer sygdom.

## Litteratur

”Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi” af Viggo Andreasen, IMFUFA, RUC. 2004. PDF-udgave:

<http://www.emu.dk/gym/fag/ma/undervisningsforloeb/paradigmatiske/not/n215-1.pdf>

(Meget fin og lettilgængelig introduktion til emnet)

”Mathematical Models in Biology” af Elizabeth Allman og John Rhodes, Cambridge University Press 2004. (specielt kapitel 7 er interessant mhp. epidemimodellering.)

Velskrevne danske noter af Jesper Michael Møller om matematikken i epidemimodeller (kapitel 4), samt forelæsningslides:

<http://www.math.ku.dk/~moller/e04/bio/notes/bionotes.pdf>

[www.math.ku.dk/~moller/e00/mathbio/lektion10/lektion10.pdf](http://www.math.ku.dk/~moller/e00/mathbio/lektion10/lektion10.pdf)

”Modelsnak – differentialligningsmodeller” af Blomhøj, M. og Frisdahl, K., FAG, 1985 (et kapitel om epidemimodeller)

”Some discrete-time SI, SIR and SIS epidemic models” fra tidsskriftet Math. Biosci. 124:83-105 fra 1994, af L. J. S. Allen. PDF-udgave:

<http://www.eletrica.ufsj.edu.br/~nepomuceno/references/epidemiology/all94.pdf>

(Eksempel på en ret avanceret artikel om de forskellige epidemimodeller, som sammenligner de diskrete modeller (differensligninger) med de kontinuerte modeller (differentialligninger))

”Noter om differensligninger” af Anders Thorup. PDF-udgave:

<http://www.math.ku.dk/noter/2dd.pdf>

(Noter brug til faget 2DD på Københavns Universitet, hvis differensligninger inddrages i projektet er disse noter glimrende. Eleverne bør evt. have lidt støtte i dechifreringsnotationen af universitetsmatematisk notationen.)

## **Links:**

Tjekket 7.4.07.

Bemærk at det ikke er svært at finde data for forskellige epidemier på nettet. Dette kan eleven med rimelighed selv gøre.

## **Generelle links:**

Statens Serum Institut: [www.ssi.dk](http://www.ssi.dk)

Center for Disease Control: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)

## **Links om epidemier og epidemimodeller**

Om narkotikarelaterede smitsomme sygdomme:

<http://ar2004.emcdda.europa.eu/da/page073-da.html>

Elevdel af undervisningsforløb:

[www.emu.dk/gym/fag/ma/undervisningsforloeb/mat-bio/epidemi-e.doc](http://www.emu.dk/gym/fag/ma/undervisningsforloeb/mat-bio/epidemi-e.doc)

Tilsvarende lærerdel:

[www.emu.dk/gym/fag/ma/undervisningsforloeb/mat-bio/epidemi-l.doc](http://www.emu.dk/gym/fag/ma/undervisningsforloeb/mat-bio/epidemi-l.doc)

Interaktiv simulering af SIR-modellen:

<http://math.colgate.edu/~wweckesser/solver/DiseaseSIR.shtml>

Generelt, omhandlende bla. SIR:

[www.math.aau.dk/students/ProjMat1Suma206.pdf](http://www.math.aau.dk/students/ProjMat1Suma206.pdf)

[www.math.uu.se/research/pub/Britton2.pdf](http://www.math.uu.se/research/pub/Britton2.pdf) (på svensk)

Modeller i excel (kun den nederste del af siden er relevant):

<http://www.sprogcenter->

[it.dk/2003/kursus/supMateriale/suppregn/eksmod/eksmod.html](http://www.sprogcenter-it.dk/2003/kursus/supMateriale/suppregn/eksmod/eksmod.html)

To Wikipedia-links:

<http://en.wikipedia.org/wiki/Epidemiology>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical\\_modelling\\_in\\_epidemiology](http://en.wikipedia.org/wiki/Mathematical_modelling_in_epidemiology)

To projekter, skrevet af studerende på 4. semester på RUC, som begge benytter SIR-modellen:

<http://mmf.ruc.dk/Gymnasiebesoeg/influenzaepidemier.htm>

<http://milne.ruc.dk/ImfufaTekster/pdf/410.pdf>

En artikel om matematisk modellering generelt set, hvor epidemimodeller også kort nævnes:

[www.matilde.mathematics.dk/arkiv/M19/niels\\_keiding.pdf](http://www.matilde.mathematics.dk/arkiv/M19/niels_keiding.pdf)