

## Projekt 7.22. Modellering af influenzalignende epidemier med SIR-modellen

### Indhold

0. Indledning.....	2
1. Forudsætninger .....	2
2. Opbygning af SIR modellen .....	4
2.1 Den diskrete model .....	5
2.2 Den kontinuerte model .....	6
3. Grafisk repræsentation af SIR-modellen .....	8
4. Hvornår opstår en epidemi – Tærskelværdisætningen og reproduktionsraten (smittetrykket) $\mathfrak{R}_0$ .....	9
4.1 En fortolkning af tallet $\mathfrak{R}_0$ .....	10
4.2 ”Den røde og den grønne kurve”.....	11
4.3 Grafisk bestemmelse af forventet maksimum og af $\mathfrak{R}_0$ .....	12
5. Epidemiers forløb – hvad fortæller differentilligningerne .....	13
5.1 Faseplot .....	13
5.2 Et analytisk udtryk for sammenhængen mellem antal smittede og antal modtagelige .....	14
5.3 Epidemikurven – sætningen om epidemiers forløb.....	16
$S_\infty$ : Antallet af ikke-smittede, når epidemien dør ud .....	16
$I^*$ : Det maksimale antal smittede .....	17
6. Inddragelse af empiri: SIR-modellen og data .....	18
6.1 Fitning til et konstrueret datasæt.....	18
6.2 Fitning til et autentisk datasæt: En influenza-epidemi .....	20
6.3 Fitning til et autentisk datasæt: CoVid-19-pandemien .....	23
7. Karantæne, vaccination og immunitet .....	24
7.1 Vaccination .....	24
7.2 Karantæne .....	24
7.3 Flokimmunitet .....	25
8. Litteratur og samarbejde med andre fag .....	26

**Bemærk:** Gennem projektet er der trukket på en række materialer, som alle er nævnt i litteraturlisten. Nogle af disse kan du finde i mappen med **materialer**, som du kan hente [her](#).

## 0. Indledning

Gennem hele menneskehedens historie er vi blevet ramt af epidemier. Nogle er relativt milde, som forkølelse og influenza - selvom der årligt dør ca. 1500 i Danmark af influenza, opfatter vi det ikke som samfundsmæssige katastrofer. Andre har været ekstremt ødelæggende som *den sorte død*, der første gang ramte Europa i 1347-50, og som estimeres at have slået mellem en tredjedel og halvdelen af Europas befolkning ihjel. Eller *den spanske syge*, der var en aggressiv influenza, som ramte en stor del af verden i de sidste år af 1. verdenskrig og i årene efter, og som estimeres at have slået mellem 50 og 100 millioner ihjel – langt flere, end der døde i hele 1. verdenskrig.

Går vi tilbage i historien finder vi beretninger om sådanne store epidemier i alle oldtidens riger, der har efterladt sig skriftlige kilder. Det indgår fx i Egyptens 10 plager. Pesten der ramte det belejrede Athen i kampen mod Sparta omkring 400 fvt. var afgørende for udfaldet af krigen. Den såkaldte "Justinianske pest", der ramte især det østromerske rige, vurderes af historikere at have været den faktor, der svækkede riget i en sådan grad, at man opgav bestræbelserne på at samle det romerske rige igen. Udryddelsen af de oprindelige indianske folk og nationer i Nord- og Mellemamerika i perioden 1500-1700 havde et omfang som uden sammenligning er den værste masseudryddelse i historien: efter 200 år var befolkningstallet reduceret fra estimeret 25 mio til 2 mio – en reduktion til under 10% af det oprindelige tal. Dette skete i en kombination af folkedrab og store epidemier med kopper og andet, som der ingen immunitet var overfor på de amerikanske kontinenter.

Og i moderne tid, med store befolkningskoncentrationer er der både en række klassiske epidemiske sygdomme, der hver år slår mange ihjel, som malaria, tuberkulose og mæslinger, og der dukker fra tid til anden helt nye typer op, som måske er overført fra dyr eller kan være opstået som mutationer af kendte sygdomme, som HIV/AIDS, der anslås at have slået 30 millioner ihjel, SARS, Ebola, CoVid-19 osv.

Vi vil i dette projekt hovedsageligt beskæftige os med influenzaepidemier. Disse er rimeligt velbeskrevne med en omfattende erfaring. CoVid-19 modelleres over hele verden grundlæggende med samme metoder som ved influenza. Men der er stadig stor usikkerhed om de centrale parametre. Længere henne i pandemien, efter sommeren 2020 når analyserne af dynamikken i denne pandemi sikkert vil konvergere, vil vi udvide projektet ved direkte at inddrage data herfra. Sidst i projektet har vi lagt data fra den igangværende pandemi ind, og man kan så selv "lege" med disse.

I sidste afsnit om litteratur kan du finde forslag til materialer, der kunne inddrages i et samarbejde med andre fag.

## 1. Forudsætninger

Epidemiske sygdomme er meget forskellige i udbredelse og smitemønstre, og kan derfor ikke behandles med de samme matematiske modeller. For nogle smitsomme sygdomme er overførslen af sygdommen fra et individ til et andet meget kompliceret. Vi betragter i det følgende kun epidemier, **hvor smitten udbredes fra menneske til menneske ved en eller anden form for kontakt**

### Øvelse 1

- Find via nettet eller dine lærebøger ud af, hvad *malaria* er, og hvordan smitten overføres.
- Find via nettet eller dine lærebøger ud af, hvad *tyfus* er, og hvordan smitten overføres.
- Find via nettet eller dine lærebøger ud af, hvad *kolera* er, og hvordan smitten overføres.
- Vurder om de tre sygdomme lever op til, at smitten udbredes fra menneske til menneske ved en eller anden form for kontakt

For både virus- og bakterieinfektioner gælder, at smitte kan ske med forholdsvis få organismer: Får de etableret sig et sted i kroppen sker der på meget kort tid en mangedobling af antallet af sygdomsorganismer. Sygdomsforløbet, der vil resultere i, at smittekim på et tidspunkt udskilles til omgivelserne, er derfor uafhængigt af, om man ved smitetidspunktet selv har fået mange eller relativt få sygdomsorganismer i sig. Det er derfor, man i beskrivelsen af en epidemisk *udvikling*, kun har fokus på *antallet* af smittede, ikke på hvor hårdt den enkelte patient blev angrebet.

For den enkelte person, der angribes, er forløbet i grove træk:

1. En periode, hvor sygdomsorganismen formerer sig i kroppen, frem til at man kan begynde at smitte andre. Dette kaldes *latensperioden*. Den kan i individuelle tilfælde være svær at bestemme, da ikke alle viser symptomer
2. *Inkubationstiden*, som omfatter latensperioden, og som er den tid, der går fra man bliver smittet, til man begynder at udvise symptomer
3. En *smitteperiode*, hvor antallet af sygdomsorganismer har nået et omfang, hvor de begynder at bryde ud, og hvor man *smitter andre*, hvis det ikke hindres ved karantæne eller andet.
4. Kroppen kæmper naturligvis imod, og på et tidspunkt sker der enten det, at kroppen giver op og personen dør, eller kroppen får udviklet sit immunforsvar, så man nedkæmper sygdommen: Man bliver *immun*. (Men immunitet er for mange sygdomme tidsbegrænset)

I nedenstående tabel er angivet varigheden af perioderne for nogle børnesygdomme og influenza.

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	
Tabellen er lånt fra: Viggo Andreassen, <i>Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi</i>				

Nogle enkelte epidemier udvikler sig dramatisk til pandemier – epidemier, der breder sig globalt. Andre udvikler sig lokalt og har måske også en lav smitterisiko. Selv om der er tale om en pandemi, og man rejser meget på tværs af landegrænser, så giver det normalt god mening at studere epidemien lokalt i en afgrænset del af befolkningen, da man trods alt er i kontakt med den lokale befolkning i en helt anden skala, end man fx er med folk i Latinamerika. I det følgende vil vi med ordet *population* angive den del af befolkningen, hvor vi undersøger en smittes udbredelse. Det kan være en skole, en virksomhed, en bydel, et større byområde eller et helt land.

Vi vil i det følgende lægge nogle yderligere forudsætninger ned over modelleringen:

- Alle i populationen mingler rundt og interagerer med alle andre på nogenlunde samme måde,
- Alle i populationen har samme sandsynlighed for at møde en smittet
- Alle i populationen har samme sandsynlighed for selv at blive smittet, ved sådan et møde
- Alle smittede har samme sandsynlighed for at blive rask, og ingen, der er blevet rask, bliver syg igen

Der er ingen epidemier, der lever op til forudsætninger, der er formuleret så rigoristiske. Så hvorfor opstille dem? Fordi vi må starte et sted. Sådan opbygges matematiske modeller.

## Øvelse 2

Antag i det følgende, at populationen er: a) Alle elever i en bestemt klasse. b) Alle elever på en bestemt årgang, c) alle elever på en bestemt skole.

Diskuter om de 4 kriterier er opfyldt i tilfældene a), b), c) .

En forholdsvis simpel model opdeler populationen i

- De endnu ikke smittede, men modtagelige (engelsk: **S**usceptible)
- De smittede (engelsk: **I**nfected)
- De der er døde, eller som er erklæret raske (engelsk: **R**ecovered)

Den model, der bygges op ud fra dette kaldes – som det fremgår: **SIR-modellen**

Da epidemien udvikler sig over relativ kort tid, vil vi her se bort fra nyfødte og fra de, der dør en naturlig død af andre årsager, og antage, at *antallet i populationen er konstant*, idet vi under epidemiens forløb hele tiden tæller antal, der dør af epidemien, med i populationen.

**Øvelse 3**

Findes der epidemier, hvor smitten overføres ved kontakt, hvor denne antagelse om at se bort fra nyfødte ikke giver nogen mening?

Lykkes det at udforme en matematisk model ud fra de 4 forudsætninger, så må man bagefter diskutere, hvilke konsekvenser det vil have at skruer på nogle af disse forudsætninger. Somme tider giver det mening at:

- Opdele på aldersgrupper og modeller disse hver for sig. Det er grundlæggende samme model, men antal i populationen, omfanget af smittespredning og andet er anderledes.
- Opdele på regioner. Det er igen grundlæggende samme model, men antal i populationen, omfanget af smittespredning og andet er anderledes.
- Justere og udvide modellen under hensyn til vaccination, til karantæne (selvvalgt eller påbudt).
- Justere og udvide modellen ved at indføre en fjerde kategori, "de eksponerede" (engelsk: **E**xposed), som endnu ikke viser symptomer, der gør at de skal over i gruppen "infected"

I de sidste afsnit vil vi vende tilbage til disse modifikationer

**Øvelse 4**

Søg information fra jeres biologilærer, biologibøger eller fra nettet for at svare på følgende:

- Hvad er *influenza* for en sygdom, og hvad er karakteristisk form en *influenzaepidemi*, specielt: hvordan smitter influenza?
- Diskuter, om de 4 forudsætninger ovenfor er rimelige, når vi vil opstille en model for en influenza-epidemi

**2. Opbygning af SIR modellen**

(Dette og følgende afsnit er især inspireret af (1) og (2))

I analysen af en influenzaepidemi opdeles befolkningen som omtalt i tre grupper:

$S(t)$  er de modtagelige, men ikke smittede i populationen til tiden  $t$  (*The Susceptible*)

$I(t)$  er de smittede til tiden  $t$  (*The Infected*). Opstilles modellen i Maple så anvend  $J(t)$  i stedet for  $I(t)$ , da Maple har reserveret  $I$  til den imaginære enhed.

$R(t)$  er de immune / døde, de der er fjernet fra ligningerne til tiden  $t$  (*The Removed*)

Den samlede population kaldes  $N$ , og til ethvert tidspunkt er

$$N = S(t) + I(t) + R(t), \text{ hvor } t \text{ angiver tiden målt i fx dage}$$

$N$  er en konstant.

Der smittes ved kontakt mellem en rask (ikke-immun) og en syg.

Antallet af mulige kontakter mellem raske og syge til tiden  $t$  er:

$$S(t) \cdot I(t)$$

Men ikke alle mødes og ikke alle møder medfører smitte. Parameteren  $a$ , som kan være af størrelsesorden  $a = 0.00013$ , angiver *sandsynligheden for at en rask møder en syg og bliver smittet i løbet af en dag*. I denne beskrivelse ligger faktisk, at  $a$  ikke kan være konstant over et helt sygdomsforløb – men i stort set alle forløb er antal smittebærere på et givet tidspunkt beskedent i forhold til hele populationen. Så vi antager  $a$  er en konstant!

Nogle smittede fjernes ved at de bliver immune eller de dør. Parameteren  $b$ , som kan være af størrelsesorden  $b = 0.03$ , angiver *sandsynligheden for at en smittet fjernes i løbet af en dag*.

**Definition**

$a$  der angiver *sandsynligheden for at en rask møder en syg og bliver smittet i løbet af en dag*, kaldes i litteraturen for *transmissionsparameteren*. Den fortæller noget om "flowet" ind i sygdommen.

$b$  der angiver *sandsynligheden for at en smittet fjernes i løbet af en dag*, kaldes i litteraturen for *removal-rate*. Den fortæller noget om "flowet" ud af sygdommen

Når vi anvender  $t$  som variabel, tænker vi på modellen som kontinuert. Det er den naturligvis ikke, da antal er hele individer.

Men dels udvikler disse store epidemier sig, så det har mindre betydning om man kun må tale om de naturlige tal, 3467, 3468, 3469 ... døde, eller udregner et estimat på 3467,4. Og vi kan jo umiddelbart se på typiske parameterverdier, at et tal som  $a \cdot S(t) \cdot I(t)$  næppe er et helt tal.

Og dels giver den kontinuerte model os mulighed for at inddrage kendskabet til differentialligninger.

Men lad os starte med:

## 2.1 Den diskrete model

Den diskrete model, hvor vi angiver tids-step med  $1, 2, 3, \dots, n, n+1, \dots$  er følgende ligningssystem:

$$\begin{aligned} S(n+1) &= S(n) - a \cdot S(n) \cdot I(n) \\ I(n+1) &= I(n) + a \cdot S(n) \cdot I(n) - b \cdot I(n) \\ R(n+1) &= R(n) + b \cdot I(n) \end{aligned} \quad (1)$$

### Øvelse 5

Argumenter ud fra definitionerne på  $a$  og  $b$  for de tre ligninger.

Har vi givne startværdier til tiden 0, og har vi givne parameterverdier, kan vi skridt for skridt regne os frem til tilstanden ved tidspunktet  $n$ . Et grundlæggende problem er naturligvis, at vi normalt ikke kender parameterverdierne. Vores hovedinteresse i at få opstillet en model er lige præcis at undersøge betydningen af parameterverdierne. Vi ønsker at nå frem til at kunne gennemføre *scenarier* for forskellige værdier af  $a$  og  $b$ , og så sammenligne disse med de empiriske data, vi har fra epidemien, efterhånden som den udvikler sig.

### Øvelse 6 – Første overvejelser vedrørende størrelsen af $a$

Det er klart fra definitionen, at  $a$  er positiv. Er der også en øvre grænse for  $a$ ? For at begrunde et svar, så betragt først et bestemt antal på fx. 100 modtagelige, dvs.  $S(0) = 100$ . Lad os antage 1 smittet person kommer ind i kredsen af de 100, dvs.  $I(0) = 1$ .

a) Antag  $a = 0.1$ . Anvend (1) til at bestemme  $S(1)$ .

b) Antag  $a = 1$ . Anvend (1) til at bestemme  $S(1)$ . Giv en fortolkning af dette.

Lad os nu i stedet antage, at 5 smittede personer kommer ind i kredsen af de 100, dvs.  $I(0) = 5$ .

c) Antag  $a = 1$ . Anvend (1) til at bestemme  $S(1)$ . Hvorfor giver dette ingen mening?

Lad os antage  $I_0$  smittede personer kommer ind i kredsen af de 100, dvs.  $I(0) = I_0$ .

d) Antag  $a = 0.1$ . Anvend (1) til at bestemme  $S(1)$ . Hvad er den størst mulige værdi af  $I_0$ , hvor dette giver mening

Hvad så med  $b$ ?  $b$  er defineret som andelen af smittede, der bliver rask indenfor det næste døgn, eller udtryk med sandsynligheder: *sandsynligheden for at en tilfældig smittet bliver rask inden for det næste døgn*. Det er klart fra definitionen, at  $b$  er positiv. Men kan vi udtale os om størrelsen? Det kan vi faktisk:

**Øvelse 7 – Første overvejelser vedrørende  $b$** 

a) Antag, at den periode, hvor en sygdomsramt kan sprede smitten, er 10 dage. Betragt vi antallet af smittede på et bestemt tidspunkt, så vil denne gruppe rumme nogle der lige er blevet smittet, nogle der blev det for 7 dage siden, nogle der kun har én dag tilbage som smittet... Men alle "bevæger sig igennem" denne tidslinje, og kommer ud som ikke-smittet. Vi vælger en tilfældig af de smittede – hvad er sandsynligheden for, at vedkommende inden for et døgn går over i gruppen af helbredte / immune / døde?

b) Antag, at smitteperioden er  $p$  dage. Hvad er sandsynligheden for, at en tilfældig valgt smittet dagen efter går over i gruppen af helbredte / immune / døde?

c) Antag vi kan give et godt estimat for smitteperiodens længde,  $d$ . Argumenter i dette tilfælde for, at  $b = \frac{1}{d}$ , eller

hvad der er det samme: smitteperioden  $d = \frac{1}{b}$ .

Bemærk: Nedenfor udregnes værdien af  $b$  vha. integralregning.

Vi vil nu gerne inddrage differentialregningen i en vurdering af, hvornår der faktisk udbryder en epidemi. Derfor "oversætter" vi den diskrete model til en kontinuert model, hvor  $n$  erstattes af tidspunktet  $t$ , og hvor det tidsstep vi går frem ændres fra 1 til et variabelt stykke, vi betegner  $\Delta t$ . Dette tidsstep kan være døgn, men det kan også være timer, minutter osv.

**2.2 Den kontinuerte model**

Vi husker, at antallet af mulige kontakter mellem raske og syge til tiden  $t$  er:  $S(t) \cdot I(t)$ .

Og parametrene  $a$  og  $b$  angiver sandsynligheder for at noget sker i løbet af ét døgn, som er vores tidsenhed.

Antallet af nye smittede i løbet af ét døgn er:  $a \cdot S(t) \cdot I(t)$

Antallet af nye smittede i løbet af perioden  $\Delta t$  er:  $a \cdot S(t) \cdot I(t) \cdot \Delta t$ ,

hvor  $\Delta t$  måles i enheden "døgn" (dvs. 1 time er  $\frac{1}{24}$ ).

Den diskrete model (1) bliver nu justeret ved at inddrage tidsskridtet  $\Delta t$ :

$$\begin{aligned} S(t + \Delta t) &= S(t) - a \cdot S(t) \cdot I(t) \cdot \Delta t \\ I(t + \Delta t) &= I(t) + a \cdot S(t) \cdot I(t) \cdot \Delta t - b \cdot I(t) \cdot \Delta t \\ R(t + \Delta t) &= R(t) + b \cdot I(t) \cdot \Delta t \end{aligned} \quad (2)$$

**Øvelse 8**

Vis, at ligningssystemet (2) kan omskrives til:

$$\begin{aligned} \frac{S(t + \Delta t) - S(t)}{\Delta t} &= -a \cdot S(t) \cdot I(t) \\ \frac{I(t + \Delta t) - I(t)}{\Delta t} &= a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) \\ \frac{R(t + \Delta t) - R(t)}{\Delta t} &= b \cdot I(t) \end{aligned} \quad (3)$$

Dette ligningssystem er stadig diskret, blot nu med et tidsstep på  $\Delta t$ . Men lader vi tidssteppet blive meget lille vil disse ligninger for det diskrete tilfælde gå over i et system af koblede differentialligninger:

**SIR-modellen for en "idealiseret" version af en epidemi, der smitter ved kontakt**

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -a \cdot S(t) \cdot I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= b \cdot I(t) \end{aligned} \tag{4}$$

**Øvelse 9: Sammenhængen mellem  $b$  og smitteperioden beregnet med integralregning**

En person bliver smittet og flyttes således fra gruppen  $S$  til gruppen  $I$  af smittede. Hvad er det mest sandsynlige antal dage, eller det *gennemsnitlige* antal dage, vedkommende skal opholde sig i  $I$ ?

Afgangen pr tid fra  $I$  er bestemt af leddet  $-b \cdot I(t)$ . Dette ligner jo radioaktivt henfald. Så afgang pr tid vil følge en eksponentielt aftagende kurve med forskrift  $f(t) = c_0 \cdot e^{-bt}$ .

Lad os nu ræsonnere os frem ud fra ideerne i numerisk integration:

a) Antag vi har i alt 25 individer. 10 har opholdt sig 1 minut i et rum, 8 har opholdt sig 3 minutter der, 5 har opholdt sig 6 minutter i rummet og 2 har opholdt sig 10 minutter i rummet. Hvad er den gennemsnitlige opholdstid? (Du skal få 3,36 minutter)

b) Vi oversætter til symbolsk sprog:

$f(t_1)$  har opholdt sig  $t_1$  sekunder,  $f(t_2)$  har opholdt sig  $t_2$  sekunder, ...,  $f(t_n)$  har opholdt sig  $t_n$  sekunder i rummet. Argumenter for, at den gennemsnitlige opholdstid er:

$$\frac{f(t_1) \cdot t_1 + f(t_2) \cdot t_2 + \dots + f(t_n) \cdot t_n}{f(t_1) + f(t_2) + \dots + f(t_n)}$$

Lader vi antallet gå mod uendelig, så er den gennemsnitlige opholdstid:  $\frac{\int_a^b f(t) \cdot t dt}{\int_a^b f(t) dt}$ , hvor  $a$  og  $b$  er nedre og øvre

grænse for de mulige opholdstider.

c) Indsæt nu funktionen  $f(t) = c_0 \cdot e^{-bt}$  i denne formel.

Individerne er forskellige, nogle slipper straks ud og bliver raske – eller dør straks! – andre opholder sig i rummet / længe. Vi sætter derfor  $a = 0$  og  $b = \infty$

d) Udfør beregningen. Foretages dette i hånden, så skal man kunne udføre partiel integration for at klare integralet i tælleren. Men man kan også anvende sit værktøj. Du skal få  $\frac{1}{b}$ .

Konklusion: Den gennemsnitlige opholdstid i gruppen  $I$  er lig med  $\frac{1}{b}$ . Dvs en person, der er smittet, er i gennemsnit i gruppen  $I$  i  $\frac{1}{b}$  dage.



### 3. Grafisk repræsentation af SIR-modellen

Lad os først undersøge det grafiske forløb af de tre funktioner, givet bestemte startværdier og bestemte parameter-værdier.

Vi tager udgangspunkt i følgende parameter-værdier:  $a = 0.00013$  og  $b = 0.03$   
og følgende startværdier:  $S(0) = 500$ ,  $I(0) = 2$ ,  $R(0) = 0$

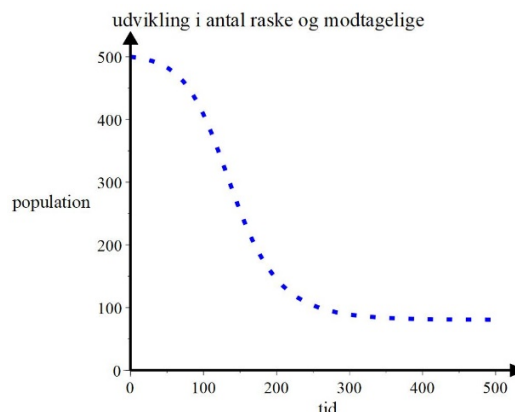
#### Øvelse 10

Forklar med dine egne ord, hvad startværdierne betyder. Hvorfor sættes  $R(0) = 0$ ? Hvorfor sætter vi ikke også  $I(0) = 0$ ?

Du skal nu indtaste differentiaalligningsmodellen (4) i dit værktøjs-program, med de givne startværdier og parameter-værdier.

Vi ønsker i første omgang tidsseriegrafer, hvor vi går en graf som denne for  $S(t)$

*Bemærk: Grafer og andet er fremstillet Maple. Det kan også gøres i andre programmer. I mappen med materialer ligger et råt Maple-arbejdsark til brug for lærerne.*



I Maple kan indtastningen se således ud, hvor kommandoen, der giver en tidsseriegraf er  $scene = [t, S(t)]$ :

```
display( DEplot( [ [ d/dt S(t) = -0.00013 · S(t) · J(t), d/dt J(t) = 0.00013 · S(t) · J(t) - 0.03 · J(t),
d/dt R(t) = 0.03 · J(t) ], [ S(t), J(t), R(t) ], t = 0 .. 500, S = 0 .. 500, J = 0 .. 500, [ [ S(0) = 500, J(0)
= 2, R(0) = 0 ] ], scene = [ t, S(t) ], linecolor = blue, linestyle = dot, thickness = 8, size = [ 1000,
800 ], axesfont = [ arial, 25 ], title = "udvikling i antal raske og modtagelige", titlefont = [ arial,
30 ], labels = [ "tid", "population" ], arrow( <0, 0>, <540, 0>, difference, color = black, width
= [ 0.005, relative ], head_width = [ 20 ], head_length = [ 20 ] ), arrow( <0, 0>, <0, 540>,
difference, color = black, width = [ 0.005, relative ], head_width = [ 20 ], head_length = [ 20 ] ) )
```

(Kommandoen med "arrow" drejer sig udelukkende om at sætte pile på akserne, hvad Maple ikke gør automatisk)  
**(Bemærk:** I materialemappen ligger et maple-arbejdsark, hvor dette og det følgende findes i aktive versioner. Det er et "råt", uredigeret ark, og henvender sig til lærere og vejledere)

#### Øvelse 11

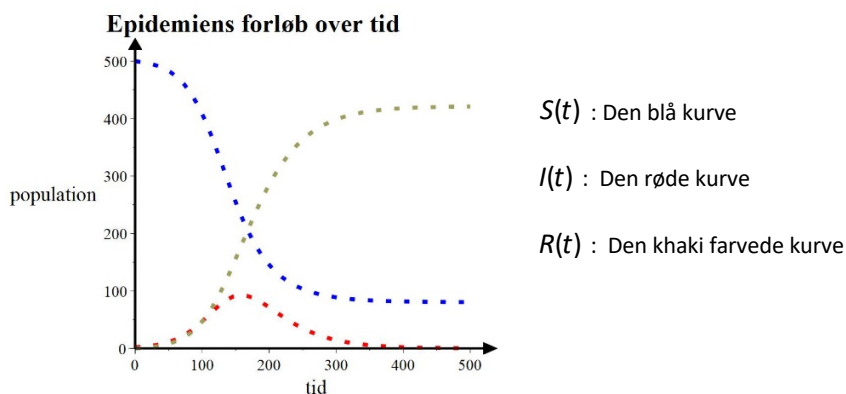
Det ser af grafen ud til, at op imod 100 aldrig bliver smittet. Umiddelbart ville man måske tro, at med de forudsætninger, vi har lagt ind, ville alle til sidst være smittet. Kan du give en intuitiv forklaring på, at epidemien ikke nødvendigvis forløber, så alle bliver smittede? (Her er der ikke inddraget karantæne, så alle mingler rundt).

Du kan evt. hente hjælp ved at se på den næste graf)



Frembring nu tilsvarende grafer for  $I(t)$  og  $R(t)$ , og tegn dem i samme koordinatsystem. Du skal få noget der ligner dette: (I Maple laves blot 3 "kopier" af ovenstående, som samles med display)

Giver det grafiske forløb et umiddelbart svar på øvelse 11?



#### 4. Hvornår opstår en epidemi – Tærskelværdisætningen og reproduktionsraten (smittetrykket) $\mathfrak{R}_0$

En epidemi udvikler sig, hvis  $I(t)$  vokser. Det kan afgøres ved at se på fortegnet for den afledede funktion:

$$\frac{dI(t)}{dt} = a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t)$$

Vi omskriver:

$$a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t) = (a \cdot S(t) - b) \cdot I(t)$$

Da  $I(t)$  aldrig er negativ, så er fortegnet for den afledede funktion lig med fortegnet for  $(a \cdot S(t) - b)$ :

$$I'(t) > 0 \Leftrightarrow a \cdot S(t) - b > 0 \Leftrightarrow S(t) > \frac{b}{a}$$

$$I'(t) = 0 \Leftrightarrow a \cdot S(t) - b = 0 \Leftrightarrow S(t) = \frac{b}{a}$$

$$I'(t) < 0 \Leftrightarrow a \cdot S(t) - b < 0 \Leftrightarrow S(t) < \frac{b}{a}$$

Den første konklusion vi opnår er følgende:

##### Sætning: Maksimum for antal smittede

Det maksimale antal smittede forekommer, når antallet af modtagelige  $S$  har værdien  $\frac{b}{a}$ .

Fra selve opstillingen af modellen har vi, at  $S(t)$  er aftagende.

Det betyder, at hvis  $S(0) < \frac{b}{a}$ , så er  $S(t) < \frac{b}{a}$  for alle  $t$ , og dermed at  $I(t)$  er aftagende, og der opstår ikke en epidemi.

Hvis derimod  $S(0) > \frac{b}{a}$ , vil  $I(t)$  starte som en voksende funktion, og der opstår en epidemi – men den kan godt klinge hurtigt af, det vender vi tilbage til.

##### Tærskelværdisætningen

I en SIR-model opstår der en epidemi netop når  $\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S(0)}{b} > 1$ .

Tallet  $\mathfrak{R}_0$  kaldes for *epidemiens reproduktionsrate* (populært kaldet *smittetryk*).

Tallet  $\mathfrak{R}_0$  er en såkaldt *tærskelværdi*: Det er den værdi der afgør, om sygdommen udvikler sig som en epidemi, eller dør ud.

#### 4.1 En fortolkning af tallet $\mathfrak{R}_0$

Under Coronakrisen i 2020 oplevede man, at ikke kun i den videnskabelige litteratur, men i mange populariseringer heraf indgik tallet  $\mathfrak{R}_0$  på en måde, så man forstod, at her var en nøgle til at forstå karakteren og farligheden af denne epidemi. For at forstå dette bedre omskriver vi:

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S(0)}{b} = (a \cdot S(0)) \cdot \frac{1}{b}$$

Vi husker fra starten af opstillingen af SIR-modellen, at der pr tidsenhed bliver flyttet

$$a \cdot S(t) \cdot I(t)$$

fra gruppen  $S$  af modtagelige til gruppen  $I$  af smittede.

Dette tal kan tolkes således:

*Hvert smittet individ (i gruppen  $I(t)$ ) giver anledning til at der pr tidsenhed flyttes  $a \cdot S(t)$  individer over i gruppen af smittede.*

Dvs. tallet  $(a \cdot S(0))$  er det antal nye individer, som smittes af én smittebærer i løbet af ét døgn ved sygdommens udbrud.

Faktoren  $\frac{1}{b}$  har vi undersøgt tidligere i øvelse 7, og der fundet, at  $\frac{1}{b} = \text{smitteperioden}$ .

Men det betyder samlet set:

##### Fortolkning af $\mathfrak{R}_0$

*Reproduktionsraten  $\mathfrak{R}_0$  angiver det samlede antal nye individer som én enkelt syg smitter i løbet sin egen smitteperiode. (Tallet kaldes også populært for *smittestrykket*)*

*Hvis  $\mathfrak{R}_0$  er større end 1 vokser sygdommen op til en epidemi.*

*Hvis  $\mathfrak{R}_0$  er lig med 1 er sygdomstilstanden stabil.*

*Hvis  $\mathfrak{R}_0$  er mindre end 1 vil epidemien efterhånden dø ud.*

Selv om en ny sygdom som HIV, Sars eller CoVid-19 starter med én inficeret, det individ, der i litteraturen kaldes for patient nr. 0, så vil man i praksis sjældent være i den ideelle situation, at man om en population ved præcis, hvor mange der er i grupperne  $S(0)$ ,  $I(0)$  og  $R(0)$ . En potentiel epidemi ligger ofte og "slumrer", hvor sygdomskimene langsomt spreder sig til relativt få, for så pludselig at bryde frem, så vi får øje på det. Starttidspunktet er derfor altid noget vi fastlægger, ikke et objektivt fastlagt tidspunkt.

Det betyder også, at en epidemis forløb kan analyseres ud fra et hvilket som helst tidspunkt, hvor man på dette tidspunkt estimerer  $\mathfrak{R}_0$ . Efter et første estimat til et tidspunkt 0, vil estimatet til tidspunktet  $t$  være:

$$(a \cdot S(t)) \cdot \frac{1}{b}$$

Og her sker der ikke alene et naturligt fald i antal modtagelige, men der træffes også en række forholdsregler, fx etablering af karantæner, hvilket trækker større eller mindre grupper ud af ligningen. Bestræbelserne i bekæmpelsen af en epidemi er altså at få tallet  $\mathfrak{R}_0$  ned under 1.

For influenzaepidemier ligger  $\mathfrak{R}_0$  mellem 1,5 og 2,0. (Kilde: (8a))

Den spanske syge i årene 1917-1920, der var en speciel influenza-epidemi, estimeres at have haft en  $\mathfrak{R}_0$ -værdi på ca 2. En af årsagerne til, at den fik så voldsomme konsekvenser var, at der stort set ingen immunitet var i befolkningen, fordi der i 30-40 år forud ikke havde været noget globale influenzaepidemier. (Kilde (8a))

CoVid-19 vurderes pr 1. april 2020 at have en  $\mathfrak{R}_0$ -værdi på mellem 2 og 3, og yderligere at have en usædvanlig lang smitteperiode på måske 3-4 uger. (Kilde: (9))

### Øvelse 12 – beregning af $\mathfrak{R}_0$

Antag vi har en population på 500 modtagelige. En epidemi er under udvikling andre steder og en person der kommer hjem viser sig at være smittet. Data fra udlandet tyder på, at konstanten  $a$  (sandsynligheden for at en modtagelig møder en smittet og selv bliver smittet) er 0,1%. Bliver man smittet tyder erfaringer fra udlandet på, at smitteperioden er 10 dage.

a) Argumenter for, at  $a = 0,001$  og  $b = 0,1$

b) Vis ud fra formelen for  $\mathfrak{R}_0$ , at  $\mathfrak{R}_0 = 5$

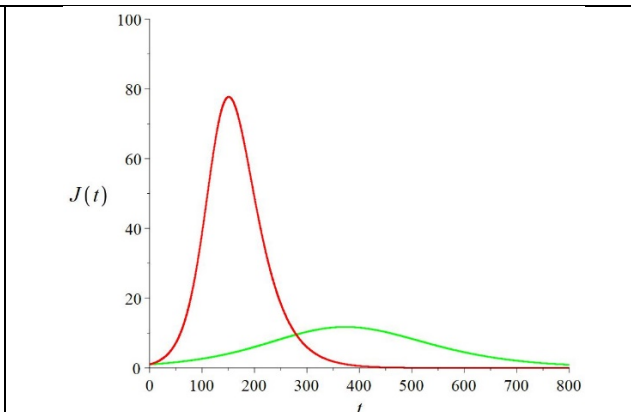
c) Vi har, at  $I(0) = 1$ . Beregn  $I(1)$  (hint: anvend ligningssystemet (1))

d) Du skal i c) have fået 1,4. Måske ville nogen forvente, at  $I(1) = 5$ . Forklar hvorfor det ikke 1,4 giver god mening.

e) Beregn  $I(2)$ . Det kunne se ud som om antal smittede stort set udvikler sig eksponentielt efter formelen  $(1,4)^n$ , hvor  $n$  er antal dage. Forklar hvorfor dette estimat kun gælder i starten af epidemien.

### 4.2 "Den røde og den grønne kurve".

Under coronakrisens mange pressemøder fik vi ofte fremvist to grafer, der skulle illustrere to scenarier for udviklingen i antal smittede: En grøn kurve med et forholdsvis fladt og langstrakt forløb, og en mere stejl rød kurve, der illustrerede en dramatisk udvikling i smitten, men til gengæld et kortere forløb. Man kunne måske umiddelbart være tilhænger af et forløb, der fulgte den røde kurve – for at få det overstået. Men problemet var, at sygehusvæsenet ville have meget svært ved at håndtere en epidemi, der førte til så mange smittede på samme tid. Derfor forstod vi, at bestræbelserne var via en række restriktioner at nedsætte  $\mathfrak{R}_0$ , som med et fint billede blev betegnet "smittetrykket": Det antal som den enkelte syge når at smitte i sit sygdomsforløb.



Som udgangspunkt for konstruktion af kurverne:  
Røde kurve:  $\mathfrak{R}_0 = 2.0$ , Grønne kurve:  $\mathfrak{R}_0 = 1.25$

Som anført ovenfor, så ændrer værdien af  $\mathfrak{R}_0$  sig i løbet af epidemien: Tallet beregnes ud fra dels det aktuelle tal for antal modtagelige, og ud fra den aktuelle sandsynlighed for et effektivt møde med en smittet, dvs. et møde der resulterer i at man selv bliver smittet.

I starten af april 2020. havde man ifølge Statens Serum Institut opnået at få  $\mathfrak{R}_0$  ned på 0,9. Som vi så ovenfor under tolkningen af  $\mathfrak{R}_0$ , så betyder det at epidemien går ind i en fase, hvor antal smittede falder og epidemien ser ud til at klinge af. Men det var opnået ved "kunstige midler" – karantæner, selvisolation, forbud mod større forsamlinger o.m.a. – og ikke ud fra epidemiens egen dynamik. Derfor kan man ikke på det tidspunkt tolke situation sådan, at epidemien var ved at klinge af.

Vi kan selv prøve at eksperimentere med parameterværdierne. Vi vil gerne introducere  $\mathfrak{R}_0$  i differentialligningerne, så vi omskriver lidt:

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S_0}{b} \Leftrightarrow a = \frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{S_0}$$

Indsæt i differentialligningen for antallet af smittede

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{S_0} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t)$$

Vi tegner kurverne ud fra epidemiens begyndelse, og sætter her  $S_0 = 500$ . Enheden kan være én person, eller fx 10000 personer.

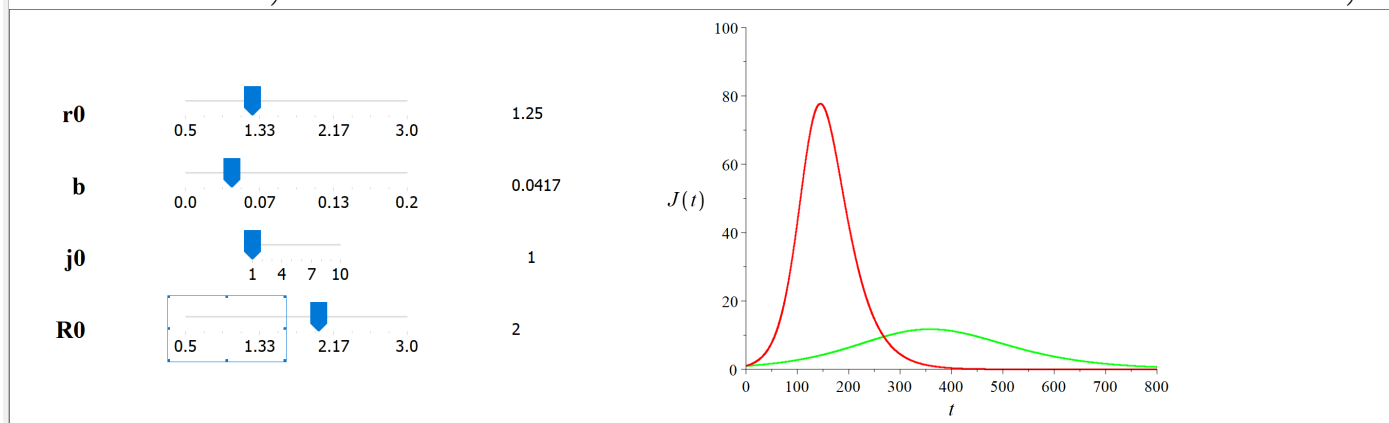
Vi vælger at holde dette tal fast:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{500} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t)$$

Læg nu denne differentiaalligning ind i dit værktøjsprogram og gennemfør en eksperimentel undersøgelse af parametrene betydning. I Maple kan de se sådan ud:

### Parametrene betydning for det grafiske forløb i Sir modellen:

```
Explore( display( DEplot( [ [ d/dt S(t) = - b*r0/500 * S(t) * J(t), d/dt J(t) = b*r0/500 * S(t) * J(t) - b * J(t), d/dt R(t) = b * J(t) ], [ S(t), J(t), R(t) ], t = 0 .. 800, S = 0 .. 500, J = 0 .. 100, [ [ S(0) = 500, J(0) = j0, R(0) = 0 ] ], linecolor = green, numpoints = 5000, scene = [ t, J(t) ] ), DEplot( [ [ d/dt S(t) = - b*R0/500 * S(t) * J(t), d/dt J(t) = b*R0/500 * S(t) * J(t) - b * J(t), d/dt R(t) = b * J(t) ], [ S(t), J(t), R(t) ], t = 0 .. 800, S = 0 .. 500, J = 0 .. 100, [ [ S(0) = 500, J(0) = j0, R(0) = 0 ] ], linecolor = red, numpoints = 5000, scene = [ t, J(t) ] ), axesfont = [ arial, 25 ] ), parameters = [ r0 = 0.5 .. 3.0, b = 0.0 .. 0.2, j0 = 1 .. 10, R0 = 0.5 .. 3.0 ], size = [ 1000, 800 ], placement = left )
```



Parameteren  $r0$  hører til den grønne, parameteren  $R0$  hører til den røde kurve. De aktuelle værdier fremgår af illustrationen.

Hvis vi omvendt kan få tegnet graferne eller en del af dem, så kan vi bestemme parameterværdierne.

### 4.3 Grafisk bestemmelse af forventet maksimum og af $\mathfrak{R}_0$

#### Øvelse 13

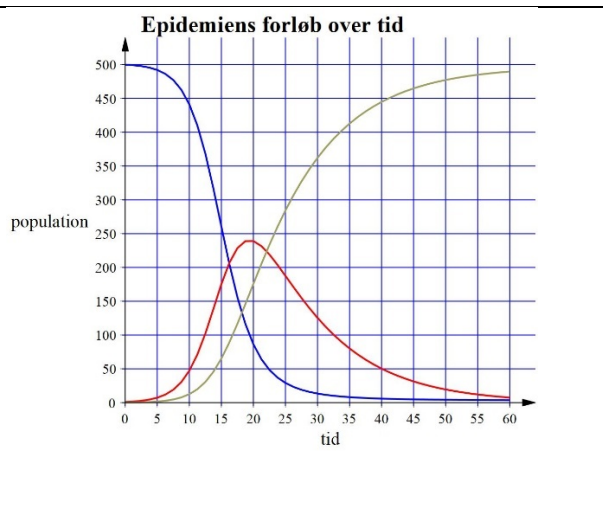
Vi fortsætter med eksemplet i øvelse 12, dvs.  $a = 0,001$  og  $b = 0,1$ , samt en startværdi for smittede på 1.

a) Fremstil et grafisk billede af de tre tilstandsvariable  $S$ ,  $I$  og  $R$  i samme koordinatsystem. Læg et grid i koordinatsystemet, så du bedre kan aflæse værdierne. Det skal se nogenlunde således ud:

b) Hvilke af de tilstandsvariable  $S$ ,  $I$  og  $R$  er knyttet til hvilke af de tre grafer?

c) Aflæs på grafen, hvornår antallet af smittede når sit maksimum, og bestem dette maksimum.

Et så stort antal smittede er udtryk for, at dette er en meget voldsom epidemi.



d) Anvend sætningen om det maksimale antal smittede fra afsnit 4 til at bestemme værdien  $\frac{b}{a}$ .

e) Anvend d) samt formlen for  $\mathfrak{R}_0$  til at bestemme dennes værdi. Du skal få samme værdi som i øvelse 12

En værdi for  $\mathcal{R}_0$  på 5 er voldsomt høj, men ikke urealistisk. For nogle sygdomme, ikke mindst børnesygdomme er tallet endda højere. Det kan derfor udvikle sig til en dramatisk epidemi, og for alvorlige sygdomme som mæslinger vil det føre til rigtig mange dødsfald. Derfor var det kæmpe-fremskridt da man fandt vacciner mod disse sygdomme. Tabellen nedenfor viser, hvordan tilstanden var før vaccinerne kom på banen. I lande som Danmark vaccineres stort set alle børn mod disse sygdomme, men i en række fattige lande er der stadig mange, der ikke vaccineres, og mæslinger er en af de store dræbere dér.

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

Tabellen er lånt fra: Viggo Andreasen, *Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi*

Øvelserne ovenfor viste flere ting:

- Kan vi ud fra erfaringer fra tidligere epidemier eller ud fra epidemiens udvikling i andre regioner konstruere os frem til tidsseriegrafernes mulige forløb, så kan vi give et estimat på det maksimale antal smittede.
- Graferne giver os samtidig mulighed for at give et estimat for tærskelværdien (reproduktionsraten)  $\mathcal{R}_0$ .
- Grafen for  $S(t)$  ser ud til *ikke* at konvergere mod 0, dvs. selv i en dramatisk epidemi, er der nogle modtagelige, der ikke smittes

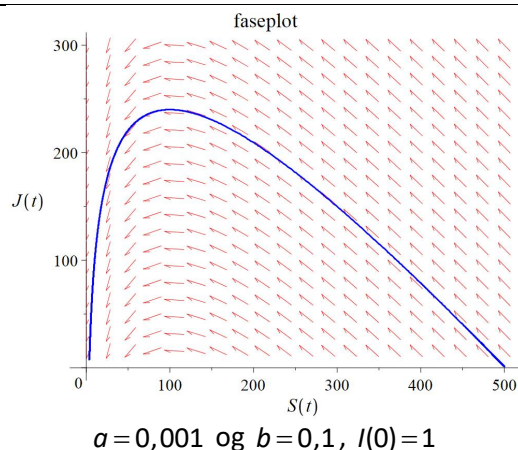
Vi kan desværre ikke løse SIR-ligningssystemet eksakt. Men i næste afsnit 5 nedenfor demonstrerer vi, hvorledes vi alligevel kan opnå præcise svar på nogle af disse spørgsmål.

## 5. Epidemiens forløb – hvad fortæller differentiallyingningerne

### 5.1 Faseplot

Først vil vi demonstrere en anden metode til at illustrere epidemiens udvikling, nemlig ved hjælp af et såkaldt **faseplot**: I tids-seriegraferne ser vi, hvordan de tre grafer tegnes op samtidig: Når vi "bevæger os" frem på kurven for  $S(t)$ , bevæger vi os *samtidig* på kurven for  $I(t)$ . Hver værdi af  $S(t)$  hører sammen med en bestemt værdi af  $I(t)$ . Men så kan vi jo betragte  $I(t)$  som en funktion af  $S(t)$ . Og det er dette der giver os faseplottet:

Pilene er *linjeelementer*. Læg mærke til de vandrette tangenter, hvor  $S(t) = 100$ : Her er der maksimum for  $I(t)$ , værdi ca 240. (Bemærk: Gennemløbet af kurven er fra højre mod venstre!)

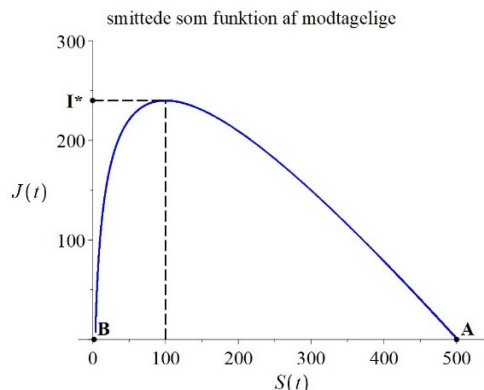


Lad os rense billedet, så vi kun ser den dynamiske blå kurve:

Dette er det grafiske billede af *antal smittede som funktion af antal modtagelige*. Vi vil udlede en forskrift for denne funktion. Men læg først mærke til, at vi på grafen har markeret grænserne for definitionsmængden,  $B$  og  $A$ . Vi har valgt den rækkefølge for at markere, at når kurven gennemløbes dynamisk, så er det fra  $A$  til  $B$ .

**Øvelse 14 – Sammenhæng mellem faseplot og tidsseriegraf**

- a) Hvad svarer punktet  $A$  til på tidsseriegrafen? Hvad er koordinaterne til punktet?
- b) Punktet  $B$  betegnes også  $S_\infty$ . Hvad kan være forklaringen på det? Og hvad svarer punktet til på tidsseriegrafen?



Punktet  $B$ , hvor grafen skærer 1. akser er ikke lig med 0. Denne observation er helt parallel med det, vi ”opdagede” ved den første tidsseriegraf, nemlig at *ikke alle modtagelige ender med at blive smittet*. Kan vi finde et analytisk udtryk for grafen ovenfor, kan vi undersøge dette helt præcist.

På grafen er endvidere markeret det maksimale antal smittede, og den værdi af den uafhængige variabel  $S(t)$ , hvor maksimum indtræffer. Også her gælder det, at kan vi finde et analytisk udtryk for grafen, kan vi også give et formelmæssigt udtryk for maksimum.

Vores arbejde med at finde et sådant analytisk udtryk går over en tilsyneladende omvej, men som i virkeligheden er en genvej. Vi vil opstille en differentiaalligning, der beskriver sammenhængen mellem  $I(t)$  og  $S(t)$ .

**5.2 Et analytisk udtryk for sammenhængen mellem antal smittede og antal modtagelige**

$I(t)$  kan betragtes som en sammensat funktion:

$$I(t) = I(S(t)) \quad (*)$$

**Øvelse 15**

Overvej selv dette! Betragt fx tidsseriegraferne, vælg et tilfældigt tidspunkt  $t$ , og redegør for, hvordan man bestemmer højresiden,  $I(t)$ , og dernæst for, hvordan man til den samme  $t$ -værdi bestemmer først  $S(t)$ , og dernæst  $I(S(t))$ .

Vi differentierer nu (\*):

$$\begin{aligned} (I(t))' &= (I(S(t)))' \\ I'(t) &= I'(S(t)) \cdot S'(t) \end{aligned}$$

$S(t)$  er den nye uafhængige variabel, som vi kan kalde for  $s$ . Vi har altså:

$$\begin{aligned} I'(t) &= I'(s) \cdot S'(t) \\ I'(s) &= \frac{I'(t)}{S'(t)} \end{aligned}$$



Tæller og nævner i dette udtryk er jo udtryk vi har fra SIR-modellen, og som vi nu kan indsætte:

$$I'(s) = \frac{a \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t)}{-a \cdot S(t) \cdot I(t)}$$

$$I'(s) = \frac{a \cdot S(t) \cdot I(t)}{-a \cdot S(t) \cdot I(t)} - \frac{b \cdot I(t)}{-a \cdot S(t) \cdot I(t)}$$

$$I'(s) = -1 + \frac{b}{a \cdot S(t)}$$

$$I'(s) = -1 + \frac{b}{a \cdot s}$$

$$I'(s) = -1 + \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{s}$$

Denne differentialligning er jo et stamfunktionsproblem, som vi kan løse

Lad os betegne  $I(0) = I_0$  og  $S(0) = S_0$ .

Vi får:

$$I(s) = \int \left( -1 + \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{s} \right) ds = -s + \frac{b}{a} \cdot \ln(s) + k \quad (**)$$

Indsættes heri værdierne til tiden 0 får vi:

$$I_0 = -S_0 + \frac{b}{a} \cdot \ln(S_0) + k$$

$$k = I_0 + S_0 - \frac{b}{a} \cdot \ln(S_0)$$

Indsættes i (\*\*) får vi:

$$I(s) = -s + \frac{b}{a} \cdot \ln(s) + I_0 + S_0 - \frac{b}{a} \cdot \ln(S_0)$$

### Øvelse 16 – Faseplottet som graf for en funktion

a) Vis, at det sidste udtryk kan omskrives til:

$$I(s) = -s + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{s}{S_0}\right) + I_0 + S_0$$

b) Indsæt værdierne fra øvelse 12:  $a = 0.001$ ,  $b = 0.1$  samt  $S(0) = 500$  og  $I(0) = 1$ , og vis, at:

$$I(s) = -s + 100 \cdot \ln\left(\frac{s}{500}\right) + 501$$

c) Bestem  $I(500)$ , og forklar dette resultat.

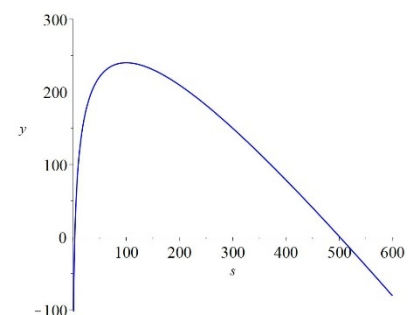
d) Tegn grafen i intervallet  $[0; 500]$ . Du skal få et resultat som dette:

e) Kommenter ligheder og forskelle mellem denne og faseplottet i øvelse 14.

f) Grafen har åbenlyst to skæringspunkter med 1. akse, dvs. funktionen  $I(s)$  har to nulpunkter. Vis, at de to nulpunkter er:

$$s = 3,45 \text{ og } s = 501,25$$

g) Forklar hvorfor vi i den oprindelige kontekst med faseplot må se bort fra  $s = 501,25$ . Og giv en fortolkning af det første nulpunkt  $s = 3,45$ . (Hint: I den oprindelige kontekst med faseplottet var det punkt, vi betegnede  $S_\infty$ ).





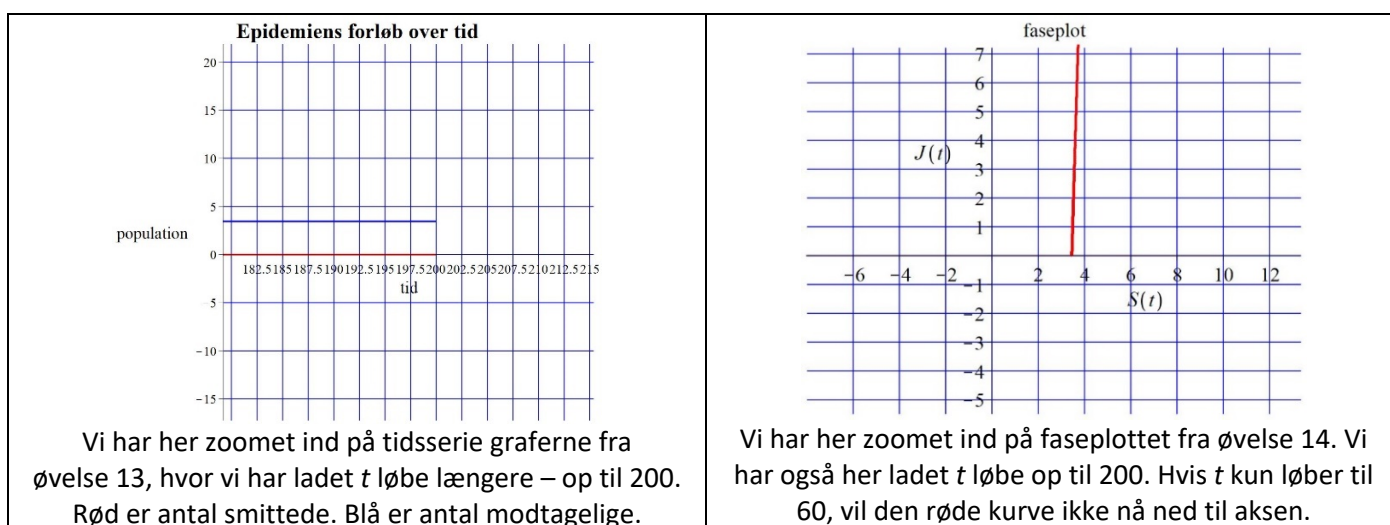
### 5.3 Epidemikurven – sætningen om epidemiens forløb

Vi har et par gange kommenteret det fænomen, at en epidemis forløb i et miljø, hvor den udvikler sig efter sin egen dynamik, uden at blive mødt af karantæne eller vaccination, tilsyneladende ikke ender med at alle modtagelige bliver smittet. Mens hovedparten af befolkningen efter at være smittet bliver enten raske – og immune – eller dør, så er der en lille gruppe af populationen, der forbliver ikke-smittede. Det har vi set illustreret både af tidsseriegraferne og af faseplottet.

På tidsseriegraferne er det spørgsmålet om, hvad der sker når  $t \rightarrow \infty$ .

På faseplottet, der gennemløbes fra højre mod venstre, er det spørgsmålet om det venstre endepunkt er 0 eller har en positiv værdi: Det er punktet B på grafen ovenfor af antal smittede som funktion af antal modtagelige.

Lad os prøve at zoome ind på de to grafer:



(Bemærk: Det er måske mærkeligt, at kurven i faseplottet afhænger af valget af  $t$ -intervallet. Det skyldes at denne kurve er bestemt ved en numerisk beregning skridt for skridt, skridtene er tidsskridt og vi fortsætter til intervallets ende. Derimod er grafen for  $I(s)$  blot grafen for en analytisk fastlagt funktion, så den beregnes og tegnes på samme måde som graferne for  $\ln(x)$ ,  $\cos(x)$  osv.).

De to grafer angiver naturligvis samme værdi, ca 3.5. I øvelse 16 i sidste afsnit bestemte vi værdien med en solve-kommando til  $s = 3,45$ .

#### $S_\infty$ : Antallet af ikke-smittede, når epidemien dør ud

Epidemien dør ud, når antallet af smittede er 0. Vi vender tilbage til forskriften for antal smittede som funktion af antal modtagelige:

$$I(s) = -s + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{s}{S_0}\right) + I_0 + S_0$$

Ligningen til at bestemme  $S_\infty$ , dvs. antallet af modtagelige, der på dette tidspunkt stadig ikke er blevet smittet er:

$$0 = -s_\infty + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{s_\infty}{S_0}\right) + I_0 + S_0, \text{ eller:}$$

$$s_\infty = \frac{b}{a} \cdot \ln(s_\infty) - \frac{b}{a} \cdot \ln(S_0) + I_0 + S_0 \quad (*)$$

Vi kan desværre ikke finde et formeludtryk for  $S_\infty$ . Ligninger, hvor en ukendt  $x$  indgår sammen med funktioner som  $\ln(x)$ ,  $\cos(x)$ ,  $\sin(x)$ ,  $e^x$ ... kaldes for *transcendente* ligninger, og kan kun løses numerisk.

Men ud fra konteksten ved vi, at  $S_\infty$  ikke kan være negativ.

Af ligningen (\*) kan vi også se, at  $S_\infty > 0$ , da  $\ln(0) = -\infty$ , eller skrevet mere korrekt:  $\ln(x) \rightarrow -\infty$  når  $x \rightarrow 0$ .

Men ud over det kan vi kun udtale os ud fra konkrete værdier. Vi giver nogle eksempler:

**Scenario 1:**  $\frac{b}{a} = 100, I_0 = 1, S_0 = 500$ . Dette var set-up'et i øvelse 16 og gav  $s_\infty = 3,45$

**Scenario 2:**  $\frac{b}{a} = 1000, I_0 = 1, S_0 = 10.000$ . Dette giver  $s_\infty = 0,0025$

**Scenario 3:**  $\frac{b}{a} = \frac{0.03}{0.00013}, I_0 = 1, S_0 = 500$ . Dette giver  $s_\infty = 82$ . Dette var set-up'et i øvelse 11

**Scenario 4:**  $\frac{b}{a} = 5000, I_0 = 1, S_0 = 10.000$ . Beregn selv  $S_\infty$

**Scenario 5:**  $\frac{b}{a} = 1000, I_0 = 1, S_0 = 100.000$ . Beregn selv  $S_\infty$

Vi ser altså, at antallet af ikke-smittede kan være "alle mulige" forskellige værdier. De beregnes hver gang ud fra (\*).

### $I^*$ : Det maksimale antal smittede

Graferne fortæller os, at antallet af smittede når et maksimum, hvorefter kurven flader ud. Men hvornår indtræffer dette, og hvad er værdien? Det bestemmer vi ud fra funktionsudtrykket:

$$I(s) = -s + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{s}{S_0}\right) + I_0 + S_0$$

Vi løser ligningen  $I'(s) = 0$ :

$$I'(s) = -1 + \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{s},$$

så  $I'(s) = 0 \Leftrightarrow -1 + \frac{b}{a} \cdot \frac{1}{s} = 0 \Leftrightarrow s = \frac{b}{a}$ , dvs.:

Der indtræffer et maksimum for antal smittede, når antal modtagelige er  $S^* = \frac{b}{a}$

Hvor stort er da antallet af smittede? Vi indsætter  $S^*$  i  $I(s)$ :

$$I^* = I(S^*) = -S^* + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{S^*}{S_0}\right) + I_0 + S_0 = -\frac{b}{a} + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{b}{a \cdot S_0}\right) + I_0 + S_0$$

Dette er det maksimale antal. Man er ofte mere interesseret i et relativt tal (et procenttal) dvs.: den maksimale andel. Dette tal kaldes for *prævalensen*, og betegnes  $P^*$ . Vi har her valgt, at betragte alle i populationen som modtagelige, dvs. der er hverken opbygget immunitet eller er foretaget vaccination på forhånd, hvilket betyder, at  $N = S_0$  (hvor tallene er så store, at vi ikke tager hensyn til  $I_0$ , der er af størrelsesorden 1). Så prævalensen er andel af befolkningen, dvs. andelen af  $S_0$ :

$$P^* = \frac{I^*}{S_0} = -\frac{b}{a \cdot S_0} + \frac{b}{a \cdot S_0} \cdot \ln\left(\frac{b}{a \cdot S_0}\right) + \frac{I_0}{S_0} + \frac{S_0}{S_0}$$

**Øvelse 17 – Det maksimale antal der er smittet på samme tid**

a) Inddrag nu tærskelværdien,  $\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S_0}{b}$  og vis, at ovenstående udtryk for prævalensen kan omskrives til:

$$P^* = 1 + \frac{I_0}{S_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} \cdot \ln(\mathfrak{R}_0)$$

b) Udregn maksimale antal,  $I^*$  og prævalensen,  $P^*$  for de 5 forskellige scenarier i forrige afsnit om  $S_\infty$

Vi har nu vist følgende:

**Sætning om en epidemis forløb, (hvis den får lov til frit at udfolde sig)**

Hvis  $\mathfrak{R}_0$  er større end 1 vokser sygdommen op til en epidemi. Antal smittede  $I(t)$  vil vokse op til et maksimum  $I^*$  / en maksimal andel (prævalensen)  $P^*$ , hvorefter antallet og andelen af smittede vil falde.

Maksimum indtræffer, når antal modtagelige er nået ned på  $S^* = \frac{b}{a} = \frac{S_0}{\mathfrak{R}_0}$ .

Maksimale antal smittede er  $I^* = -\frac{b}{a} + \frac{b}{a} \cdot \ln\left(\frac{b}{a \cdot S_0}\right) + I_0 + S_0$

Maksimal prævalens er:  $P^* = 1 + \frac{I_0}{S_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} \cdot \ln(\mathfrak{R}_0)$ , hvor  $\mathfrak{R}_0$  er smittetryk (reproduktionsraten).

Ved epidemiens afslutning, hvor  $I(t) \rightarrow 0$ , vil antallet  $s_\infty$  af modtagelige, men ikke smittede kunne bestemmes som løsning til:

$$s_\infty = \frac{b}{a} \cdot \ln(s_\infty) - \frac{b}{a} \cdot \ln(S_0) + I_0 + S_0$$

**6. Inddragelse af empiri: SIR-modellen og data**

Vi vil nu sammenligne SIR-modellen med empiriske data, for at få et estimat af parameterværdierne.

Vi vil først "øve" os på et "pænt", konstrueret datasæt. Lad os som start antage, at epidemien udvikler sig symmetrisk, dvs. antallet af døde og immune ( $R(t)$ ) vokser op, topper, og aftager efter samme mønster som den voksede op. Vi vender tilbage til kurverne bestemt af parameterværdierne:  $a = 0.0001$  og  $b = 0.01$ .

**6.1 Fitning til et konstrueret datasæt**

Når vi betragter kurven over døde og immune ovenfor, så er en oplagt kandidat, hvis grafiske forløb ligner dette, normalfordelingsfunktionens tæthedsfunktion:

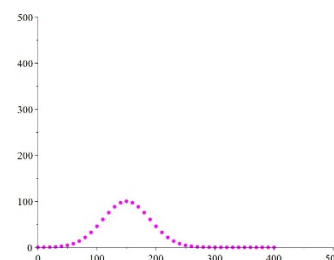
$$\phi(x) = A \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2},$$

hvor middelværdien  $\mu \approx 150$  og spredningen  $\sigma \approx 40$ . Vi sætter maks-værdien  $A = 100$ .

Vi konstruerer nu et datasæt ud fra grafen for  $\phi(x) = 100 \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x-150}{40}\right)^2}$  på fx 40 punkter fra  $x = 0$  til  $x = 400$ , og genererer et punktplot af dette.

(I Maple ser det således ud:

```
L := [seq([x, evalf(100 * e^(-0.5 * ((x-150)/40)^2))], x=0..400, 10)];
pointplot(L, view = [0..500, 0..500], symbol = solidcircle, symbolsize = 10, color = magenta, size = [1000, 800], axesfont = [arial, 25])
```



**Øvelse 17**

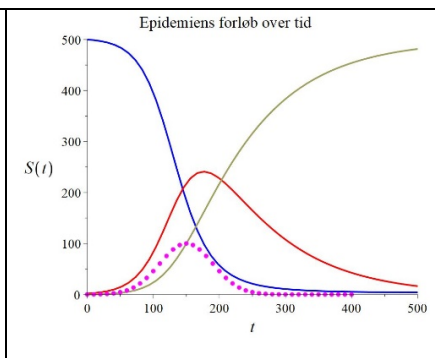
Konstruer i dit eget værktøjsprogram et sådant datasæt, der giver en graf som denne.

**Øvelse 18 - Eksperimentel undersøgelse af om modellen passer til et konstrueret datasæt**

a) Læg punktplottet ind i plottet af epidemiens forløb. Du skal få et grafisk billede som dette:

Punktplottet af datasættet ligner i sin form kurven over infected, men det er klart ikke tilfredsstillende.

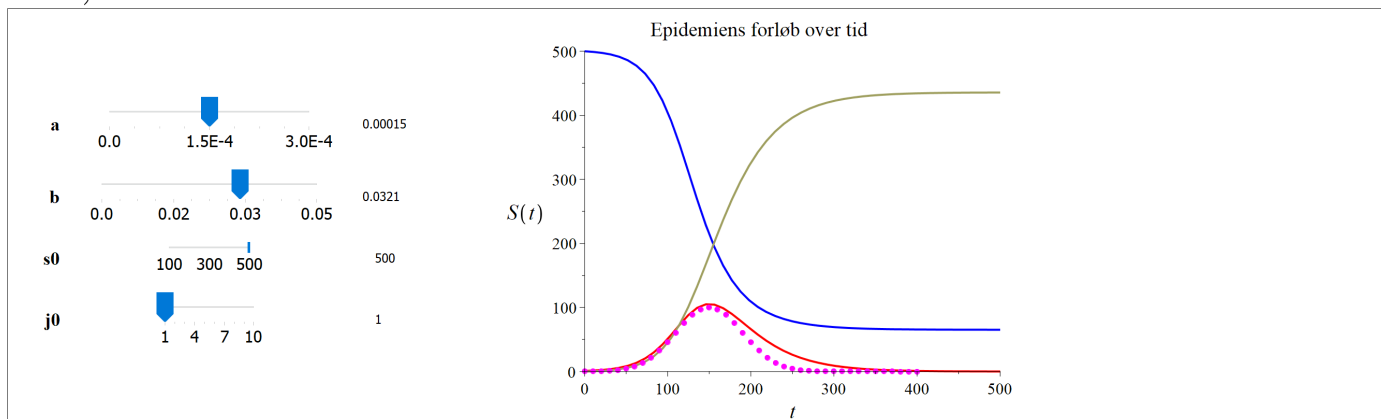
Når et empirisk datasæt er lagt ind er opgaven derfor, at skrue på de to parameterværdier, så det fitter bedst muligt.



b) Gennemfør en sådan eksperimentel undersøgelse i dit værktøjsprogram

I Maple kan det se således ud:

```
Explore( display( DEplot( [ [ d/dt S(t) = -a*S(t)*J(t), d/dt J(t) = a*S(t)*J(t) - b*J(t), d/dt R(t) = b*J(t) ], [S(t), J(t), R(t)], t = 0 ..500, S = 0 ..500, J = 0 ..500, [[S(0) = s0, J(0) = j0, R(0) = 0]], linecolor = blue, thickness = 4, scene = [t, S(t)] ), DEplot( [ [ d/dt S(t) = -a*S(t)*J(t), d/dt J(t) = a*S(t)*J(t) - b*J(t), d/dt R(t) = b*J(t) ], [S(t), J(t), R(t)], t = 0 ..500, S = 0 ..500, J = 0 ..500, [[S(0) = s0, J(0) = j0, R(0) = 0]], linecolor = red, thickness = 4, scene = [t, J(t)] ), DEplot( [ [ d/dt S(t) = -a*S(t)*J(t), d/dt J(t) = a*S(t)*J(t) - b*J(t), d/dt R(t) = b*J(t) ], [S(t), J(t), R(t)], t = 0 ..500, S = 0 ..500, J = 0 ..500, [[S(0) = s0, J(0) = j0, R(0) = 0]], linecolor = khaki, thickness = 4, scene = [t, R(t)] ), pointplot(L, view = [0 ..500, 0 ..500], symbol = solidcircle, symbolsize = 10, color = magenta, size = [1000, 800], axesfont = [arial, 25], size = [1000, 800], axesfont = [arial, 25], title = "Epidemiens forløb over tid", titlefont = [arial, 30] ), parameters = [a = 0.0 ..0.0003, b = 0.0 ..0.05, s0 = 100 ..500, j0 = 1 ..10], size = [1000, 800], placement = left )
```



Konklusion på undersøgelsen:

Det ser ud som om, at det mest sandsynlige er, at der var en startværdi på antal smittede på 5, og at værdien af  $a$  er 0,000124 og værdien af  $b$  er 0,0246.

Nu er det ikke et datasæt fra en epidemi, men et kunstigt datasæt. Derfor kan vi ikke forvente, at modellen kan fittes til disse dataværdier. Men princippet i en første undersøgelse af karakteren af epidemien er som dette.

**Øvelse 19 – konstruer et "skævt" datasæt**

De kurver vi tegner i SIR-modellen over antal smittede er altid lidt højre-skæve. Det kender vi fra flere statistiske modeller. Prøv selv at konstruere en binomialmodel, der er en smule højreskæv, og fx et maksimum på 100, træk et datasæt ud, som du lægger ind i dit værktøjsprogram, og gennemfør så samme eksperimentelle undersøgelse, hvor en SIR-model fittes bedst muligt til datasættet.

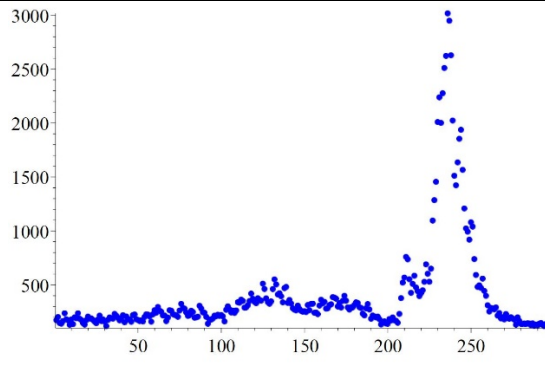
## 6.2 Fitning til et autentisk datasæt: En influenza-epidemi

Vi vil nu eksperimentelt undersøge, om vi kan give et estimat for de parametre i SIR-modellen, der fitter SIR-kurven over smittede bedst muligt til autentiske data fra en bestemt influenzaepidemi.

Datasættet er fra en influenzaepidemi i New York, sådan som den forløb over nogle måneder i 2008-9. (Kilde: (10)). Data er indhentet fra lægerne i et bestemt afgrænset område af byen. Indhentning af data er naturligvis den første usikkerhed, man må tage stilling til. Ikke alt indberettes. Det er en af de mange detaljer, som man må inddrage i en modellering, som fx foretages på forskningsinstitutioner og på Statens Seruminstitut.

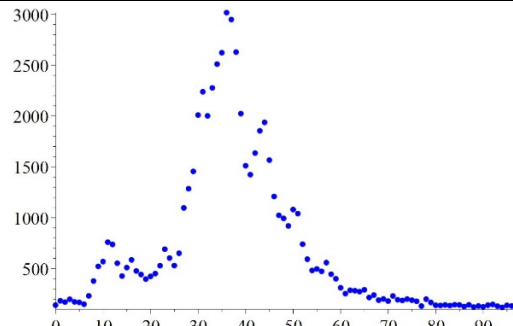
*Kilden til data* er angivet i den tilhørende mappe hvor data hentes. De er stillet til rådighed af lektor Viggo Andreasen og professor Lone Simonsen fra RUC. Vi vil her gå ud fra, at data repræsenterer de korrekte tal for influenza-smittede, jfr. kommentaren i *kilden til data*.

I det følgende skal du selv arbejde med, og gennemregne tingene og tegne graferne på dit værktøj.

<p>Datasættet består af daglige tal over antal nye smittede, opdelt på forskellige aldersgrupper. Vi vælger at fokusere på årgangene 5 - 17, da smitemønstret her er rimeligt ens (måden de mingler på osv.).</p> <p>Først lægges hele datasættet ind i værktøjsprogrammet, og vi fremstiller en almindelig punktgraf for at få et overblik:</p> <p>Det komplekse billede viser bl.a., at der har været (mindst) to bølger, et beskedent angreb, der peaker omkring dag 125, og et voldsomt angreb, der sætter ind omkring dag 200.</p>	
---	---

Dette angreb indeholder også stadig elementer af første bølge, og er måske en sum af en række uafhængige angreb i flere bølger kort efter hinanden. Vi tillader os at analysere det som ét angreb, der sætter ind kort efter dag 200. Ved at se nøjere på datalisten ser vi, at der omkring dag 200 stadig er rester af det tidligere angreb, så vi vælger både at se nøjere på **data efter 200** og **data efter 220**

### En undersøgelse af data efter dag 200:

<p>Vi lægger datasættet ind i værktøjsprogrammet, og fremstiller en almindelig punktgraf for at få et overblik:</p> <p>Vi optæller det samlede antal smittede efter 200, og får ca 67.029. Dette kan begrunde, at vi estimerer <math>S_0</math> til at være af størrelsesorden 100.000.</p> <p>Vi beslutter os til at lade <math>S_0</math> indgå i den eksperimentelle undersøgelse, og variere i et interval fra 70.000 til 150.000.</p>	
--	--

Den centrale parameter vi ønsker at skrue på er  $\mathfrak{R}_0$ . Derfor skal vi have SIR-modellen omskrevet en smule for at få  $\mathfrak{R}_0$  til at indgå.

Vi så i afsnit 4.2:

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S_0}{b} \Leftrightarrow a = \frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{S_0}$$

Vi indsætter i de tre differentialligninger:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{S_0} \cdot S(t) \cdot I(t)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{b \cdot \mathfrak{R}_0}{S_0} \cdot S(t) \cdot I(t) - b \cdot I(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = b \cdot I(t)$$

Dvs. vi har nu parametrene  $\mathfrak{R}_0$ ,  $b$  og  $S_0$ , som vi vil skrue på.

Hvad størrelsesorden vil parameteren  $\mathfrak{R}_0$  have?

Vi kender maksimum, som er ca 3000, og vi har en formel for maksimum fra sætningen om en epidemisk udvikling i afsnit 5.3. Formlen involverer  $S_0$  og  $\mathfrak{R}_0$ , og vi indsætter heri  $S_0 = 100000$  for at få et første estimat af  $\mathfrak{R}_0$ :

$$\text{Maksimal andel: } P^* = 1 + \frac{I_0}{S_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} - \frac{1}{\mathfrak{R}_0} \cdot \ln(\mathfrak{R}_0)$$

$$\text{Maksimale antal: } M = P^* \cdot S_0 = S_0 + I_0 - \frac{S_0}{\mathfrak{R}_0} - \frac{S_0}{\mathfrak{R}_0} \cdot \ln(\mathfrak{R}_0)$$

Vi har sat  $S_0 = 100000$ , grafen motiverer, vi sætter  $I_0 = 400$  og data fortæller, at  $M = 3000$ .

Men så kan vi jo bestemme  $\mathfrak{R}_0$

#### Øvelse 20 – et første estimat for $\mathfrak{R}_0$

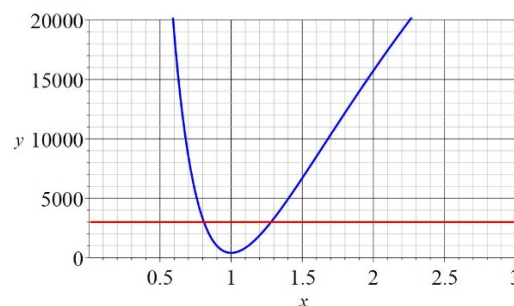
a) Løs ligningen  $M = 0$ . Du skal få to løsninger:

$$\mathfrak{R}_0 = 0.8087 \vee \mathfrak{R}_0 = 1.281$$

Det er lidt overraskende, at der kommer et forslag om en værdi under 1. Men husk, at vi her blot ser på en matematisk funktion, som ikke "husker" at den kommer fra en matematisk model af en epidemi.

b) Gennemfør en grafisk løsning af ligningen. Du skal få et billede som dette, hvor de to funktioner er:

$$f(x) = 100000 + 400 - \frac{100000}{x} - \frac{100000}{x} \cdot \ln(x) \text{ og } g(x) = 3000$$



Det passer fint med løsningerne på ca. 0,8 og ca. 1,3.

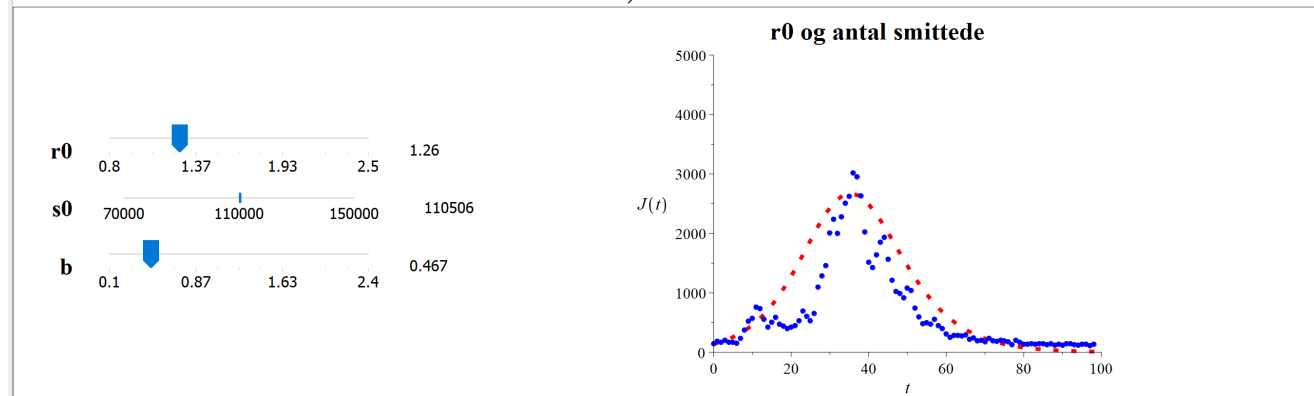
Det er naturligvis tallet 1.28, som er vores første estimat på  $\mathfrak{R}_0$ .

Vi ved også fra tidligere, hvornår dette maksimum indtræffer:

Det er når  $S(t)$  har værdien  $S^* = \frac{b}{a} = \frac{S_0}{\mathfrak{R}_0}$ , som her er  $S^* = \frac{100000}{1,28} = 78.125$

Dette giver os en god fornemmelse for, hvad vi skal lede efter i eksperimentet, som vi nu sætter op:

```
Explore( display( DEplot( [ [ d/dt S(t) = -b*r0/s0 * S(t) * J(t), d/dt J(t) = b*r0/s0 * S(t) * J(t) - b * J(t), d/dt R(t) = b * J(t) ], [ S(t), J(t), R(t) ], t = 0 ..100, S = 0 ..150000, J = 0 ..5000, [[ S(0) = s0, J(0) = 140, R(0) = 0 ]], scene = [ t, J(t) ], linecolor = red, linestyle = dot, thickness = 8 ), pointplot(L, symbol = solidcircle, symbolsize = 10, color = blue, size = [ 1200, 800 ]), size = [ 1000, 800 ], axesfont = [ arial, 25 ], title = " r0 og antal smittede ", titlefont = [ arial, bold, 40 ] ), parameters = [ r0 = 0.8 ..2.5, s0 = 70000 ..150000, b = 0.1 ..2.4 ], size = [ 1000, 800 ], placement = left )
```



Det er ikke specielt imponerende. Det er naturligvis også umuligt, at lægge en SIR-kurve der følger den komplekse punktgraf. Dette må skyldes, at punktgrafen er en overlejring af en række epidemiforløb. SIR-kurven er lagt som en slags hylster omkring data. Det bestyrker os i at undersøge data fra dag 220 og frem.

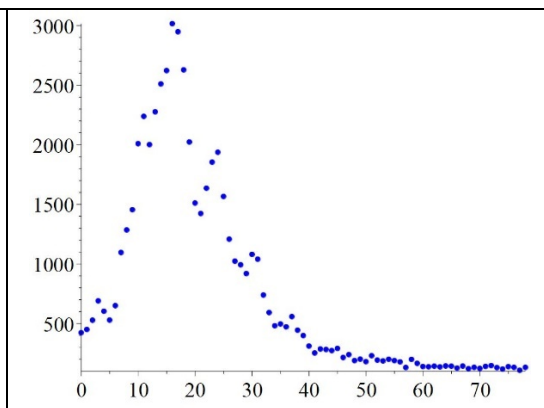
**En undersøgelse af data efter dag 220:**

Vi lægger datasættet ind i værktøjsprogrammet, og fremstiller en almindelig punktgraf for at få et overblik:

Vi optæller det samlede antal smittede efter 220, og får ca 59.272. Dette kan begrunde, at vi estimerer  $S_0$  til at være af størrelsesorden 100.000.

Vi beslutter os til at lade  $S_0$  indgå i den eksperimentelle undersøgelse, og variere i et interval fra 60.000 til 150.000

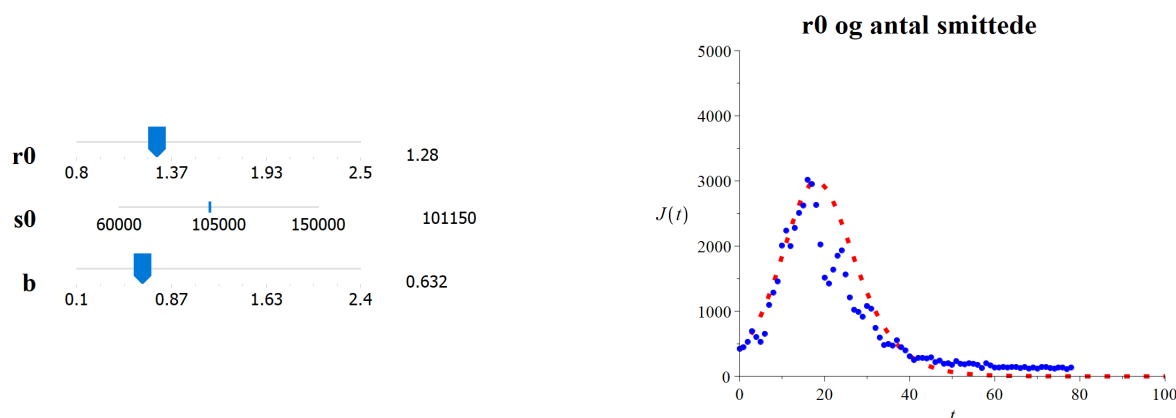
Et første estimat for  $R_0$  er som før 1,28





Dette giver os igen en god fornemmelse for, hvad vi skal lede efter i eksperimentet, som vi nu sætter op:

```
Explore( display( DEplot( [ [ d/dt S(t) = - b*r0/s0 * S(t) * J(t), d/dt J(t) = b*r0/s0 * S(t) * J(t) - b * J(t), d/dt R(t) = b * J(t) ], [ S(t), J(t), R(t) ], t = 0 ..100, S = 0 ..150000, J = 0 ..5000, [[ S(0) = s0, J(0) = 400, R(0) = 0 ]], scene = [ t, J(t) ], linecolor = red, linestyle = dot, thickness = 8 ), pointplot( N, symbol = solidcircle, symbolsize = 10, color = blue, size = [ 1200, 800 ] ), size = [ 1000, 800 ], axesfont = [ arial, 25 ], title = " r0 og antal smittede", titlefont = [ arial, bold, 40 ] ), parameters = [ r0 = 0.8 ..2.5, s0 = 60000 ..150000, b = 0.1 ..2.4 ], size = [ 1000, 800 ], placement = left )
```



Dette giver os en god fornemmelse af, at estimerterne på  $S_0 = 100000$ , og  $\mathfrak{R}_0 = 1.28$  er rimelige.

Det største problem i eksperimentet er, at  $b$  blev estimeret til 0,632. Det skulle betyde, at smitteperioden kun var 1,5 dag! Det er urealistisk, så det viser også, at modellen er ret grov, idet vi kun regner på et forløb, hvor al erfaring siger, at epidemier kommer i bølger.

Men det kan alligevel give en god fornemmelse for, hvordan man modellerer en epidemi, og hvordan man estimerer parameterverdierne.

### Øvelse 21 – vælg andre dataværdier til en eksperimentel undersøgelse

Du skal nu selv prøve at gennemføre en modellering af en af de andre søjler af dataværdier i regnearket.

## 6.3 Fitning til et autentisk datasæt: CoVid-19-pandemien

(Coronakrisen er blevet sammenlignet med den spanske syge for 100 år siden, der var en influenzaepidemi. Denne behandles i et særskilt projekt 7.20)

Coronakrisen udvikler sig i foråret 2020 dag for dag, og jo flere data, man får, jo bedre kan man modellere krisen.

Der ligger et talmateriale i den tilhørende mappe, som løbende opdateres. Du kan hente det [her](#).

Dette talmateriale kan man selv prøve at eksperimentere med på samme måde som det skete ovenfor.

## 7. Karantæne, vaccination og immunitet

Når en alvorlig epidemisk sygdom breder sig, vil myndighederne i ethvert nogenlunde velorganiseret samfund prøve at kæmpe imod. Der er mange detaljer i en sådan indsats, men de to grundlæggende metoder er:

- Vaccination
- Karantæne

### 7.1 Vaccination

*Vaccination* har til formål at gøre dem, der modtager vaccinen, immune overfor sygdommen. Det sker populært sagt ved at kopiere, hvordan sygdommen virker, i en lille skala: For stort set alle epidemiske sygdomme gælder, at de som har fået sygdommen og derefter er blevet raske, samtidig er blevet immune overfor denne specifikke sygdom. Møder de igen en syg, bliver de ikke smittet. Kommer sygdommen igen året efter eller senere – som det er tilfældet med børnesygdomme – så er de stadig immune, og får ikke sygdommen. Ved vaccination bliver man påført en svag udgave af sygdommen, som stimulerer kroppens eget immunforsvar til at bekæmpe sygdommen. Og når immunforsvaret således er vakt, så "husker" det sygdommen og bekæmper den også, når den møder "the real thing". Problemet er naturligvis, at man ikke altid har en vaccine. Det kan være en mutation af en kendt sygdom (som det ofte er tilfældet med influenza), eller det kan være noget helt nyt, som det var tilfældet med SARS og er det med CoVid-19 (Den nye coronavirus, der ramte verden i foråret 2020). I disse tilfælde arbejdes der altid på højtryk for at finde en virksom vaccine. Udvikling af nye lægemidler i "fredelige" tider tager ofte 10-15 år, men for pandemiske sygdomme kortslutter man denne lange proces og opnår af og til at kunne udvikle en ny vaccine i løbet af fx et halvt år.

#### Øvelse 22 – Vaccination

Bed din biologilærer om at forklare, hvad vaccination er, fx med nogle eksempler fra de spektakulære opdagelser som opdagelsen af polio-vaccinen. Det kan danne grundlag for en klasses Diskussion om risiko ved vaccination, om holdningen hos de grupper der ikke vil lade deres børn vaccinere, og konsekvensen heraf, hvis det breder sig til større grupper. I materialerne er der to tekster (20a) og (20b) der kan bruges som oplæg.

### 7.2 Karantæne

*Karantæne* har til formål at inddæmme smittekilderne. Metoden blev "opfundet" i Venedig under den sorte død. Den sorte død var kommet til Italien med et skib, der havde hentet varer på Krim. Her var pestbakterien konstateret i 1347. På skibets rejse hjem til Genua dør alle ombord, det opbringes og lodsas ind i havnen, hvor den første myte opstår, idet sorte rotter forlader skibet, da det er i havn. Det var i århundreder en hårdnakket hypotese, at pesten skredte sig med de sorte rotter. Da enkle modelberegninger viser, at pesten ikke på 2 år ville kunne nå ud i alle afkroge af Europa, hvis den skulle bæres af rotter. Teorien blev siden suppleret med, at det var lopper, der levede på rotterne, som sprang over på mennesker, men igen kan ingen model godtgøre hvordan sygdommen skulle spredes så hurtigt. Allerede tidligt havde man på fornemmelsen, at sygdommen spredtes luftbåren fra menneske til menneske, hvilket moderne studier sandsynliggør. I Venedig besluttede man at ethvert skib til byen først skulle være 40 dage i karantæne på øer i lagunen, før de fik adgang. Ordet karantæne stammer fra det italienske (og franske) ord for 40 (quarante).

Desværre blev reglerne ofte brudt, så man formåede ikke ad den vej at standse epidemien. Men metoden anses også i dag for at være den mest effektive, hvis man ikke kan massevaccinere. Som i Venedig ser man også idag, hvor svært det er at gennemføre karantæner. I starten af Conavirus var menneskerettighedsorganisationer ude med kritik af, at folk i Wuhan blev forhindret i at forlade deres hjem. Siden blev lignende restriktioner indført i mange europæiske lande. Nu hvor millioner af mennesker har prøvet at være karantæneramt i nogle få uger, forstår man sikkert bedre, hvor svært det var at håndhæve det i 1300-tallet.

I kilde (9) er der et studie over, hvilken indflydelse forskellige karantænestrategier har på  $R_0$ .

### 7.3 Flokimmunitet

*Flokimmunitet* er et begreb der dækker, at en væsentlig del af befolkningen – omkring 2/3 – er blevet immune. Det vil ske automatisk, hvis man ikke gør noget, men undervejs vil overvældende mange dø. WHO estimerer, at for at opnå flokimmunitet over for CoVid-19 skal mellem 50 og 100 millioner dø, altså et tal på niveau med antal døde under den spanske syge. Ingen politiske ledere ville overleve at opstille et sådant scenarie som sin strategi. Præsident Trump var tæt på i den første uge af angrebet på USA, da han talte for, at lade sygdommen ”wash through the country”. Da han fik at vide, hvad konsekvenserne ville være vendte han 180 grader.

#### Øvelse 23 Beregning af flokimmunitet

Nogle politikere og myndighedspersoner, både i Danmark, men især i USA og Sverrig, har talt for at der ingen vej er udenom en strategi, der fører til flokimmunitet. Derfor har Statens Serum Institut givet sit skøn over, hvor mange smittede vi skal op, før der er flokimmunitet. Deres skøn er ca 3,5 millioner smittede. I øvelsen prøver vi at forstå, hvor dette tal kommer fra.

a) Tærsklen mellem om en epidemi udvikler sig eller dør ud er, om  $\mathfrak{R}_0 = \frac{a \cdot S_0}{b}$  er større eller mindre end 1.

For CoVid-19 estimeres forskellige steder, at  $\mathfrak{R}_0 = 2,4$ . Vis, at vi heraf kan få følgende ligning:

$$\frac{a}{b} \cdot \frac{S_0}{2,4} = 1$$

b) Det betyder, at kan vi bringe antallet af modtagelige (susceptible) ned på  $\frac{S_0}{2,4}$ , vil epidemien ikke vokse op. Argu-

menter for, at dette kræver, at  $\left(1 - \frac{1}{2,4}\right) \cdot S_0 = \frac{7}{12} \cdot S_0$  er immune.

c) Danmark har 5,823 mio indbyggere. Hvis vi antager, at vi i starten har et  $S_0$  på dette niveau, hvor stor skal flokimmuniteten da være, for at undgå en epidemi?

*Konklusion:* Statens Serum Instituts overslag ser ud til at være korrekt.

Men naturligvis vil en *vaccination* sammen med den naturlige immunitet fra de, der kommer igennem sygdommen, skabe noget der ligner flokimmunitet, selv om ingen ved, om kommende års angreb med coronavirus vil ske med en så muteret version, at immunitet og vaccine ikke slår til, og en ny vaccine skal udvikles. Som det sker med influenza fra år til andet.

## 8. Litteratur og samarbejde med andre fag

Mange af de angivne værker og artikler nedenfor handler om andre epidemier end influenza, men selv om disse kan have et forløb, der er meget anderledes, så kan en fortælling om dem være med til at perspektivere et emne som alvorlige influenzaepidemier, eller CoVid-19-epidemien, specielt hvordan vi og hele samfundet reagerer på sådanne trusler

### Faglitteratur, videnskabelig litteratur

- (1) Viggo Andreasen, Introduktion til matematisk infektionsepidemiologi, RUC, IMFUFA, 2004. *Teksten er skrevet til brug i gymnasiets 3. g, og har været hyppigt anvendt som en grundlæggende tekst til studieretningsprojekter om disse emner.*
- (2) Allman, Elisabeth og John Rhodes, Mathematical Models in Biology, Cambridge University Press, 2004. Kapitel 7: Infectious Disease Modelling. *En fremragende introduktion til modellering af epidemier – og meget andet. Bogens sigte er ikke en stringent fremstilling af den matematiske teori, med opstilling af sætninger og gennemførelse af beviser. Men de sprogligt gennemførte argumenter / beviser er meget pædagogiske og på et højt formidlingsmæssigt niveau. Værket er spækket med træningsopgaver og oplæg til større problemorienterede opgaver.*
- (3) Jesper Michael Møller: Matematik for biologer, Matematisk Institut, KU. *Noterne omfatter en række forskellige problemstillinger i matematisk biologi. Det sidste kapitel omhandler SIR-modellen og andre modeller epidemimodeller. De giver et kortfattet og kompakt overblik over begreber og resultater vedr. SIR-modellen, og giver yderligere mulighed for at man udvider sine undersøgelser ved at stratificere populationen, mest almindeligt efter alder og køn. Alle epidemier virker fx forskelligt på forskellige aldersgrupper. Sproget er for en stor del hentet fra lineær algebra med brug af matrixregning, men det er overkommeligt på gymnasieniveau.*
- (4) H. W. Hethcote, The mathematics of infectious diseases, *SIAM Review*, Vol. 42, No. 4. (Dec., 2000). *Artiklen giver en omfattende præsentation af epidemi-modeller fra den simpleste SIR-model over inddragelse af de Nyfødte og af de Eksponerede frem til stratificering af modellen. Den er forholdsvis avanceret, men giver et stort overblik og inddrager emner som vaccination og diskussioner om immunitet i den sidste del.*
- (5) *Tidsskriftet Nature har bragt et stort antal forskningsbaserede artikler om Corona-epidemien, og gav 1. april 2020 denne oversigt over epidemiens udvikling fra medio januar 2020.:*  
 Dagbog over udviklingen fra jan til 30/3/2020
- (6) *De kinesiske myndigheder blev medio december 2019 klar over, at en særlig aggressiv lungebetændelse var i om-løb i Wuhan. De sætter omkring 20. december store ressourcer ind på at opklare hvad det er for en ny sygdom, og opdager sidst i december, at det er en ny variant af Coronavirus, der angriber. De informerer 31-12 WHO om at der er noget nyt på spil. Det sker først i denne meddelelse skrevet på mandarin:*  
 Første inf 31-12-19 fra Wuhan - på mandarin
- (7) *WHO reagerer omgående og udsender sin første meddelelse om, at en ny og ukendt sygdom, der alvorligt påvirker lungefunktionen, er under udbrud i Wuhan:*  
 WHO 5-1-20- Pneumonia of unknown cause – China

I den følgende tid tager institutioner og organisationer som WHO, Imperial College i England og Johns Hopkins universitetet i USA førertrøjen på og leverer næsten dagligt nye analyser om, hvad det er vi står overfor. For at holde sig ajour og ikke blive overhalet kan man skrive sig op til at modtage nyhedsbreve mv. Man kan også abonnere på *Science* og *Nature* og her blive opdateret og modtage links til nyeste artikler. Tre eksempler er

- (8) imp college: Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study, **The Lancet** (estimering af hvordan epidemien har udviklet sig i Wuhan i 1-12-2019 til 25-1-2020)
- (8a) Imp college: Strategies for mitigating an influenza pandemic, **Nature04795**, (estimerer af  $R_0$  for influenza epidemier)
- (9) Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand, **Imperial College COVID-19 Response Team**, (studie af hvordan forskellige initiativer fra samfundet kan påvirke  $R_0$ .)
- (9a) Coronavirus latest, *Nature* (Tidsskriftet *Nature* har gennem hele epidemien ført en slags dagbog over de vigtigste begivenheder, dette dokument er dateret 30032020. Man kan selv hente de opdaterede udgaver)

### Data

(10) I mappen med materialer ligger et datasæt over en influenzaepidemis udvikling i New York i 2009

I projekt 7.20 i HEM3 om den spanske syge ligger et datasæt over udviklingen af influenzatilfælde i San Fransisco fra 1915 og frem til den spanske syge bryder ud. Her kan man tydeligt se, hvordan det eksploderer i 1918. I samme mappe ligger et datasæt over udviklingen i Danmark.

I mappen med materialer lægges løbende data over CoVid-19 epidemiens udvikling

### Fremstillinger (sekundær litteratur)

(En række fremstillinger af verdenshistorien har en overraskende beskeden behandling af de store pandemier, som Den Sorte Død, og Den Spanske Syge, i betragtning af hvor indgribende disse var, og hvor meget de påvirkede historiens gang. Undersøg i dine egne undervisningsbøger)

(11) Politikens Verdenshistorie, bind 10 har et kapitel, s. 47-70, der behandler Den Sorte død.

(12) Steffen Heiberg, Nye horisonter, Europas kulturhistorie i renæssancen, Gads forlag, 2016. *Værket indeholder et særligt kapitel – Memento mori, Husk du skal dø – om sundhedstilstand og elendig hygiejne i Europa i denne periode fra ca. 1400 til ca. 1600. Det befordrede udbredelsen af sygdomme, og var en af årsagerne til at det så galt med pesten, at ca 1/3 af Europas befolkning døde i løbet af 2 år. Der var en sådan mangel på folk, at mange lande, herunder Danmark afskaffede dødsstraf og frigav mange fængslede. Heiberg gør en del ud af jagten på syndebukke, som dengang også for en stor del var jøderne, der i stort tal blev brændt på bålet.*

(13) Michael Nordberg, Renæssancens virkelighed. 1400-tallets Italien, Gyldendal 1993. *Nordbergs bog har en hensigt, nemlig at "rehabiliterer" middelalderen ved at tage glansen af renæssancen. Men den indeholder meget materiale, og har bl.a. et kapitel om Den Sorte Død: "Døden i Firenze", som rummer mange uddrag af breve.*

(14) Lone Leegård, Pesten, Europa i katastrofens tegn, Jyllands Postens forlag, 2007. *En omfattende fremstilling, med mange kilde-citater. Bogen har ikke så megen kvantitativt kildemateriale, men til gengæld mange citater, der belyser alle aspekter af menneskenes liv.*

(15) Daniel Defoe, Pestens år. *Defoe, kendt som forfatter til Robinson Crusoe, blev født få år efter pestudbruddet i England i 1665, så han har ikke selv oplevet det, men det har været en grundfortælling om hvor hurtigt alt kan blive forandret i hele hans opvækst. Han skriver bogen som en blanding af fiktion og dokumentation. Der gives en række kildematerialer om pestens omfang, og det skildres hvordan myndighederne med magt gennemfører en karantæne, hvor smittede tvinges ind i deres boliger sammen med familiemedlemmer, hvorefter husenes døre sømmes til og beboerne forhindres i at komme ud. Defoes alter ego bliver i London og diskuterer i bogen om de dramatiske tiltag har en virkning.*

(16) DR2 Dokumentar, Pest over Europa, i 6 afsnit, første gang 16032020. Kan hentes fra DR2's arkiv.

(17) Charles Rosenberg, The Cholera Years, The United States in 1832, 1849, 1863, University of Chicago, 2019. *Koleraepidemier er ofte beskrevet som 1800-tallets "svar" på 1400-tallets pest. The Cholera Years er dét autoritative værk om koleraepidemien, selv om fokus i bogen er de tre epidemier i New York, hvor omkring en halv million døde. Værket udkom første gang i 1962 og i en gennemrevideret udgave i 1987. I en stor artikel / interview med den nu 93-årige Charles Rosenberg i Weekendavisen 20. marts – "Døde de døde forgæves" – paralleliseres til CoVid-19.*

(18) Kurt Jacobsen og Klaus Larsen, Ve og Velfærd, Læger, sundhed og samfund gennem 200 år, Lindhardt og Ringhof 2007. *Det store værk er skrevet til Lægeforeningens 150 årsdag, og rummer blandt meget andet kapitler om koleraens udbredelse i Danmark og om den spanske syge.*

(19) Hans Trier, Angst og Engle, Den spanske syge i Danmark, Gads forlag, 2018. *Den første samlede fremstilling af den spanske syges hærgen i Danmark, fortalt hovedsageligt gennem 47 personlige beretninger, indsamlet fra lokalhistoriske skrifter og arkiver. Bogen kommer rundt om alle aspekter af krisen. Forfatteren omtaler i indledningen det mærkværdige i, at denne epidemi ikke indgår med særlig vægt i historieskrivningerne om perioden. Den rummer en omfattende litteraturliste og kildeliste, men der bringes ikke egentlige tabeller i bogen.*

(20) Lene Otto, Sygdommen kom som en Explosion, Den spanske syge i Danmark, artikel i tidsskriftet Fortid og Nutid, 2003. *En rigt illustreret og kildebåren fremstilling af sygdommen i Danmark. Artiklen er i samme kategori som Hans Triers bog, men en kortere version, ca 20 s.*

(20a) Peter Hokland: Tre grunde til, at vaccinemodstanderne er på retræte. Videnskab.DK, 2019. *En journalistisk skrevet gennemgang af vaccinemodstandens betydning.*

(20b) Maria Lise Behrendt: Vaccinemodstand er en gammel idé: I 1885 demonstrerede tusinder for friheden til at lide en frygtelig død, DR.DK, 2019. *En historisk gennemgang af kampen mod vaccination.*

### Skønlitteratur

Pest og grusomme epidemier har indgået i litteraturen i alle lande og til alle tider. Antallet af værker er meget stort, og nedenfor bringer vi blot et udvalg, der skal dække alle epoker, de fleste kendte epidemier og en række sprog. De værker som skønnes knap så egnet til et fagligt samarbejde er markeret med en \*. Det kan fx skyldes, at epidemien alene sætter en ramme om historien, og at epidemien som sådan ikke foldes ud i en selvstændig fortælling.

(21) Homer, Iliaden\*, Gyldendal 1999. *I 1. bog straffer guderne grækerne, mens de belejrer Troja, ved at kaste en pest over dem. Men værket handler om, hvordan menneskers vrede og begær kan ødelægge alt, og pesten spiller blot rollen som nemesis, der rammer de mennesker, der i overmod og uden mådehold begår hybris og trodser al moral.*

(22) Bibelen, 2. Mosebog\*. *Gud straffer ægypterne ved at påføre dem 10 plager, herunder bylder og pest. Det er ikke selvstændigt udfoldet, men spiller rollen som noget af det værste man kunne forestille sig*



(23) Sofokles, *Ødipus*. Sofokles er en af de store græske tragedieforfattere, og *Ødipus* et af de mest kendte stykker, der er bevaret fra den græske guldalder, og det opføres stadig 2400 år efter det blev skrevet. Grundfortællingen der har givet navn til begrebet *Ødipuskompleks*, er nok kendt af de fleste. Men som bagtæppe har Sofokles valgt at lade gudernes indgriben og straf over byen Theben tage form af noget af det værste man kunne forestille sig, nemlig en **pest**. Byen er samtidig låst inde bag sine mure, bevogtet af en sfinks. Og for at standse pestens hærgen og lukke byen op skal man løse sfinksens gåde.

(24) Boccaccio, Dekameron, Hoff & Poulsen, 2019. Boccaccio oplevede selv **pesten**, han mistede sine forældre og mange af sine venner. I kølvandet af pestrædslernes kaos, hvor sædernes forfald stortrivedes og alle hæmninger var smidt overbord, skrev Boccaccio Dekameron, som udkom i 1351 og hurtigt blev kendt og læst. Titlen betyder "de ti dages værk". Den sorte død er baggrunden for fortællingen, hvor ti fortællere, unge mænd og kvinder er flygtet fra pestbyen Firenze ud til et nærliggende landsted hvor de, i idylliske omgivelser, fortæller hinanden historier i ti dage. Han viser hvordan pesten vender op og ned på alle moralkoncepter, på klasseforskelle og på autoritetstroen overfor kirke og lovgivning.

(25) IP Jacobsen, *Pesten i Bergamo*, novelle, findes i Samlede værker bd. 2, Gyldendal 1989. Novellen er henlagt til **den sorte døds** periode i Italien, 1348-50, og er en fortælling om en fiktiv episode, hvor en gruppe af flagellanter vandrer afsted fra by til by, syngende om verdens undergang, men ikke som det foregik, for at få folk til at vende sig til kirken og se pesten som Guds straf, men for at fortælle at Jesus har forladt os, ja faktisk at han allerede forlod os den dag han blev korsfæstet: Da han hånes og opfordres til at vise, han er guds søn ved at stige ned af korset, så gør han det i vrede over, hvordan menneskene er og ter sig, og stiger straks til himmels og forlader os. Og er aldrig set siden.

(25) Shakespeare, *Romeo og Julie\**. Der er **pest** i Verona, og den karantæne, der er indført flere steder, kommer til at spille en rolle i dramaet, fordi budbringeren mellem de to forelskede ikke kan nå frem, da han er spærret inde som karantæneramt. Pesten griber således aktivt ind, men den skildres ikke som noget der hærger og slår mange ihjel, mere som et "benspænd" for de unge.

(26) Steen Steensen Blicher, *En Landsbydegns Dagbog*, i Udvalgte værker, bind 1, Gyldendal, 1982. *Fortællingen udspiller sig i første halvdel af 1700-tallet. Det var her at Den Sorte Død slog til for sidste gang – på Sjælland og i København i 1711 og i Marseille i 1720. I dagbogen er der en optegnelse fra september 1711, hvor hovedpersonen har været på besøg i København, og beskriver de rædselsvækkende scener han der blev vidne til, når pestdragerne kørte rundt om natten og samlede lig op. Men det er kun én side i værket.*

(27) Wilhelm Bergsøe, *Fra Piazza del Popolo*, udkom 1866, siden i mange udgaver, senest Saga, 2019. *I sin form tydeligt inspireret af Dekameron: En flok skandinaver i Rom flygter ud af byen, da den angribes af en større røverbande (det er før Italiens samling), og beslutter sig for at fortælle hinanden historier. De er altså ikke flygtet fra en sygdom. Men en af fortællerne beretter om **Koleraepidemien** i København i 1853, om omfanget af det frygtelige angreb fra den epidemi, der dengang havde afløst Den Sorte Død som den værste dræber.*

(28) Thomas Mann, *Trolldomsbjerget*, Gyldendal 1991. *Romanen udspiller sig i perioden op til 1. verdenskrig på et **tuberkulosesanatorium** i det sydlige Tyskland, hvor hovedpersonen egentlig blot skulle på et kort besøg hos en syg fætter, men ender med at blive der i 7 år. Romanen giver en indgående beskrivelse af sygdommen, men samtidig bliver sygdommen også et billede på en overklasse i forfald. Gennem mange samtaler oplever vi en fernis af dannelse krakelere, så der til sidst nærmest kun er én identitet tilbage, nemlig at være en særlig patient.*

(29) Einar Már Gudmundsson, *Drømme på Jorden*, Vindrose 2001. *Romanen udspiller sig i starten af det 20. århundrede på Island (dengang underlagt Danmark), hvor en voldsom **tuberkulose epidemi** hærger, og hvor hjælpen fra Danmark helt udebliver. Gennem romanen får man dels indblik i den forfærdelige sygdom, og dels i de sociale konsekvenser, idet historien fortælles gennem børnenes skæbner. I en ramt familie med 10 børn bliver disse "reddet" ved alle at blive bortadopteret og sendt ud som arbejdskraft for bønderne.*



(30) Albert Camus, *Pesten*, Vintens forlag, 1965. *Pesten udfolder sig i en algerisk by, hvor en mystisk sygdom starter med at rotterne kryber frem fra kloakkerne, blødende og døende. Sygdommen spreder sig hurtigt til menneskene, byen lukkes, så man ikke kan flygte, og bogen er et studie i, hvordan mennesker handler når de er under ekstremt pres. **Pesten** kan læses direkte, som en roman om menneskers reaktion på en pest, man ikke har en kur imod, men er givetvis hos Camus også en allegori over nazismen, og Frankrigs situation under besættelsen.*

(31) Jose Saramago, *En fortælling om blindhed*, Samlerens forlag 1999. *En dag bliver en bilist, der holder for rødt lys, pludselig ramt af **blindhed**. Det viser sig, at det er en sygdom der smitter ved tæt kontakt – de som har hjulpet bliver i dagene efter selv blinde, og smittekæderne breder sig hurtigt ud i samfundet. Det skaber naturligvis både rædsel og kaos, men også her er der helte, der forsøger at undgå det totale sammenbrud, mens man leder efter en forklaring.*

(32) Gabriel Garcia Marquez, *Kærlighed i koleraens tid*, Samlerens forlag, 1986 kunne af titlen opfattes som oplagt at inddrage. Men her er kampen mod koleraen meget tilbagetrukket i fortællingen, hvor epidemien i højere grad anvendes som en allegori på **kærligheden, der er som en virus**, der totalt bemægtiger sig den mandlige hovedperson. Samme forfatters værk: 100 års ensomhed har også en art epidemi som en del af fortællingen, nemlig en søvnhedsplage, der udvirker, at man mister sprog, man glemmer, men alt sammen som mere som en allegori på kulturel demens.

(33) Philip Roth, *Nemesis*, Gyldendal 2013. *Romanen skildrer **polioens** fremmarch i USA i perioden efter 2. verdenskrig. Polio (børnelammelse) var en pandemi, der også fyldte meget i Danmark, og forekom særlig ondskabsfuld, fordi den i særlig grad ramte børnene. Man kendte ikke sygdommen dengang og havde ingen kur, og Roth bruger sygdommen som en fortælling om det fremmede og farlige, der kommer ind i éns liv, og som man leder efter enkle forklaringer på. Nogen må have skylden, nogle fra andre kvarterer, som man har set spytte på basketballbanen. Bogen blev da den udkom set også som en allegori over flygtningekrisen, men er stadig grundlæggende en fortælling om hvordan vi reagerer på en ukendt sygdom.*

Der findes et væld af mere eller mindre seriøse **spillefilm** om epidemier. De er fravalgt her, ikke af principielle grunde, men fordi overblikket er for beskedent.