Epidemi

INDERMOHAN SINGH WALIA,
EGEDAL GYMNASIUM & HF

Denne artikel er skrevet som den matematiske teori til beskrivelse af udvikling af en epidemi i en befolkning. Den matematiske model indeholder en del simplifikationer og en del biologiske aspekter ved sygdomsoverførelse er heller ikke behandlet, så derfor vil modellens forudsigelser afvige i forhold til en virkelig forekommende epidemi. Modellen er dog generel nok til at beskrive forskellige sygdomsepidemier, og interessant da de forekommende differentialligninger kan løses eksakt. De matematiske resultater kan også fremkomme ved simulering i et regneark, og det kan elever benytte sig af i forbindelse med studieretningsopgaven/projektet. Det teoretiske niveau i matematik er også overkommeligt både indenfor A- og B-niveauerne.

Epidemimodellen

Lad os betragte en befolkning af størrelsen N, hvor en sygdom hos visse individer i befolkningen udbreder sig til en større del af befolkningen ved smitte mellem de syge og de raske. Vi deler befolkningen i tre grupper nemlig de raske ($R(t)$), de syge ($S(t)$) og de immune ($I(t)$), hvor de tre størrelser opfattes som funktioner af tiden. En rask person kan ved smitte blive syg og efter helbredelse blive immun. De immune er altså personer, som har været syge og som ikke kan blive syge igen. Vi antager, at alle syge personer med tiden vil blive immune, og at ingen dør af sygdommen. Befolkningens størrelse er altså uændret under denne epidemi.

Modellen, der beskriver udviklingen af sygdommen, er som følgende:

$$R'(t) = -k \cdot R(t) \cdot S(t)$$
$$S'(t) = k \cdot R(t) \cdot S(t) - h \cdot S(t)$$
$$I'(t) = h \cdot S(t)$$
$$k, h > 0$$

Konstanten k kaldes for smittefrekvensen, mens h kaldes helbredelsesraten. Af ovenstående sammenhæng haves, at k angiver, hvor stor en brøkdel af de raske, der bliver smittet af én syg person per tidsenhed. Såfremt én syg person smitter 1% af den raske befolkning pr. tidsenhed, betyder det altså, at 100 raske bliver smittet ud af en befolkning på 10.000, mens 200 vil blive smittet ud af en befolkning på 20.000. Da de raske bliver smittet ved kontakt med de syge, er det en svaghed ved modellen, at antallet af smittede vokser proportionalt med befolkningens størrelse, da kontaktkredsen for et individ ikke nødvendigvis er større i en stor befolkning end i en lille befolkning. Foregå smitteoverførsel gennem luften f.eks. ved influenza kan modellen forsvares, idet en syg person er i kontakt med flere raske personer i en stor befolkning end i en lille befolkning f.eks. ved transport i metro eller lign. Er der tale om en epidemi blandt dyr, er modellen mere troværdig, da kontakter mellem dyr er mere tilfældige. Smittefrekvensen er en størrelse, der er meget afhængig af den enkelte sygdom Helbredelsesraten angiver, hvor stor en brøkdel af de syge, der bliver helbredt per tidsenhed. Helbredelsesraten er naturligvis afhængigt af sygdommen og for en bestemt sygdom afhængigt af behandlingsmetoder og den anvendte medicin.

Kvalitative egenskaber for funktionerne *R*, *S* og *I*

Begyndelsesværdierne for de tre funktioner er som følgende:

$$R(0) = \alpha \cdot N$$
$$S(0) = \beta \cdot N$$
$$I(0) = \delta \cdot N$$
$$R(0) + S(0) + I(0) = (\alpha + \beta + \delta) \cdot N = N$$
$$\Rightarrow \alpha + \beta + \delta = 1$$

Vi kan uddrage nogle generelle egenskaber for funktionerne R, S og I ved at betragte ovenstående model. Da R og S er ikke negative størrelser, haves at:

$R'(t) < 0 \Rightarrow R(t)$ er en aftagende funktion af tiden.
$I'(t) > 0 \Rightarrow I(t)$ er en voksende funktion af tiden.
For $S'(t)$ haves:

$$S'(t) = S(t) \cdot (k \cdot R(t) - h) = 0 \Rightarrow R(t) = \frac{h}{k}.$$

Det tidspunkt, hvor ovenstående udsagn er opfyldt betegnes t_k og kaldes kulminationstidspunktet. Vi har altså.

- $S'(t) < 0 \Rightarrow R(t) < \frac{h}{k} \Rightarrow t > t_k$ da R er en aftagende funktion.

Matematik

- $S'(t) > 0 \Rightarrow R(t) > \frac{h}{k} \Rightarrow t < t_k$ da R er en aftagende funktion.

Vi har altså, at S har et globalt maksimum, når $t = t_k$. Det er derfor, vi kalder dette tidspunkt for kulminationstidspunktet, idet sygdommen kulminer til dette tidspunkt med det største antal syge i befolkningen. Vi har altså, at ved kulminationstidspunktet er antallet af raske givet som h/k og uafhængigt at befolkningens størrelse. Dette resultat forekommer ejendommeligt og tyder på, at konstanterne h og k ikke er universale for én bestemt sygdom. Vi har følgende bånd på konstanterne:

$$\frac{h}{k} < N$$

Lad os definere γ som brøkdelen af befolkningen, der er raske ved kulminationstidspunktet. Vi har altså:

$$R(t_k) = \frac{h}{k} = \gamma \cdot N$$

Ved en meget smitsom sygdom er k stor og af ovenstående haves at antallet af raske ved kulminationstidspunktet er lille. Ved et dårligt sundhedsvæsen er h lille og igen af ovenstående haves, at antallet af raske ved kulminationstidspunktet er lille. Begge disse konklusioner er yderst rimelige. Sygdommen vil kun udvikle sig i befolkningen såfremt at:

$$S'(0) > 0 \Rightarrow R(0) > h/k \Leftrightarrow$$
$$\alpha N > \gamma N \Leftrightarrow \alpha > \gamma \Leftrightarrow \delta < 1 - \beta - \gamma$$

Det vil sige, at en epidemi kan begynde såfremt, at brøkdelen af raske ved begyndelsestidspunktet er større end brøkdelen af raske ved kulminationstidspunktet.

Modsat vil sygdommen ikke udvikle sig i befolkningen såfremt at:

$$S'(0) < 0 \Rightarrow \mathrm{R}(0) < \frac{h}{k} \Leftrightarrow$$

$$\alpha N < \gamma N \Leftrightarrow \alpha < \gamma \Leftrightarrow \delta > 1 - \beta - \gamma$$

Løsning af differentialligningsmodellen

Lad os nu betragte differentialligningerne, der er bestemmende for de tre funktioner.

$$R'(t) = -k \cdot R(t) \cdot S(t) \wedge I'(t) = h \cdot S(t) \Rightarrow$$
$$\frac{R'(t)}{I'(t)} = -\frac{k}{h} \cdot R(t) \Leftrightarrow \frac{dR}{dI} = -\frac{k}{h} \cdot R \Leftrightarrow$$

$$R(I) = R_0 \cdot e^{-\frac{k}{h}I}$$

Konstanten R_0 kan bestemmes af begyndelsesværdien $I = \delta N$, hvor $R = \alpha N$. Vi har da:

$$I = \delta N \Rightarrow R(\delta \mathrm{N}) = R_0 \cdot e^{-\frac{k}{h}I} = \alpha N \Leftrightarrow$$

$$R_0 \cdot e^{-\frac{\delta N}{\gamma N}} = \alpha N \wedge \frac{k}{h} = \frac{1}{\gamma N} \Rightarrow$$

$$R_0 = \alpha\, N\, e^{\frac{\delta}{\gamma}}$$

Ved indsættelse af dette resultat haves følgende:

$$R(I) = \alpha\, N\, e^{\frac{\delta}{\gamma}} \cdot \mathrm{e}^{-\frac{I}{\gamma N}} = \alpha\, N \cdot \mathrm{e}^{\frac{(\delta N - I)}{\gamma N}} \Leftrightarrow$$
$$\frac{R(I)}{N} = \alpha \cdot e^{(\delta - \frac{I}{N})/\gamma} \Leftrightarrow$$
$$r(u) = \alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}}$$
$$r = \frac{R}{N} \wedge u = \frac{I}{N} \wedge \delta < u < 1.$$

Funktionen $r(u)$ angiver brøkdelen af befolkningen, som er raske, som funktion af brøkdelen af befolkningen, som er immune.

Lad os nu behandle den sidste af de tre differentialligninger i modellen. Vi har altså:

$$S'(t) = S(t) \cdot [k \cdot R(t) - h] \Leftrightarrow$$
$$\frac{dS}{dI} \cdot \frac{dI}{dt} = S \cdot [kR - h] \Leftrightarrow$$

$$\frac{dS}{dI} \cdot hS = S \cdot [kR - h]$$
$$\frac{dS}{dI} = \frac{k}{h} \cdot R - 1$$

I lighed med størrelsen r definerer vi størrelsen $s = S/N$, der angiver brøkdelen af syge af hele befolkningen. Udtrykt ved hjælp af variablerne s, u og r fremkommer ovenstående ligning som:

$$\frac{ds}{du} = \frac{1}{\gamma} \cdot r(u) - 1$$

I ovenstående ligning kan vi indsætte det fundne funktionsudtryk $r(u)$. Hermed har vi:

$$\frac{ds}{du} = \frac{\alpha}{\gamma} \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}} - 1$$

En løsning til denne differentialligning er:

$$s(u) = -\alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}} - u + c$$

Konstanten c bestemmes af begyndelsesbetingelsen: $s(\delta) = \beta$. Vi har altså:

$$s(\delta) = -\alpha - \delta + c = \beta \Leftrightarrow c = \alpha + \beta + \delta = 1$$

Indsættes dette resultat i ovenstående har hermed at:

$$s(u) = 1 - u - \alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}}$$

Dette resultat kunne vi have kommet frem som følgende: $s + u + r = 1 \Leftrightarrow s = 1 - u - r$. Ved indsættelse af det fundne udtryk for $r(u)$ fremkommer ovenstående funktionsudtryk for $s(u)$.

Vi har hermed fundet løsninger til differentialligningssystemet, ikke som funktioner af tiden men som funktioner af u, der angiver brøkdelen af befolkningen, der er immun. Vi altså følgende resultater:

$$r(u) = \alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}}$$

$$s(u) = 1 - u - \alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}}$$

$$\delta < u < 1$$

Af den gennemførte analyse af egenskaberne for de tre funktioner R, S og I har vi, at S har en global størsteværdi, når $R = h/k$ ved tidspunktet t_k. Det svarer til, at s har en global størsteværdi når $r = \gamma = r_k$. Vi ønsker at finde denne størsteværdi. Vi har altså:

$$r = \gamma \Leftrightarrow \alpha \cdot e^{\frac{(\delta - u)}{\gamma}} = \gamma \Leftrightarrow$$
$$\frac{\delta - u}{\gamma} = \ln\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right) \Leftrightarrow$$
$$u = \delta - \gamma \cdot \ln\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right) = u_k$$

Indsættes disse værdier i udtrykket for $s(u)$, kan vi bestemme størsteværdien for s. Vi har altså:

$$s(u_k) = 1 - u_k - r_k = 1 - \delta + \gamma \cdot \ln\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right) - \gamma$$
$$= 1 - \delta - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right)\right]$$
$$= 1 - \delta - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{\gamma}{1 - \beta - \delta}\right)\right] = s_m$$

Egenskaber for funktionen s_m

Denne maksimale andel syge i befolkningen kan opfattes som en funktion af δ, der angiver brøkdelen af befolkningen, der er immune overfor sygdommen ved udbrud af sygdommen. Denne størrelse kan vi nemlig variere f.eks. vha. et vaccinationsprogram. Lad os se, hvorledes s_m ændrer sig, når δ (vaccinationsgraden) ændrer sig. Det skal dog erindres, at funktionen s kun har en største værdi s_m, såfremt s er ikke monoton, hvor en epidemi kan forekomme, og betingelsen for, at en epidemi forekommer, er, at $\delta < 1 - \beta - \gamma$.

Vi undersøger nu monotoniforholdene for funktionen s_m.

$$s_m(\delta) = 1 - \gamma - \delta + \gamma \ln\left(\frac{\gamma}{1 - \beta - \delta}\right) \wedge$$
$$\delta < 1 - \beta - \gamma$$
$$s'_m(\delta) = -1 + \gamma \cdot \frac{1}{\gamma \cdot (1 - \beta - \delta)^{-1}} \cdot (-1) \cdot \gamma \cdot$$
$$(1 - \beta - \delta)^{-2} \cdot (-1) = -1 + \gamma \cdot (1 - \beta - \delta)^{-1}$$
$$s'_m(\delta) = 0 \Leftrightarrow -1 + \frac{\gamma}{1 - \beta - \delta} = 0 \Leftrightarrow$$
$$1 - \beta - \delta = \gamma \Leftrightarrow \delta = 1 - \beta - \gamma$$
$$s'_m(\delta) < 0 \Leftrightarrow \delta < 1 - \beta - \gamma$$
$$s'_m(\delta) > 0 \Leftrightarrow \delta > 1 - \beta - \gamma$$

Vi har altså, at s_m er en aftagende funktion af δ med en mindsteværdi, når $\delta = 1 - \beta - \gamma = \delta_m$, hvor mindsteværdien er $s_m(\delta_m) = \beta$, idet s_m kun er veldefineret, når $\delta \leq \delta_m$. Mindsteværdien β svarer jo netop til den situation, hvor den maksimale sygelighed er identisk med brøkdelen af syge ved begyndelsestidspunkt. Vi har således ingen epidemi ved denne situation.

Vi har altså, at såfremt en epidemi udvikler sig, så vokser andelen af de syge i befolkningen og kulminer til en maksimal brøkdel til et bestemt tidspunkt t_k. Denne kulminationssygelighed kan vi reducere ved i begyndelsen af epidemien at vaccinere brøkdelen δ af befolkningen. Når δ overskrider δ_m vil der ikke forekomme en epidemi i befolkningen. Da det i praksis er vanskeligt at bestemme størrelserne *h* og *k*, er det også svært at angive en præcis værdi for den ideale vaccinationsgrad δ_m ved en bestemt sygdomsepidemi. Visse kvalitative træk ved δ_m kan vi dog godt fremdrage.

Da $\gamma = h/kN$ vil der i to samfund med samme befolkningsstørrelse og ved samme sygdom og dermed formentlig samme *k*-værdi vaccineres en mindre brøkdel δ_m i et samfund med et godt sundhedsvæsen, hvor *h* er større end i et samfund med et dårligt sundhedsvæsen, idet helbredsraten *h* her mindre. Ved identiske sygdomme og behandlingsforhold skal vaccinationsgraden være større i storbyer end i mindre byer på grund af befolkningens størrelse.

Vi skal altså vaccinere alle i befolkningen bortset fra de syge ved begyndelsen og alle dem, som ikke vil blive syge, når epidemien kulminer. I praksis ved vi naturligvis ikke, hvem der ikke vil blive syge, når sygdommen kulminer, men vi kan her undlade at vaccinere dem, som sundhedsmæssigt forventes at have det bedste immunforsvar og de individer, der ikke er med i en risikogruppe for sygdommen.

Det ideale er altså at have en vaccinationsgrad $\delta_m = 1 - \beta - \gamma$. Er der tale om en meget smitsom sygdom, er γ lille, og dermed skal en stor del af befolkningen vaccineres. Er der derimod tale om en mindre smitsom sygdom, er γ stor, og dermed kan man nøjes med at vaccinere en mindre del af befolkningen.

Nu er vaccination og behandling af syge forbundet med udgifter for samfundet. Vi kan således godt have en meget smitsom sygdom f.eks. influenza, men med begrænsede udgifter ved behandling, og her kan en mindre vaccinationsgrad end δ_m være acceptabel. Er sygdommen meget smitsom ($\gamma \approx 0$) og omkostningstung, så er det vigtigt at opnå en vaccinationsgrad på δ_m. I denne situation er $\delta = \delta_m = 1 - \beta \approx 1$. Vaccination mod børnesygdomme svarer til denne situation.

Opfatter vi s_m som en funktion af *k*, kan man vise, at s_m er en voksende funktion af *k*, hvilket også forekommer yderst rimeligt, da store *k*-værdier svarer til, at sygdommen er meget smitsom, og dermed kan vi forvente, at kulminationssygelighed er stor. Opfatter vi derimod s_m som en funktion af *h*, kan vi vise at s_m er en aftagende funktion af *h*. Dette resultat er også fornuftigt, da store *h*-værdier svarer til en stor helbredsrate og dermed er en lille kulminationssygelighed også forventet. Da størrelserne *k* og *N* optræder på en symmetrisk form i s_m, kan vi konkludere, at s_m er en voksende funktion af *N*. Dette resultat kan opfattes som argument for at foretage karantæne i forbindelse med epidemiudbrud.

Lad os betragte den situation, hvor en befolkning på *N* deles i to dele N_1 og N_2, som ikke er i kontakt med hinanden. Da antallet af raske til kulminationstidspunktet er en konstant størrelse, nemlig *h/k*, haves, at der er dobbelt så mange raske til kulminationstidspunkterne, når befolkningen deles i to dele i forhold til den udelte befolkning. Denne metode kan vi således benytte til at forhindre en epidemi, idet såfremt en epidemi er så alvorlig, at brøkdelen af raske ved kulminationstidspunktet er γ, deles befolkningen i

$1/\gamma$ grupper, der ikke er i kontakt med hinanden. I hver gruppe er antallet af raske ved kulminationstidspunktet γN, og det samlede antal raske for alle grupperne er altså $\gamma N/\gamma = N$, og dermed haves ingen epidemi.

Ovenstående konklusion kan vi også ræsonnere os til ved at betragte den lille befolkningsgruppe med størrelsen $N_1 = \gamma N$. Betingelsen for at der ikke forekommer en epidemi i denne befolkningsgruppe er, at:

$$\delta_1 > 1 - \beta - \gamma_1 \Leftrightarrow \delta_1 > 1 - \beta - \frac{h}{kN_1} \Leftrightarrow$$
$$\delta_1 > 1 - \beta - \frac{h}{k\gamma N} \Leftrightarrow$$
$$\delta_1 > 1 - \beta - \frac{\gamma}{\gamma} \Leftrightarrow$$
$$\delta_1 > -\beta$$

Den sidste ulighed er naturligvis opfyldt, og dermed har vi vist, at der ikke vil forekomme en epidemi i de små befolkningsgrupper. Det ejendommelige resultat, at antallet af raske ved kulminationstidspunktet er en konstant, nemlig h/k, og uafhængigt af befolkningens størrelse er altså konsistent med den øvrige teori.

Såfremt vi deler befolkningen i to lige store grupper, kan vi også beregne kulminationssygelighed i de to grupper. Vi har nemlig at:

$$N_1 = a_1 N \wedge \gamma_1 = \frac{h}{kN_1}$$
$$a_1 = \frac{1}{2} \Rightarrow \gamma_1 = 2\gamma$$

Opfatter vi kulminationssygelighed (s_m) som en funktion af γ haves:

$$s_m(\gamma_1) = s_m(2\gamma) = 1 - \delta - 2\gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{2\gamma}{\alpha}\right)\right]$$
$$= 1 - \delta - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{2\gamma}{\alpha}\right)\right] - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{2\gamma}{\alpha}\right)\right] \Leftrightarrow$$
$$s_m(2\gamma) = 1 - \delta - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{\gamma}{\alpha}\right) - \ln(2)\right]$$
$$-\gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{2\gamma}{\alpha}\right)\right]$$
$$= s_m(\gamma) - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{2\gamma}{\alpha}\right) - \ln(2)\right] \Leftrightarrow$$
$$s_m(2\gamma) = s_m(\gamma) - \gamma \cdot \left[1 - \ln\left(\frac{4\gamma}{\alpha}\right)\right]$$

Kulminationssygelighed ved karantæne er mindre end i den udelte befolkning, da vi har, at:

$$1 - \ln\left(\frac{4\gamma}{\alpha}\right) > 0 \Leftrightarrow \ln\left(\frac{4\gamma}{\alpha}\right) < 1 \Leftrightarrow 4\gamma < \alpha\, e \Leftrightarrow$$
$$4\gamma < (1 - \beta - \delta) \cdot e \Leftrightarrow \delta < 1 - \beta - 4\frac{\gamma}{e}$$

Den sidste ulighed er opfyldt ved små vaccinationsgrader og det er altså i disse situationer, at en karantæne er mest hensigtsmæssig. En anden fordel ved en karantæne er, at den ideale vaccinationsgrad formindskes i de mindre befolkninger. Vi har nemlig at:

$$\delta_m = 1 - \beta - \gamma = 1 - \beta - \frac{h}{kN}$$
$$\delta_{1m} = 1 - \beta - \gamma_1 = 1 - \beta - \frac{\gamma}{a_1}$$

Ved en meget smitsom epidemi, hvor $\gamma = 0{,}2$, vil den ideale vaccinationsgrad falde fra 78% til 58% ved en begyndelsessygelighed (β) på 2% og en deling af befolkningen i to lige store dele ($a_1 = ½$). I en situation, hvor den ideale vaccinationsgrad ikke kan opnås pga. af manglende vacciner/resurser, er en karantæne således en lavteknologisk metode til at begrænse epidemien.

Økonomiske forhold ved vaccination og sygdomsbehandling

Lad os undersøge, hvilke økonomiske konsekvenser for samfundet, der er forbundet med størrelsen s_m ved en forøget vaccinationsgrad δ. Lad p_s og p_r henholdsvis angive omkostningerne pr. person ved sygdomsbehandling og ved vaccination. Omkostninger ved sygdomsbehandling er altid større end omkostninger ved vaccination, da vaccinering koster som regel en konsultation hos en læge/sygeplejerske samt udgiften til køb af vaccinen, mens sygdomsbehandling koster mindst en konsultation evt. flere og muligvis også hospitalsindlæggelse samt udgifter til medicin. Da det er omkostninger for samfundet, der er relevante, er omkostninger ved udvikling af vaccinen ikke medtaget, idet disse afholdes af medicinselskabet. Vi har altså:

- $s_m(\delta_1)$: kulminationssygelighed ved vaccinationsgrad δ_1
- $s_m(\delta_2)$: kulminationssygelighed ved vaccinationsgrad δ_2, hvor $0 < \delta_1 < \delta_2 < \delta_m$

Da s_m er en aftagende funktion, er $s_m(\delta_1) > s_m(\delta_2)$, og dermed spares der omkostninger i form af færre sygdomsbehandlinger ved en forøgelse af vaccinationsgraden δ.

Sparede omkostninger: $[s_m(\delta_1) - s_m(\delta_2)] \cdot p_s$.
Der forekommer øgede omkostninger pga. en større vaccinationsgrad.

Øgede omkostninger: $(\delta_2 - \delta_1) \cdot p_r$. En forøgelse af vaccinationsgraden vil være økonomisk gunstig såfremt at:

$$[s_m(\delta_1) - s_m(\delta_2)]\, p_s > (\delta_2 - \delta_1)\, p_r \Leftrightarrow$$

$$-\frac{[s_m(\delta_2) - s_m(\delta_1)]}{(\delta_2 - \delta_1)} > \frac{p_r}{p_s} \Leftrightarrow$$

$$\frac{[s_m(\delta_2) - s_m(\delta_1)]}{(\delta_2 - \delta_1)} < -\frac{p_r}{p_s} \Leftrightarrow$$

$$\frac{[s_m(\delta_2) - s_m(\delta_1)]}{(\delta_2 - \delta_1)} < -\mu \wedge \mu = \frac{p_r}{p_s}$$

Af ovenstående betragtninger angående forholdet mellem p_r og p_s antager vi altså, at $\mu < 1$.

Vi viser nu, at s_m er en konveks funktion af δ ved beregning af s''_m.

$$s''_m(\delta) = \frac{d}{d\delta}(-1 + \gamma(1 - \beta - \delta)^{-1})$$

$$= \gamma(-1)(1 - \beta - \delta)^{-2}(-1) \Leftrightarrow$$

$$s''_m(\delta) = \frac{\gamma}{(1 - \beta - \delta)^2} > 0$$

Altså er s_m en aftagende konveks funktion af δ. Vi har hermed følgende betingelse opfyldt:

$$s'_m(\delta_1) < \frac{[s_m(\delta_2) - s_m(\delta_1)]}{(\delta_2 - \delta_1)} < -\mu$$

Idet ovenstående skal gælde for vilkårlige værdier for δ_1 og δ_2 fra intervallet $[0, \delta_m]$ og indsættes den afledede af s_m haves følgende:

$$-1 + \frac{\gamma}{1 - \beta - \delta_1} < -\mu \Leftrightarrow$$

$$\frac{\gamma}{1 - \beta - \delta_1} < 1 - \mu \Leftrightarrow$$

$$\frac{\gamma}{1 - \mu} < 1 - \beta - \delta_1 \Leftrightarrow$$

$$\delta_1 < 1 - \beta - \frac{\gamma}{1 - \mu} = \delta_{øvre}$$

Det er altså økonomisk rentabelt med en undervaccinering af befolkningen. Denne øvre vaccinationsgrad er naturligvis afhængig af omkostningsforholdet μ. Ved meget små omkostninger ved vaccination er $\mu \approx 0$, og vi har hermed, at $\delta_{øvre} \approx 1 - \beta - \gamma = \delta_m$, hvor δ_m er den ideale vaccinationsgrad. Vi kan også finde en øvre grænse for omkostningsforholdet μ, hvor en vaccinationsgrad på nul er økonomisk rentabel. Vi har nemlig at

$$\delta_{øvre} \geq 0 \Leftrightarrow < 1 - \beta - \frac{\gamma}{1 - \mu} \geq 0 \Leftrightarrow$$

$$1 - \beta \geq \frac{\gamma}{1 - \mu} \Leftrightarrow 1 - \mu \geq \frac{\gamma}{1 - \beta} \Leftrightarrow$$

$$\mu \leq 1 - \frac{\gamma}{1 - \beta} = \mu_{øvre}$$

Når omkostningerne ved sygdomsbehandling bliver af omtrent samme størrelse som omkostninger ved vaccination, ændres den øvre vaccinationsgrad dramatisk mod lavere værdier, som det ses af nedenstående skema.

I skemaet er resultaterne for to epidemier angivet. Ved begge epidemier er 5% af befolkningen syge ved starten og ved den mere smitsomme sygdom (A) er kun 20% af befolkningen raske ved kulminationstidspunktet, mens det ved tilsvarende brøkdel er 60% for den mindre smit-

β	γ	μ	$\delta_{øvre}$	δ_m	$\mu_{øvre}$	**Bemærkning**
0,05	0,2	0,1	0,73	0,75	0,79	Smitsom
0,05	0,2	0,5	0,55	0,75	0,79	”
0,05	0,2	0,75	0,15	0,75	0,79	”
0,05	0,6	0,1	0,28	0,35	0,37	Mindre smitsom
0,05	0,6	0,2	0,20	0,35	0,37	”
0,05	0,6	0,3	0,09	0,35	0,37	”

somme sygdom (B). Ved sygdom A er den ideale vaccinationsgrad 75%, mens det tilsvarende tal for sygdom B er 35%. Når sygdomsbehandling er dyr og f.eks. 10 gange dyrere end omkostninger ved vaccination kan vaccinationsgraden forskydes mod lavere værdier nemlig 73% og 28% for henholdsvis sygdom A og sygdom B af økonomiske grunde. Det bemærkes, at forskydning mod lavere værdier er størst ved den mindre smitsomme sygdom B. Efterhånden som sygdomsbehandling bliver billigere, og når det f.eks. kun er 1,5 gange så dyrt som vaccinationsomkostninger, så kan vaccinationsgraden sættes helt ned til 15% fra den ideale værdi på 75% for sygdom A. En vaccinationsgrad på nul vil være acceptabel, når udgifterne til sygdomsbehandling er ned på 1,27 gange udgifterne til vaccinationsbehandling. Der iagttages altså en voldsom ændring i vaccinationsgraden som følge af lavere udgifter til sygdomsbehandling.

Ved den mindre smitsomme sygdom B behøver sygdomsomkostninger ikke at falde så voldsomt for at nedsætte den økonomiske øvre vaccinationsgrad, idet såfremt sygdomsbehandling koster 3,33 gange vaccinationsomkostninger, så kan vaccinationsgrad ændres fra den ideelle værdi på 35% til en øvre værdi på 9%. Her er en vaccinationsgrad på nul acceptabel, når sygdomsbehandling koster 2,7 gange vaccinationsomkostninger.

Lad os nu udvide disse økonomiske betragtninger til ikke kun at gælde ved kulminationstidspunktet, men til dække hele epidemiforløbet. Hertil skal vi kende den samlede brøkdel, der er blevet syge under epidemien. Da andelen af syge $s(u)$ er en positiv størrelse haves generelt at $s(u) \geq 0$ og den maksimale andel af immune i befolkningen er bestemt som løsning til ligningen $s(u) = 0$. Lad os betragte funktionen $s(u)$:

$$s(u) = 1 - u - (1 - \beta - \delta) \cdot e^{\frac{\delta - u}{\gamma}}, \quad \delta \leq u \leq 1$$

$$s(\delta) = \beta > 0$$

$$s(1) = -(1 - \beta - \delta) \cdot e^{\frac{\delta - 1}{\gamma}} < 0$$

Da $s(u)$ er en kontinuert funktion, haves altså, at ligningen $s(u)=0$ har én løsning i intervallet $]\delta,1[$. Lad os betegne denne løsning i dette interval som u_{max}.

Men da de immune før har været syge, medmindre de var immune ved begyndelsen af epidemien, har vi altså at den samlede brøkdel af syge under epidemien ($T_\gamma(\delta)$) kan beregnes som:

$$T_\gamma(\delta) = u_{max}(\delta) - \delta$$

Da $T_\gamma(\delta) < 1$ har vi altså, at en vis brøkdel af befolkningen vil forblive raske under hele epidemien, uanset hvor smitsom den er.

Lad os betragte en given sygdomsepidemi med to forskellige vaccinationsgrader, nemlig δ_1 og δ_2, idet $\delta_2 > \delta_1$. En forøgelse af vaccinationsgraden vil være økonomisk gunstig, under forudsætning af, at $T_\gamma(\delta)$ er en aftagende funktion, såfremt at:

$$(\delta_2 - \delta_1) \cdot p_r < [T_\gamma(\delta_1) - T_\gamma(\delta_2)] \cdot p_s \Leftrightarrow$$

$$(\delta_2 - \delta_1) \cdot p_r < [(u_{max}(\delta_1) - \delta_1) - (u_{max}(\delta_2) - \delta_2)] \cdot p_s \Leftrightarrow$$

$$(\delta_2 - \delta_1) \cdot p_r < [(u_{max}(\delta_1) - u_{max}(\delta_2)) + (\delta_2 - \delta_1)] \cdot p_s \Leftrightarrow$$

$$p_r < \left[\frac{u_{max}(\delta_1) - u_{max}(\delta_2)}{\delta_2 - \delta_1} + 1 \right] \cdot p_s \Leftrightarrow$$

$$\frac{p_r}{p_s} < 1 - \frac{u_{max}(\delta_2) - u_{max}(\delta_1)}{\delta_2 - \delta_1} \wedge \frac{p_r}{p_s} = \mu \Leftrightarrow$$

$$\mu - 1 < - \frac{u_{max}(\delta_2) - u_{max}(\delta_1)}{\delta_2 - \delta_1}$$

Ved videre omskrivning haves at:

$$\frac{u_{max}(\delta_2) - u_{max}(\delta_1)}{\delta_2 - \delta_1} < 1 - \mu$$

Det skal her erindres, at $0 < \mu < 1$ og dermed er $1 - \mu$ er en positiv størrelse. Vi kan formode, at funktionen $u_{max}(\delta)$ er en aftagende funktion, hvilket forekommer meget rimeligt, idet en større vaccinationsgrad må medføre en mindre sygelighed i befolkningen. Funktionen $u_{max}(\delta)$ kan tabellægges ved numeriske beregninger, og dermed kan påstanden om dens monotoniforhold verificeres. Vi antager altså, at $u_{max}(\delta)$ er en aftagende funktion, og dermed er forudsætningen om, at $T_\gamma(\delta)$ er aftagende naturligvis automatisk opfyldt. For vilkårlige værdier for δ_1 og δ_2 fra intervallet $[0, \delta_m]$ har vi altså at:

$$\mu'_{max}(\delta) < 0 \Rightarrow \frac{u_{max}(\delta_2) - u_{max}(\delta_1)}{\delta_2 - \delta_1} < 0 < 1 - \mu$$

Hermed har vi vist, at en forøgelse af vaccinationsgraden altid vil være økonomisk gunstig uanset omkostningsforholdet mellem vaccination og sygdomsbehandling blot, at det sidste er mere omkostningstung end det første. Vaccinationsgraden skal naturligvis være under den ideale vaccinationsgrad $1 - \beta - \gamma = \delta_m$, idet der ved overskridelse af denne grænse ikke vil forekomme en epidemi. Denne konklusion afviger fra situationen ved kulminationssygelighed, idet vaccinationsgraden der skulle reduceres for at opnå en økonomisk gevinst. Kulminationssygelighed er en vigtig størrelse såfremt, at der er kapacitetsproblemer ved behandling af sygdommen, men den samlede byrde for samfundet er den totale sygelighed T_γ under epidemien, og her er det betryggende at vide, at der ingen økonomisk fordel er ved at spare på vaccinering blandt befolkningen.

Det betyder ikke, at hele befolkningen skal vaccineres, men den maksimale brøkdel $\delta_m = 1 - \beta - \gamma$, som vil være tæt på 1, såfremt epidemien er meget smitsom og noget mindre ved en mere mild epidemi. For at drage sammenligning med den evt. kommende influenza A epidemi, understøtter denne analyse en stor vaccinationsgrad i befolkningen, men da sygdomsforløbet er mild, er det tænkeligt, at mange ikke vil søge lægebehandling, og derfor er antagelsen om at $\mu < 1$ muligvis ikke opfyldt.

Konklusion

Epidemien er karakteriseret ved konstanterne k og h, der angiver væksthastigheden for udbredelse for de syge og de immune i befolkningen. Desuden spiller størrelsen $\gamma = h/kN$, der angiver brøkdelen af raske ved kulminationstidspunktet, en stor rolle i udvikling af en epidemi. Den ideale vaccinationsgrad δ_m, hvor der ikke vil forekomme en epidemi er givet som $\delta_m = 1 - \beta - \gamma$, og derfor skal vaccinationsgraden være større i en stor befolkning end i en lille befolkning ved udbredelse af den samme sygdom, og når forholdene for sygdomsbehandling i de to samfund er lignende. Et udtryk for kulminationssygelighed er også fundet, idet den er bestemt af parametrene δ, β og γ. Vaccinationsgraden δ kan reduceres for at opnå en økonomisk gevinst i forbindelse med kulminationssygeligheden. Den derved fundne øvre vaccinationsgrad er naturligvis afhængigt af omkostningsforholdet (μ) mellem udgiften pr. patient ved vaccination og ved sygdomsbehandling. Ved meget store behandlingsudgifter er den øvre vaccinationsgrad identisk med δ_m. Betragter vi derimod den meget vigtige størrelse nemlig den totale sygelighed under hele epidemien haves, at der ingen økonomisk fordel er ved at spare på vaccinationerne under forudsætning af at $\mu < 1$.

Der er stadig en del aspekter af denne epidemimodel, der er interessante, f.eks. et bevis for at $u_{max}(\delta)$ er en aftagende funktion og en bestemmelse eller vurdering af kulminationstidspunktet for epidemien.

Ref:
Modelsnak-differentialligningsmodeller, Morten Blomhøj & Klavs Frisdahl: FAG (1985) ◊