

		Odder Gymnasium	Studieretningsprojekt 2014/15
Elevnavn:		ID:	
Studieretningsfag:		Bioteknologi A – Matematik A – Fysik B	
Valgfag:		Psykologi C	

Valg af fag og område til 3g SRP:

Studieretningsfag på A-niveau:	Bioteknologi	Niveau: A	Vejleders initialer:
Øvrigt fag på mindst B-niveau:	Matematik	Niveau: A	Vejleders initialer:
Område: Epidemier			

Elevunderskrift:	Dato: 28/10-14	ID:
Vejleders underskrift:	Dato: 28/10-14	Vejleders initialer:
Vejleders underskrift:	Dato: 28/10-14	Vejleders initialer:

Eleven har ansvaret for at få udfyldt ovenstående skema og aflevere blanketten på kontoret senest tirsdag d. 28. oktober 2014 kl. 12.40



**Odder
Gymnasium**

**Studieretningsprojekt
2014/15**

Elevnavn:

ID:

Udfyldes af vejlederne og afleveres på kontoret senest onsdag den 19. november 2014 kl. 11.00

Opgavens ordlyd – fag og område fremgår af næste side:

Verden oplever lige nu et større udbrud af sygdommen Ebola. Gør rede for sygdomsforløb og smitteveje for Ebola. Forklar hvorfor dette udbrud har sat verdenssamfundet i forhøjet beredskab og angiv nogle årsager til at sygdommen har kunnet brede sig.

Opstil en matematisk model, der kan beskrive forløbet i et udbrud af Ebola i en population. Anvend modellen til at undersøge mulige scenarier for det nuværende udbruds videre forløb.

Diskuter, hvorvidt der er tale om en epidemi, og giv begrundede forslag til, hvordan en videre udbredelse af sygdommen kan begrænses (inddrag det vedlagte bilag). Kom herunder ind på mulighederne for at udvikle en vaccine mod Ebola, og diskuter hvordan et vaccinationsprogram kunne gennemføres.

Omfang: 15-20 sider excl. bilag.

Bilag: Maya Nissen, "*Kliniske forsøg på ebolapatienter på vej til Vestafrika*", dr.dk 13.11.2014
<http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/11/13/140802.htm>

Dato:

19/11-2014

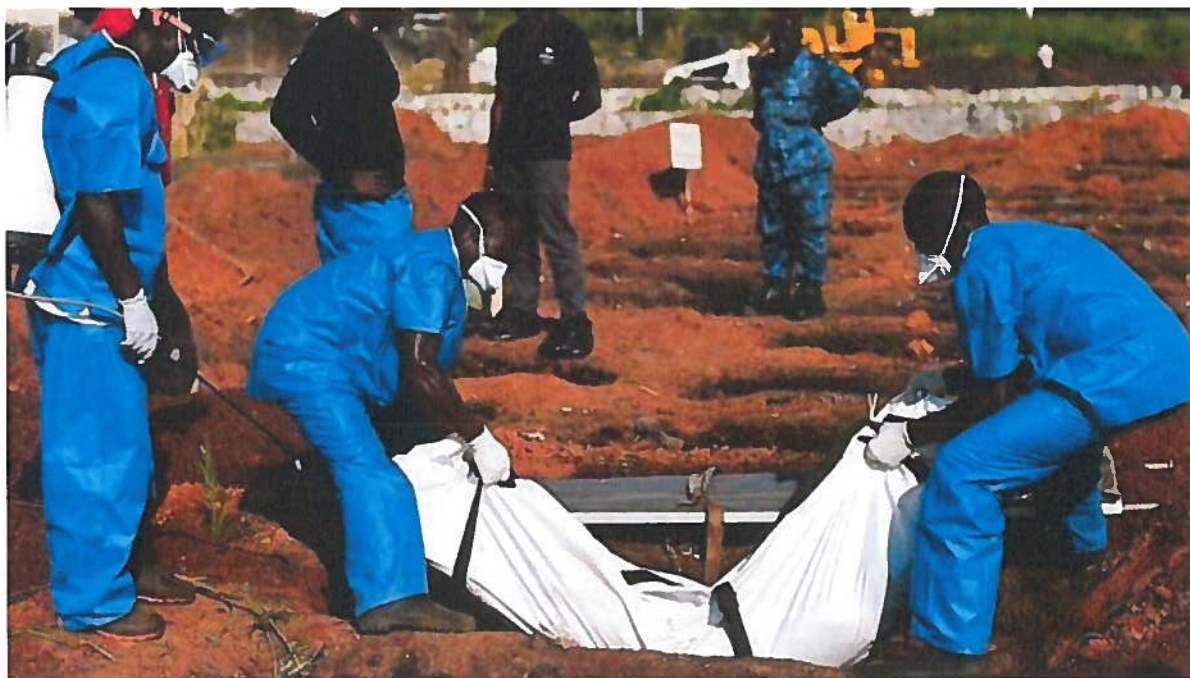
Opgaven udleveres mandag d. 24. november 2014 kl. 14 i AUD

Opgavebesvarelsen afleveres elektronisk senest mandag d. 8. december 2014 senest kl. 14 i Lectio (se vejledning til aflevering på skriftlighedsportalen under studieretningsprojektet på www.odder-gym.dk)

Kliniske forsøg på ebolapatienter på vej til Vestafrika

Læger Uden Grænser går snart i gang med at teste tre nyudviklede behandlingsformer mod ebola i de tre hårdest ramte lande.

13. NOV. 2014



Sundhedspersonale i Freetown, Sierra Leone, lægger endnu et ebola-offer i graven.
Foto: Francisco Leong © Scanpix

Af Maya Nissen

BODY LOOP

I de vestafrikanske lande Guinea, Liberia og Sierra Leone fortsætter

kampen mod den dødelige ebola-virus, som foreløbig har taget livet af mindst 5.160 mennesker.

LÆS OGSÅ WHO: Over 13.000 har nu fået farlig ebola

Nu optrapper Læger Uden Grænser indsatsen mod virussen, som siden marts har hærget Vestafrika.

Det sker ved en række eksperimentelle kliniske forsøg, hvor sundhedspersonale fra den frivillige organisation vil teste tre nyudviklede behandlingsformer på organisationens vestafrikanske behandlingscentre.

Samarbejder med universiteter

Forsøgene vil blive gennemført i samarbejde med tre forskellige forskningsinstitutioner fra Belgien, Frankrig og England, der arbejder med hver sin behandlingsform.

- Vi har indgået et unikt internationalt samarbejde i forsøget på at finde en effektiv behandling til de mange ebolapatienter, som lider af en sygdom, der i dag dræber mellem 50 og 80 procent af de smittede, siger læge Annick Antierens.

LÆS OGSÅ 2-årige Emile startede ebola-epidemien

Antierens koordinerer Læger uden Grænsers samarbejde med de øvrige forskningsinstitutioner. Hun fortæller, at samarbejdet er kommet i stand på baggrund af en fælles ambition om at øge overleveschancerne for dem, der er smittet i dag.

Kun med patienternes samtykke

Ifølge Læger Uden Grænser vil forsøgene blive foretaget i tæt samarbejde med de berørte lokalsamfund og patienternes samtykke. En meget bred gruppe af patienter kan medvirke i forsøgene, og succeskriteriet er, at de overlever i minimum 14 dage.

Organisationerne vil teste den to typer behandling i byerne Guéckédou og Conakry i Guinea, mens den sidste type behandling vil finde sted på et endnu ikke offentliggjort behandlingscenter.

Det vil være forskere fra University of Oxford, det franske nationale institut for sundhed og Institute of Tropical Medicine Antwerp, som står for forsøgene i samarbejde med WHO og de lokale sundhedsmyndigheder.

Ingen kendt kur

To af behandlingstyperne er anti-virale, mens den sidste type er behandling af smittede med antistoffer fra blod fra kurerede patienter.

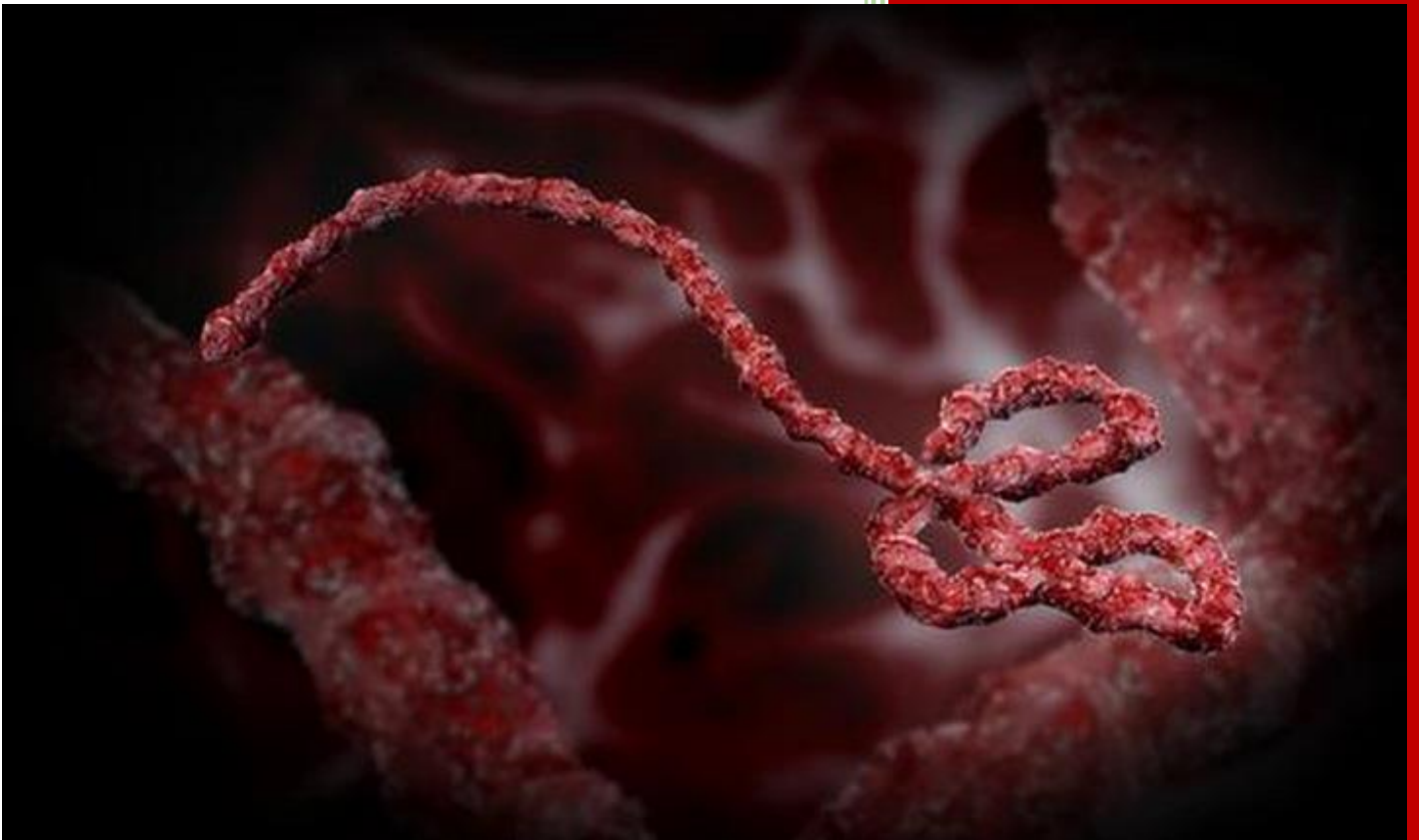
- Blod eller blodplasma fra overlevende ebolapatienter indeholder antistoffer mod patogener, og den såkaldte plasmametode har været anvendt i forbindelse med behandling af andre virale infektionssygdomme, forklarer Johan van Griensven, koordinerende leder fra Antwerp Institute for Tropical Medicine, som er en af de institutioner, der tager del i forsøgene.

LÆS OGSÅ [Amerikansk ebola-overlever donerer blod til smittet sygeplejerske](#)

WHO har udvalgt de to andre forsøgslægemidler, brincidofovir og favipiravir, blandt flere mulige kandidater efter grundig vurdering af præparaternes sikkerheds-og effektivitetsprofiler, tilgængelighed og lette anvendelighed.

Forsøgene vil blive påbegyndt i december måned, og man forventer, at de første resultater vil ligge klar til januar næste år.

Studieretningsprojekt om Ebola



Odder Gymnasium

Vejledere:

Abstract

The subject of this paper is Ebola. Firstly, the paper gives an account of courses of the disease and mode of transmission for Ebola, and it explains why the current Ebola-outbreak is the largest until now.

Secondly, I have set up a mathematical model, which describes the current Ebola-outbreak and its further course in a population. By using the model, I have investigated whether or not, the outbreak is an epidemic and how the spread of the disease can be limited. In my research, I have included the potential development of a vaccine and how a vaccine program could be implemented.

Once the virus infects the body, the infected do not have symptoms during the incubation period, but after the period, the symptoms will become worse by the day. In the final stages, the organs will fail and the patient will die. Ebola-virus transmits through body fluid and secretions, and the researchers consider that the bat is the original disease carrier.

Until now only small isolated local communities, have been infected, therefor the disease has not spread. This has resulted in our part of the world misjudging the situation this time around, as the disease this time sprung from an area with a larger population. Furthermore, poor hygiene has caused that Ebola, is now out for control.

The mathematical model, the SEIRD-model, shows that the Ebola-outbreak probably is an epidemic. Additionally the SERID-model proves that 61 percent at the population will die because of Ebola if the disease is not restricted. It is possible to limit the progress of the outbreak by introducing teaching about the virus to the population, and evolve drugs and vaccines. Even though a vaccine is developed, it would be problematic to implement a vaccination program, because they do not have an index of names, as we know in Denmark.

Indholdsfortegnelse

Abstract	1
Indledning.....	3
1. Sygdomsforløb.....	4
1.1 Virus trænger ind i kroppen	4
1.2 Symptomer	5
1.3 Immunsystemet.....	5
1.4 Diagnostisering	7
2. Smitte	8
2.1 Den naturlige, passive smittebærer	8
3. Det største Ebola-udbrud hidtil	9
4. Matematisk modellering	10
4.1 SERID-modellen og SD-diagrammer	10
4.2 Definitioner af variable og parametre	11
4.3 Problemstilling fra den virkelige verden.....	11
4.4 Matematisering	11
4.5 Matematisk løsning – modellen kalibreres	13
4.6 Validering.....	14
5. Det nuværende udbruds videre forløb.....	16
5.1 Medicin	16
5.2 Undervisning.....	18
5.3 Vaccination	19
6. En epidemi?	21
7. Udvikling af medicin	21
8. Udvikling af en vaccine	23
Konklusion	25
Litteraturlise	27

Indledning

I 1976 blev et lokalsamfund i DR Congo, nær Ebola-floden, ramt af den ukendte og dødbringende virus, der senere blev opkaldt efter floden, og fik navnet Ebola-virus. Ebola er af virusfamilien filoviridae. Der findes fem stammer af Ebola-virus kaldet Zaire, Bundibugyo, Tai Forest og Reston. I øjeblikket hærger Ebola-Zaire i Vestafrika.

Denne opgave handler om Ebola. Opgaven beskriver sygdomsforløb og smitteveje for Ebola, og det undersøges hvad der har gjort, at dette Ebola-udbrud er det største hidtil.

Dernæst opstilles den matematiske model, SEIRD-modellen, der kan beskrive forløbet af det nuværende Ebola-udbrud i en population. Endvidere benyttes modellen til at undersøge hvordan det nuværende Ebola-udbrud, kan inddæmmes.

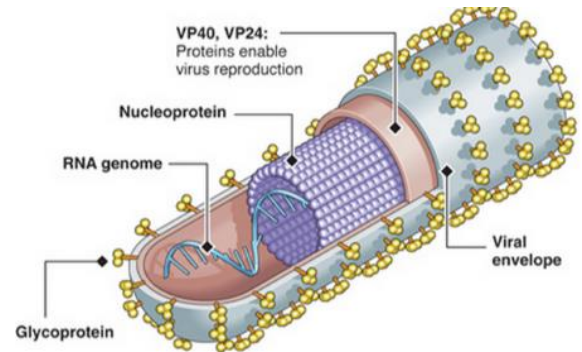
Det diskuteres kort, hvorvidt der er tale om en epidemi. Til sidst undersøges mulighederne for udvikling af medicin og en vaccine mod Ebola, og det diskuteres hvorvidt det er muligt at vaccinere befolkningen i Vestafrika.

1. Sygdomsforløb

1.1 Virus trænger ind i kroppen

Ebola-virus er en trådformet RNA-virus (antisense), der er ca. 970 nm lang og ca. 80 nm bred. På Figur 1¹ ses Ebola-virus' struktur. Som figuren illustrerer, er arvematerialet omgivet af en kerne-struktur bestående af nucleoproteiner. Udenom findes proteinerne VP40 og VP24, der gør det muligt for virussen at reproducere sig selv. Yderst er Ebola-virus-partiklen beskyttet af en kappe indeholdende glykoproteiner, der stikker ud som små antenner. Det specielle ved disse glykoproteiner er, at man ikke kender deres eksakte strukturelle opbygning eller funktion, som man gør ved glykoproteinerne (hæmagglutinin og neuraminidase) for influenza-virus.

Figur 1, Ebola-virus

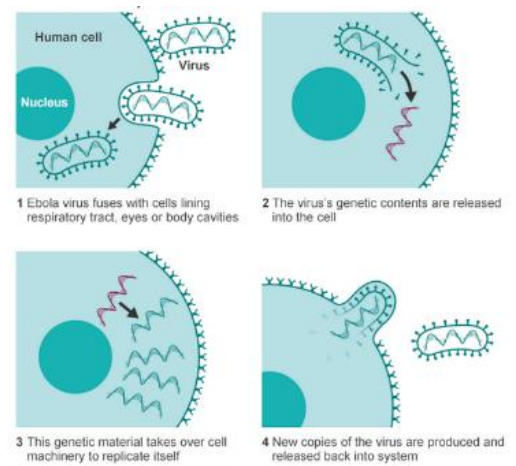


Infektionen starter ved virus trænger ind i kroppen via næse, mund eller åbne sår, hvorefter kroppes celler inficeres. Dette gør virus generelt, fordi de ikke selv har organeller til replikation, og er derfor er de afhængige af en værtscelle.

Viruscyklus består af fire trin: (se Figur 2²)

1. Endocytose: Glykoproteinerne på Ebola-virus' overflade binder til receptor-molekylerne på værtscellens overflade, hvorved Ebola-virus optages i værtscellen.
2. Ebola-virus frigiver arvematerialet samt enzymer til værtscellens cytoplasma via ukendte mekanismer (eks. pga. pH-miljø), hvor virus-genomet transporteres ind i værtscellens kerne.

Figur 2, viruscyklus



3. Ebola-virus-gener replikeres, transkriberes og translateres til funktionelle proteiner, der kan anvendes ved dannelsen af nye virus-partikler. Antisense-RNA har den komplementære nucleotidsammensætning i forhold til de proteiner, der skal dannes. Derfor skal der laves sense-RNA, der fungerer som mRNA i værtscellen.

¹ Billede: www.torontosun.com

² Billede: www.bbc.com

4. Exocytose: De nydannede viruspartikler frigives. Herefter kan de nye vira, inficere nye værtsceller og cyklussen gentages. Hos Ebola-virus foregår alle fire punkter hurtigt, hvorved inkubationstiden er kort. Dette bevirker et forholdsvis kort og aggressivt sygdomsforløb.³

1.2 Symptomer

Når virus er trængt ind i kroppen, er personen smittet. Herefter følger inkubationsperioden på 2-21 dage, men gennemsnitligt tager perioden 4-10 dage. I dette tidsrum oplever den smittede ikke symptomer på sygdommen, og personen er ikke smittefarlig.

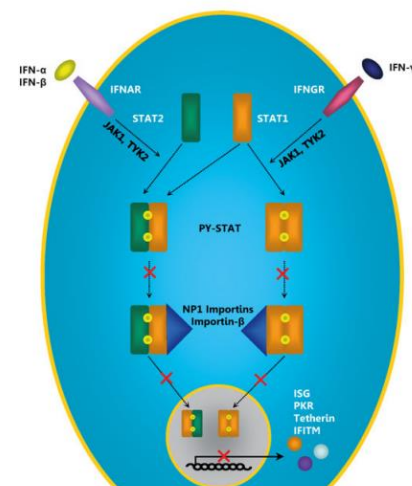
Sygdomsforløbet karakteriseres ved tre faser. Første fase består af influenzalignende symptomer med hovedpine, træthed, muskelsmerter, feber, ondt i halsen og ømme og røde slimhinder ved øjnene. Anden fase er med opkast, høj feber, diarré og hududslæt. Tredje og sidste fase er voldsom. Oftest oplever Ebola-smittede svære blødninger i indre organer og blødninger fra kropsåbninger, hvilket skyldes, at Ebola-virus hæmmer blodets evne til at størkne. Ebola spredes ved cirkulation af inficeret blod, derfor angribes organer og alle dele af kroppen undtagen skelettet.⁴ Idet, at alle organer inficeres, betyder det, at kroppen udsættes for multiorgansvigt, og patienten dør. Dernæst er dødsårsagerne chok og blodtab.⁵ Op til 90 procent af Ebola-smittede dør af kvæstelserne.⁶

1.3 Immunsystemet

For de, som ikke dør, er det kroppens immunsystem, der nedbryder Ebola-virus. I øjeblikket findes der ikke godkendte vacciner eller andre former for medicin mod Ebola. Fokus på hygiejne, ernæring og dehydrering, er de eneste midler, der findes for at kunne forstærke immunsystemet.

Immunforsvaret kan opdeles i to: 1) Det uspecifikke immunsystem og 2) Det specifikke immunsystem.

Det uspecifikke immunsystem er det medfødte forsvar. Udadtil er mennesket beskyttet af passive forsvarsforanstaltninger, som fungerer som barrierer for udefrakommende patogener, som fx huden. Hvis det alligevel lykkes virussen at trænge gennem det passive forsvar, aktiveres det aktive forsvar. Det aktive forsvar består af granulocytter og monocytter, som differentierer til makrofager i vævet. Makrofagerne fagocyterer fremmede mikroorganismer og flere tiltrækkes



Figur 3, blokering

³ Biologi C+B, Jensen, 2009, side 17

⁴ Artikel: Er det i orden at bruge uprøvet medicin?

⁵ www.netdoktor.dk: Symptomer

⁶ www.msf.dk: Ebola

ved kemotaxi. Når virussen er nedbrudt, påhæftes virus-antigener på makrofagens overflade, som signalerer til resten af immunforsvaret, at der er fremmede mikroorganismer i kroppen. Antigener er glykoproteiner, der bundet til membranen på alle celler og alle celler har en unikt sammensætning af antigener.

Signaleringen til resten af immunforsvaret kan ske via komplementaktivering gennem signalstoffer, udskilt fra makrofagerne. Komplementsystemet består af inaktive proteiner før aktiveringen. Når makrofagerne signalerer, at der er fremmede mikroorganismer i kroppen, aktiveres først ét komplementprotein, der efterfølgende aktiverer næste protein osv. Derved fås effektive proteiner, som fungerer som antivirale effektor proteiner, som kan angribe fremmede patogener. Dernæst udsender komplementsystemet lymfokiner, der signalerer til kroppens immunforsvarsceller, at der er en infektion.

I tilfælde af Ebola infektion blokeres kroppens immunforsvar. Som forklaret udsendes der signalstoffer, fx interferoner, der signalerer til cellerne, at der er virus i kroppen. Ebola-virus indeholder et protein kaldet VP24. VP24 blokerer for proteinet STAT1. På Figur 3 illustreres problemet ved blokeringen af STAT1. STAT1 kan ikke translokere ind i cellekernen, og derved sker transskriptionen af signalstofferne ikke, som skal aktivere immunceller og hindre reproduktion af vira. Derfor aktiveres immunresponsen ikke og immunsystemscellerne forbliver inaktive. Immunforsvaret er derfor svækket fra infektionens start.⁷

Ebola inficerer, som nævnt, blodet og derfor også leukocytterne. Det fører til et markant fald af leukocytter og dermed også et fald af makrofager. Makrofagerne er den første forsvarsforanstaltning, efter virus er trængt ind i kroppen. Når der er få makrofager, betyder det, at der fagocyteres færre viruspartikler, og derudover hindres makrofagerne i at tiltrække flere makrofager. Det betyder, at immunforsvaret svækkes, og Ebola-virus kan reproducere sig selv.

Hvis kroppen ikke er i stand til at bekæmpe virus ved det uspecifikke immunforsvar, aktiveres det specifikke forsvar.

Det specifikke forsvar aktiverer specifikke immunforsvarsceller. Når makrofager i det uspecifikke immunsystem nedbryder virus, og påhæfter antigener på sin egen overflade, aktiveres T-hjælpecellerne i det specifikke immunforsvar. T-hjælpecellerne har receptorer kaldet CD-4-receptorer og T-cellereceptorer, TCR. Receptorerne binder sig til antigenerne på makrofagernes overflade ved MHC II-protein. MHC-systemet er vigtig, da det skelner mellem kroppens egne celler og fremmede mikroorganismer. Herved sikres det, at det kun er fremmede mikroorganismer, der angribes. MHC I viser endogene antigener, der er inficeret af fremmede mikroorganismer, hvor MHC II viser exogene antigener, der er opta-

⁷ www.motherboard.vice.com: How the Ebola Virus Kills:

get fra omgivelserne. De aktiverede T-hjælpeceller er behjælpelige med aktivering af de antigen-følsomme B-lymfocytter. Aktiveringen fører til modning og deling af B-lymfocytter, hvor der dannes henholdsvis B-hukommelsesceller og plasmaceller. Plasmacellerne producerer antistof mod det bestemte antigen. Antistoffer består af proteiner, der kan uskadeliggøre antigener. B-hukommelsescellerne husker antigenet ved evt. ny infektion. Levetiden for huskeceller er oftest livsvarig. Det må derfor *forventes*, at en helbredt person, opnår immunitet resten af livet. En person, der har overlevet Ebola-virus, kan derfor ikke blive syg igen, *medmindre* det er en anden Ebola-type, og derfor et andet antistof, der skal til for at nedbryde antigenerne. T-hukommelsescellen har samme funktion som B-hukommelsescellen.

Når antistofferne er dannet vil de cirkulere i blodet og binde sig antigenerne, herefter fagocyterer makrofagerne antigenerne og de påsatte antistoffer.

Det uspecifikke og specifikke immunforsvar indeholder celler, som kan aktiveres til at dræbe virus, kaldet hhv. T-dræber og NK-celler (Naturlig forekommende Killer celler). T-dræberceller aktiveres, fordi makrofagerne ikke kan nedbryde virus inde i værtscellen. Når virus overtager stofskiftet, udstilles der virusantigener på værtscellens overflade på MHC I-proteiner. Samtidig udsendes der signalstoffer, der aktiverer andre T-dræberceller. T-dræbercellen kobles til den inficerede celle ved hjælp af CD8- og T-cellereceptor. Ved sammenkobling dræbes værtscellen og virussen.

I yderste nød aktiveres NK-cellerne, der er en slags fagocytter. NK-cellen er farlig, da den kan ødelægge alt omkring sig. Cellen har to funktioner, 1) den kan udsende signalstoffer til celler i nærheden. Cellemembranen reagerer på signalstoffet og ændrer sig, og gør det umuligt for virus at gennemtrænge membranen, cellen er derved blevet resistent. 2) NK-cellen kan ikke skelne mellem virus og celler, der har udstillet antigener på overfladen. NK-cellerne angriber derfor alt, der har at gøre med den bestemte virus. Derfor dræber NK-cellerne virus, men også de involverede celler i immunsystemet.⁸

Ebola-virus svækker immunsystemet, der gør at immunresponsen ikke aktiveres. Det er grunden til, at Ebola-virus er så dødelig, da den frit kan inficere hele kroppen.

1.4 Diagnosticering

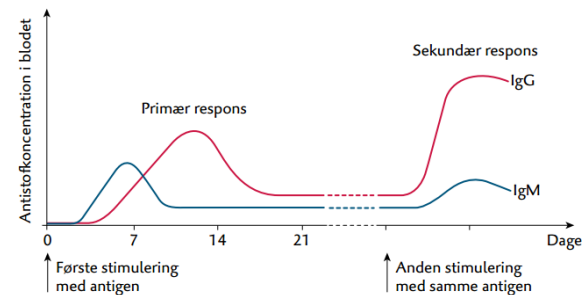
Efter inkubationstiden vil den smittede begynde at mærke symptomer. Hvis rejsende fra Vestafrika har symptomer på Ebola efter hjemkomsten, går Ebola-beredskabet i gang. Der foretages blodprøver, der skal påvise om patienten er smittet. En diagnosticeringsmetode er ELISA, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

Der findes to forskellige ELISA tests, 1) direkte ELISA, hvor der testes for antigener, og 2) indirekte ELISA, hvor der testes for antistoffer.

⁸ Livet skal leves, Mathiasen, 1990, s. 134-144

Metoden er baseret på sammenkoblingen mellem antigener og antistoffer. Princippet er derfor at påvise om patientblodet indeholder antistoffer eller antigener, alt efter testtypen. Ved begge tests tilsættes enzymer, der reagerer med et substrat, der påvirker en farvereaktion. Farveskift er lig positivt testresultat, og personen er smittet. Hvis væsken forbliver klar, er testen negativ.⁹

Ved indirekte ELISA er det muligt at teste, hvor fremskreden sygdomsforløbet er. Antistofferne, der testes for, er IgM og IgG. På Figur 4¹⁰ ses det, at IgM dannes hurtig ved førstegangsinfektion. IgG dannes langsommere, men efter nogle dage stiger antistofkoncentrationen af IgG. For andengangsinfektioner dannes IgG hurtigere, og IgM dannes ved samme hastighed som første gang, men ved en mindre koncentration. Dannelsen af antistoffer kræver, at immunresponsen aktiveres.



Figur 4, dannelse af antistoffer

Hvis patientens blod indeholder meget IgG, er det et tegn på, at sygdomsforløbet er fremskreden, eller at det er anden gang, at kroppen stimuleres ved antigenet.

Hvis patienten testes positiv, er den eneste måde hvorpå den smittede kan helberedes, at give immunforsvaret de bedste betingelser, væskebehandling og næring, for at immunresponsen aktiveres. Som beskrevet er Ebola meget dødelig, og kun 10 procent af de smittede danner de fornødne antistoffer.

2. Smitte

2.1 Den naturlige, passive smittebærer

Det er nyttigt at vide hvor virus stammer fra, for at mindske risikoen for at blive smittet, og forhindre fremtidige udbrud.

Ebola-virus er båret og stammer fra dyr, der lever i regnskovsområder i Afrika. Dele af dyrs arvemateriale består af virus, som dyret af resistent overfor. Virus gør ingen skade, medmindre dyret kommer i kontakt med mennesker, eller andre dyr, der ikke er resistente over for virus-typen. Det er stadig uklart hvilket dyr Ebola-virus oprindeligt stammer fra, men laboratorieforsøg har vist, at flagermus kan smittes med Ebola uden at dø. Derfor er flagermus *sandsynligvis* den naturlige, passive smittebærer af Ebola-virus.

Virus overført fra dyr til menneske, er sandsynligvis sket ved at spise dyr, der har været inficeret. Andre

⁹ www.biotechacademy.dk: ELISA

¹⁰ Figur: Bioteknologi 4, Bidstrup, 2011

dyr, som aber, kan smittes, hvis de spiser frugter med afføring fra smittebærende dyr. En anden smittevej er ved nær kontakt med smittede dyr igennem rifter eller bid.¹¹

Forskere mener, at mennesket der blev smittet først, ved det nuværende Ebola-udbrud var en toårig dreng, som døde i december 2013. Drengen boede i landsbyen Guéckédou, der ligger i krydsfeltet mellem Guinea, Sierra Leone og Liberia. Drengen nåede at smitte familien, der smittede bekendte, som efterfølgende har smittet andre.¹² Fra menneske til menneske smitter Ebola ved kontakt med inficerede kropsvæsker og sekreter, og derefter skal virussen trænge igennem kroppens passive forsvar, før personen er smittet. Ebola-virus kan bekæmpes ved desinficering, derfor er det relativt let at mindske smittefaren under hygiejnemæssige omstændigheder, som vi kender i Danmark.¹³ Forskere har undersøgt, om Ebola kan blive luftbåren. Det er ikke set tidligere, at ikke-luftbårne vira muterer, så de bliver luftbårne. Det fastlås derfor, at det ikke er usandsynligt, men risikoen er meget lille.¹⁴

3. Det største Ebola-udbrud hidtil

Det største Ebola-udbrud indtil nu var i 1978 med 318 smittede og 280 døde. De tidligere Ebola-udbrud har været i små isolerede lokalsamfund, hvor smittede omkom førend de nåede at smitte andre. Det har betydet, at situationen blev undervurderet, da det nuværende Ebola-udbrud brød ud i et befolkningsrigt område, hvor landegrænserne oftest krydses, hvilket har ført til, at Ebola har bredt sig over et større, men begrænset geografisk område.¹⁵ Indtil d. 8. august 2014, hvor WHO erklærede, at Ebola var en international nødsituation, kæmpede Læger Uden Grænser en ene kamp mod sygdommen. I september 2014 fastslog FN, at verdenssamfundet skulle spendere op mod en milliard dollars for at standse udviklingen. Herefter er verdenssamfundet for alvor gået ind i kampen mod Ebola. Hjelpeorganisationer, som Røde Kors står for indsamling af penge. Derudover er der kapløb om udviklingen af vacciner og medicin, hvilket også har sine økonomiske goder. Biotekselskabet *Bavarian Nordic* indgik en aftale med medicinalsselskabet *Janssen* om produktion af en vaccine. Herefter steg selskabets markedsværdi med 953 millioner kroner.¹⁶

Idet, at er gået syv måneder fra den toårige dreng døde, til hjælpen for alvor kom i gang, har betydet, at situationen er kommet ud af kontrol.¹⁷ Årsagen til at det nuværende udbrud, har kunnet brede sig, skyldes kombinationen af manglende hjælp udefra, nedbrudte sundhedsvæsnere, fattigdom, krise pga. krige,

¹¹ www.dr.dk: Ebola kan komme fra flagermus

¹² www.livescience.com: Ebola 'Patient Zero': How Outbreak Stared from Single Child

¹³ www.nyhederne.tv2.dk: Ebolaramt mand kørte med metroen: Sådan smitter ebola

¹⁴ www.videnskab.dk Kan ebola blive luftbåren?

¹⁵ www.dr.dk: Ebola er udbrudt det perfekte sted på det perfekte tidspunkt

¹⁶ www.dr.dk: Ebola-vaccine skyder Barvarian-aktien i vejret

¹⁷ www.ing.dk: Statens Serum Institut: Derfor er der ingen ebola vaccine

manglende tillid til autoriteterne og uvidenhed omkring hygiejne, isolation og smitteveje.

Den passive periode har gjort, at det har været nødvendigt, at verdenssamfundet er sat i forhøjet beredskab for at bremse udviklingen. Vores del af verden har først for alvor forstået, hvor alvorlig Ebola er, efter udsendte læger er vendt hjem med sygdommen. Havde den rige del af verden forstået alvoren tidligere, er det sandsynligt, at det nuværende udbrud ikke var kommet ud af kontrol.

Hvis en sygdom som Ebola brød ud i et land som Danmark, må det forventes, at situationen var en anden. Sandsynligvis ville der kun forekomme få tilfælde, før Danmarks velfungerede sundhedssystem registrerer sygdommen, og isolerer de syge. Befolkningen er bevidste om, hvad hygiejne og isolering betyder for brydning af smitteveje. Dernæst er man i lande som Danmark, velernærede med grundlæggende godt helbred, og et velfungerende immunsystem, der er gode til at bekæmpe infektioner.¹⁸

4. Matematisk modellering

Matematiske modeller kan beskrive forløbet af en sygdom i en population. For at kunne opstille en matematisk model, skal virkeligheden idealiseres.

Det matematiske modellering, er, som følger:

- 1) Problemstilling fra den virkelige verden: Systemet der skal beskrives, gives ved en sproglig formulering.
- 2) Matematisering: Den sproglige formulering 'oversættes' til et matematisk problem. Der indføres formeludtryk og tilstandsvariable.
- 3) Matematisk løsning: Modellen kalibreres.
- 4) Virkelig løsning: Validering af modellen

4.1 SERID-modellen og SD-diagrammer

Den matematiske model, SEIRD-modellen, kan beskrive forløbet af Ebola udbruddet i en population. Derudover benyttes den matematiske metode, System Dynamics, til at beskrive dynamiske systemer (SD-diagrammer). SD-diagrammer opstilles med det formål, at udløse differentialligninger for et system. Den afledte funktion angiver den samlede ændring pr. tidsheden af tilstandsvariablen. SD-diagrammer opstilles ved brug af symboler, der illustrerer modelleringen. Se Figur 5¹⁹

		
Modellens variable	En tilstandsændring, ændre på flowet mellem variablene.	Pilene viser hvilke variable, der er afhængige af tilstandsændringen

Figur 5, symboler i SD-diagrammer

¹⁸ Bioteknologi 4, Bidstrup, 2011, s. 23

¹⁹ Hvad er matematik? B, Grøn, 2013, s. 269-278

4.2 Definitioner af variable og parametre

Variablene S, E, I, R, og D beskriver henholdsvis 'S' raske (*susceptible*) individer, der kan smittes. 'E' smittede (*exposed*) i inkubationsperioden, og derfor ikke kan smitte andre. 'I' smittede (*infected*), der kan smitte andre. 'R' immune (*immune*), og 'D' døde (*death*).²⁰

I modellen er det indbygget, at de, som er blevet immune, ikke kan smittes igen.

Det gælder at N er konstant:

$$S + E + I + R + D = N$$

Hvor N er lig antal individer i populationen.

Før SD-diagrammerne kan opstilles og differentiaalligningerne udledes, skal paramenterne defineres.

Transmissionskoefficienten, b, er givet ved følgende formel:

$$b = \frac{a}{N}$$

Transmissionskoefficienten er sandsynligheden for, at et individ i den modtagelige gruppe, S, bliver smittet ved mødet med en inficeret person fra gruppen, I. N er lig antal individer i populationen og a er kontaktraten.

Kontaktraten, a, er udtryk for antal kontakter pr. tidsenhed. Herunder gælder følgende forsimplinger: 1) Populationen blandes homogent, – alle møder hinanden med lige stor sandsynlighed. 2) Effektive kontakter er vilkårlige, dvs. at der ikke tages højde for geografisk placering inden for populationen. 3) Raske og syge opfører sig ens, dvs. der tages ikke højde for isolation.

Raten, g, påvirker tidsrummet, for smittede, E, i inkubationsperioden.

Raten, n, er en koefficient, der påvirker antallet af inficerede individer, der helbredes og bliver immune, inden for et tidsinterval, t.

Raten, d, er en koefficient, der påvirker antallet af inficerede individer, der dør, inden for et tidsinterval, t.

4.3 Problemstilling fra den virkelige verden

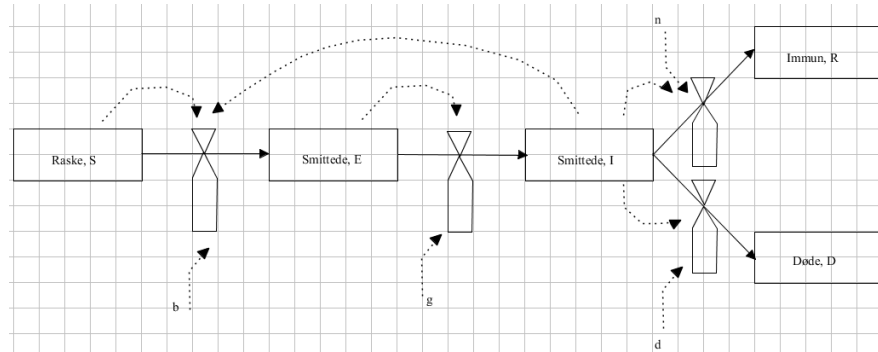
Der skal opstilles en model, der kan beskrive forløbet af det nuværende Ebola-udbrud i en population.

4.4 Matematisering

²⁰ Matematik i virkeligheden, Baktoft, 2010, side 46-68

For flowet mellem de fem variable gælder det, at de har orientering, så det kun løber mod højre.

I modelleringsprocessen foretages der flere simplificeringer. Herunder: Populationen er et aflukket miljø. Dvs. der fødes ingen, og de, som dør, dør af sygdommen. Dernæst er der ingen immigration eller emigration. Derfor er N konstant. SD-diagrammet kan opstilles på baggrund af de ovenstående definitioner. Se Figur 6



Figur 6, SD-diagram

De fem koblede differentialligninger, kan udledes på baggrund af ovenstående SD-diagram.

Først omskrives de fire grupperinger, S , E , I , R og D til følgende notationer $S(t)$, $E(t)$, $I(t)$, $R(t)$ og $D(t)$. Notationerne er udtryk for antal til tiden, t .

Modellen siger, at ændringen per tid er proportional med antallet af raske (*susceptible*), S , og antallet af syge (*infected*), I . Heraf fås differentialligningen:

$$S'(t) = -\frac{aS(t)I(t)}{N}$$

Væksthastigheden er negativ, da der er et fald af antallet raske individer (*susceptible*), S .

Alle smittede (*infected*), I , har nødvendigvis været i gruppen smittede (*exposed*), E . Gruppen smittede (*exposed*), E , har derfor både et flow ind og ud. Flowet ind svarer til flowet ud af den raske (*susceptible*) gruppe, S , og kan beskrives ved differentialligningen $S'(t)$. Flowet ud beskrives ved raten g , ganget med antal smittede (*exposed*), E , til tiden, t . Flowet beskrives ved følgende differentialligning:

$$E'(t) = \frac{aS(t)I(t)}{N} - gE(t)$$

Gruppen (*infected*) smittede, I , har et flow ind og ud. Flowet ind svarer til flowet ud af gruppen (*exposed*) smittede, E . Flowet ud beskrives ved raterne d og n , ganget med antal smittede (*infected*), I , til tiden, t .

Differentialligningen er som følger:

$$I'(t) = gE(t) - dI(t) - nI(t)$$

Gruppen (*death*) døde, D , har kun et flow ind. Flowet ind svarer til flowet ud, der er givet ved $-dI(t)$ fra gruppen (*infected*) smittede, I . Differentialligningen er som følger:

$$D'(t) = dI(t)$$

Gruppen immune (*immune*), R , har kun et flow ind. Flowet ind svarer til flowet ud, der er givet ved

$-nI(t)$ fra gruppen (*infected*) smittede, I. Flowet er givet ved differentialligningen:

$$R'(t) = nI(t)$$

4.5 Matematisk løsning – modellen kalibreres

Næste step i matematiseringsprocessen er at finde værdier for populationens størrelse, raterne og begyndelsesbetingelserne.

Modellen beskriver en population på N individer. Liberia er populationen N, derfor er N lig 3040000.²¹ Simplificeringerne sagde, at populationen er et aflukket miljø, – også selvom transport over landegrænser har betydet, at Ebola har haft gode kår til at sprede sig.

Dernæst antages det, at tiden t, beregnes i antal døgn.

Kontaktraten, a:

En kilde viser at 28 ud af 95 personer, som har haft direkte kontakt med en smittet, er blevet inficeret, hvilket svarer til 29,5 procent. Dernæst viser kilden, at risikoen for at blive smittet ved mødet med en syg *uden* tæt kontakt, er lig 0 procent.²² Derfor ligger kontaktraten, a, i intervallet mellem 0 og 29,5 procent. Dog må det forventes, at raten er lavere end 29,5 procent, da symptomerne for Ebola er så voldsomme, at det er begrænset hvor mange en smittet er i kontakt med. Samtidig skal det med i overvejelserne, at viden om smitteveje er begrænset i Liberia, det påvirker raten stiger inden for intervallet. Raten sættes til 12 procent.

Raten g er givet ved følgende:

Som nævnt varer inkubationstiden mellem 2-21 dage, men gennemsnitligt er inkubationstiden 4-10 dage. For at bestemme raten findes medianen af gennemsnittet. Medianen er lig syv. Raten g bestemmes ved følgende beregning: $\frac{1}{7} * 100 = 14,3$

Raten n er givet ved følgende:

Efter inkubationstiden går der ca. 14 dage til indviet dør eller bliver helbredt og derfor bliver immun.²³ Dog må det forventes, at det tager længere tid før virus er ude af kroppen, end det tager at dø. Men modellen simplificeres, og det antages, at tidsrummet er det samme.

Som tidligere nævnt, er der 10 procent chance for overlevelse, hvis man er blevet smittet med Ebola.

Derfor følgende beregning: $\frac{10 * 7,14}{100} = 0,714$. Raten, n, er lig 0,714.

²¹ www.denstoredanske.dk: Liberia

²² www.cdc.gov: Epidemiologic

²³ www.womenshealthmag.com: Questions About the Ebola Virus That You've probably Googled This week

Raten d er givet ved følgende:

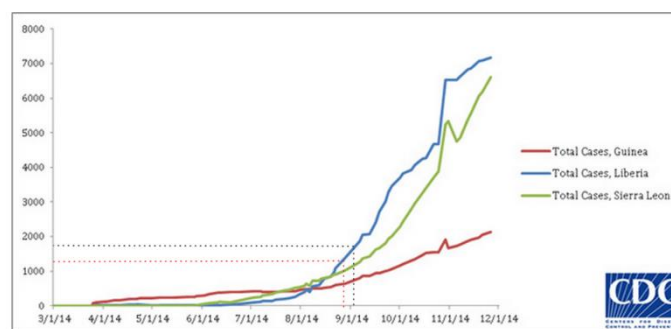
Som for raten n , går der 14 dage fra inkubationsperioden til helbredelse eller til man dør. Risikoen for at dø hvis man er smittet med Ebola er 90 procent. Derfor er raten d givet ved: $\frac{90 \cdot 7,14}{100} = 6,43$.

Begyndelsesbetingelserne skal bestemmes:

Tiden nul er lig d. 26. august 2014. Den. 26 august var der 1378 smittede og 694 døde.²⁴

Som nævnt er der 10 procent chance for at overleve, hvis man smittes af Ebola, dvs. hver 10. der bliver smittet overlever. Heraf fås følgende udregning for antallet af immune: $\frac{694}{90} \cdot 10 = 77,11$ personer.

Antallet af personer i inkubationsperioden kendes ikke. Derfor må der ses på, hvor mange nye smittede der er inden for syv dage, da syv dage er perioden, der antages for at være inkubationstiden. Der findes ikke præcise tal for antallet af smittede d. 2. september 2014, derfor aflæses af antallet smittede på Figur 7.²⁵ Stregen markeret med rød er aflæsning for d. 26. august 2014 og strengen markeret med sort er aflæsning for d. 2. september 2014.



Figur 7, Antallet af smittede i Liberia

Af ovenstående fås følgende begyndelsesbetingelser:

$$S(0) = 3037529$$

$$\text{da } 3040000 - 322 - 1378 - 694 - 77 = 3037529$$

$$E(0) = 322$$

$$I(0) = 1378$$

$$R(0) = 77$$

$$D(0) = 694$$

4.6 Validering

Alle betingelser for at kunne plotte de fem koblede differentialligninger er opfyldt. Se Figur 8.

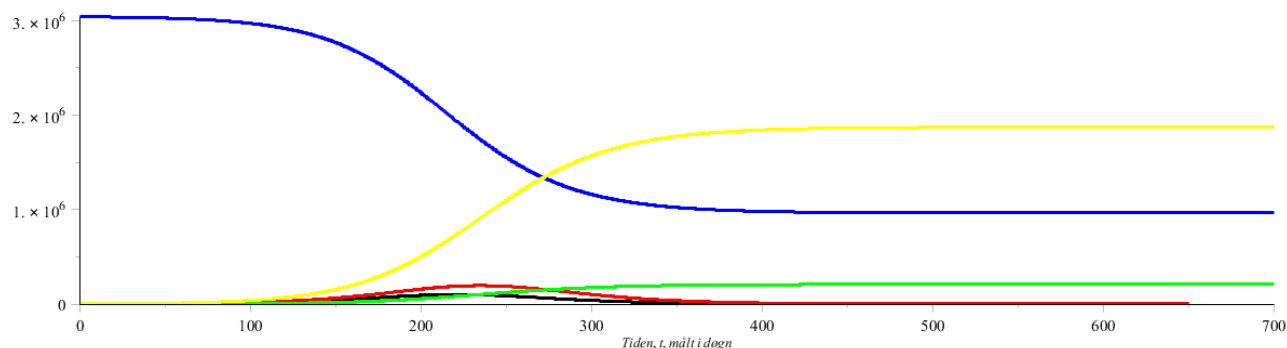
På den følgende graf, og de efterfølgende grafer, gælder der følgende: Blå grafer illustrerer raske (*susceptible*) som funktion af tiden, t , målt i døgn. Sorte grafer illustrerer smittede (*exposed*) som funktion af tiden, t , målt i døgn. Røde grafer illustrerer smittede (*infected*) som funktion af tiden, t , målt i døgn.

²⁴ www.cdc.gov: Previous Updates: 2014 West Africa Outbreak

²⁵ Figur: www.cdc.gov

Grønne grafer illustrerer immune (*immune*) som funktion af tiden, t , målt i døgn. Gule illustrerer døde (*death*) som funktion af tiden, t , målt i døgn.

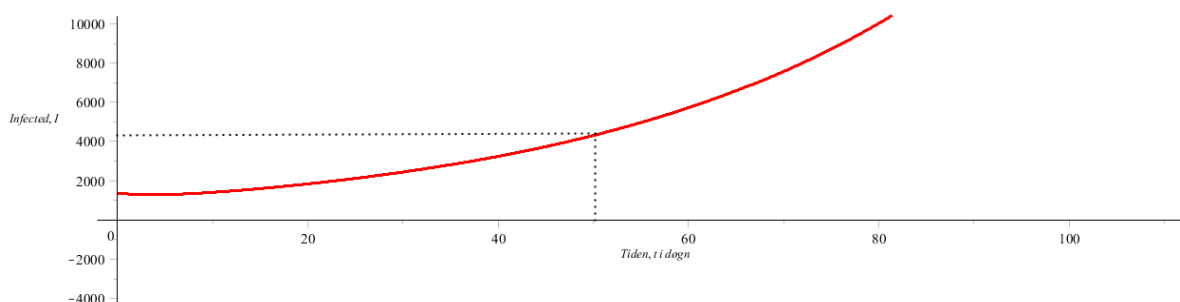
Figur 8, udvikling af Ebola i en population



Ebola udbruddets videre forløb:	Det aflæses på grafen, at Ebola udbruddet stopper ca. 430 døgn efter d. 26 august 2014, dvs. oktober år 2015.
Susceptible, S	Antallet af raske individer falder til ca. 1000000 individer. Det betyder, at ca. 2075000 individer smittes med Ebola-virus, hvilket er 68 procent af Liberias befolkning.
Exposed, E	Ifølge modellen topper udbruddet ved 220. døgn efter d. 26 august 2014. Når udbruddet topper, har der været ca. 100000 inficerede individer. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 230. døgn med ca. 193891 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 207000 individer bliver syge, men overlever og derfor bliver de immune
Death, D	Ca. 1861100 individer dør, dvs. 61 procent af befolkningen.

Det har interesse at undersøge, hvor godt modellen stemmer overens med virkeligheden. Derfor valideres metoden. Den 10. oktober var der 4076 smittede i Liberia.²⁶ Fra d. 26 august til d. 10 oktober er der 45 dage. På Figur 9 ses det, at modellen stemmer overens med virkeligheden, da det aflæses at der ca. var 4000 smittede efter 45 døgn.

Figur 9, Infected som funktion af tiden, t , i døgn



Gennem modelleringsprocessen er der foretaget flere forsimplinger af virkeligheden, hvilket gør, at modellen ikke kan overføres direkte til virkeligheden. En af forsimplingerne er, at populationen er et aflukket miljø. Sådan er virkeligheden ikke, da landegrænserne oftest krydses mellem de tre værst ramte lande. Det betyder, at Ebola spredes til en større population, og derved smittes flere og flere vil dø. Det

²⁶ www.dr.dk: Forside

forventes, at det nuværende udbrud udvikler sig værre, hvis populationen er større. Som tiden går afviger modellen fra virkeligheden, da verdenssamfundet, som forklaret, forsøger at dæmme udviklingen at sygdommen.

5. Det nuværende udbruds videre forløb

5.1 Medicin

En måde hvorpå det er muligt, at ændre på udviklingen af det nuværende Ebola-udbrud, er ved at udvikle medicin.

Det antages, at der udvikles medicin, som er tilgængelig for populationen d. 26. august 2014. Medicinen påvirker raterne n og d . Spørgsmålet er, hvor mange syge det er realistisk at give medicin til grundet økonomiske årsager og dårlig infrastruktur. I modellen antages det, at medicinen helbreder *alle* der får medicin, men antallet af individer der kan få medicin, er begrænset. Raterne n og d udregnes for hhv.

10, 30 og 90 procent af befolkningen, se Figur 10.

10 procent af befolkningen får medicinen, regneeksempel for raten, d :

$$\text{Risiko for at dø} = 0,9 * 0,9 = 81\%$$

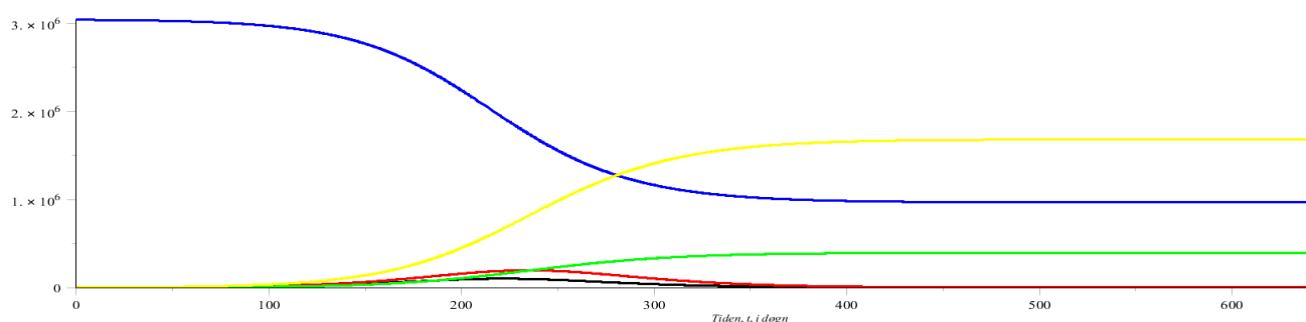
$$\text{Raten, } d = \frac{7,14 * 81}{100}$$

$$\text{Raten, } d = 5,78,$$

Figur 10, raterne d og n

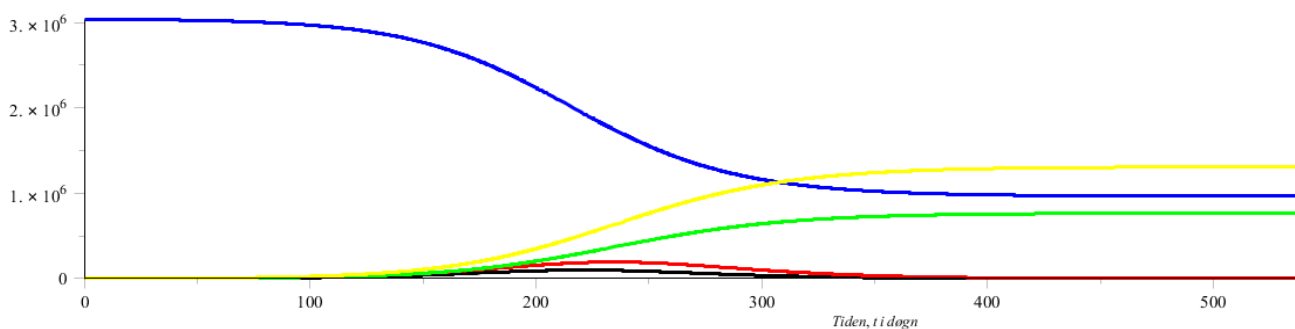
	Dødsrate, d	Immunrate, n
10 procent	5,78	1,36
30 procent	4,50	2,64
90 procent	0,64	6,50

Figur 11, 10 procent af de smittede får medicin



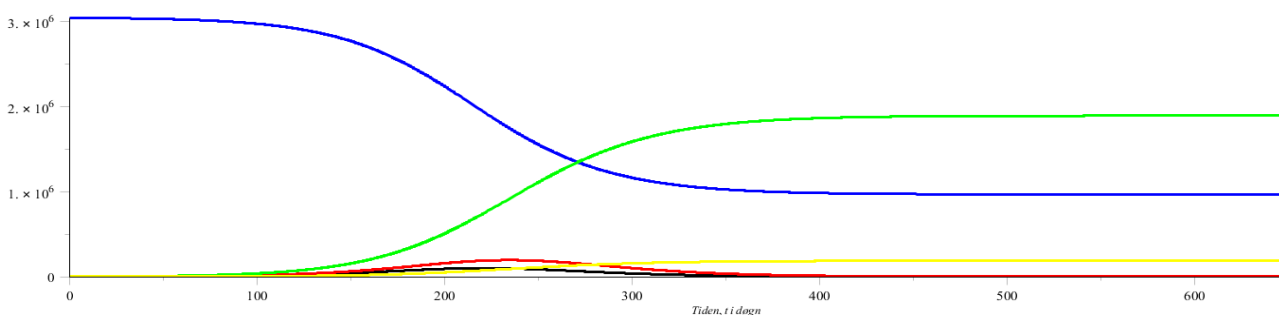
Ebola udbruddets videre forløb	Udbruddet stopper ca. 430 døgn efter d. 26. august 2014.
Susceptible, S	Fald på ca. 2075000 individer.
Exposed, E	Topper ved 220. døgn med ca. 100000 inficerede. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 230. døgn med ca. 193891 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 393984 individer overlever og bliver immune.
Death, D	Ca. 1675070 individer dør.

Figur 12, 30 procent af de smittede får medicin



Ebola-udbruddets videre forløb	Udbruddet stopper ca 430 døgn efter d. 26 august 2014
Susceptible, S	Fald på ca. 2075000 individer.
Exposed, E	Topper ved 220. døgn med ca. 100000 inficerede. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 230. døgn med ca. 193891 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 764873 individer bliver immune
Death, D	Ca. 1304164 individer dør

Figur 13, 90 procent af de smittede får medicin



Ebola-udbruddets videre forløb	Udbruddet stopper ca. 430 døgn d. 26. august 2014
Susceptible, S	Fald på ca. 2075000 individer.
Exposed, E	Topper ved 220. døgn med ca. 100000 inficerede. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 230. døgn med ca. 193891 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 1883170 individer bliver immune
Death, D	Ca. 186040 individer dør

Spørgsmålet er, hvor mange smittede det er realistisk at give medicin. Hvis det antages at 30 procent af de smittede får medicin, dør 43 procent af befolkningen, fremfor de 61 procent der dør, hvis udbruddet ikke begrænses. Der skal tages forbehold for, at modellen antager, at alle der får medicin helbedres, sådan er virkeligheden nødvendigvis ikke.

5.2 Undervisning

En anden måde udviklingen kan begrænses, er ved at indføre undervisning.

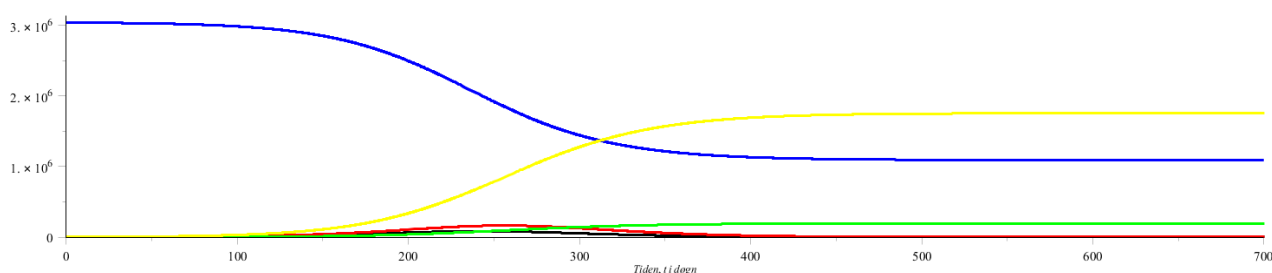
Det antages, at der indføres undervisning, således at befolkningen i Liberia ved hvordan de skal agere, for at mindste risikoen for udbredelsen af sygdommen. Det antages, at befolkningen forstår nødvendigheden af at søge læge og blive isoleret ved symptomer på Ebola.

Det antages, at undervisningen mindsker risikoen for at blive smittet med hhv. 5 og 15 procent. Det er kontaktraten, a , der ændres på, da antallet af mulige møder mindskes, se Figur 14.

Figur 14, raten a

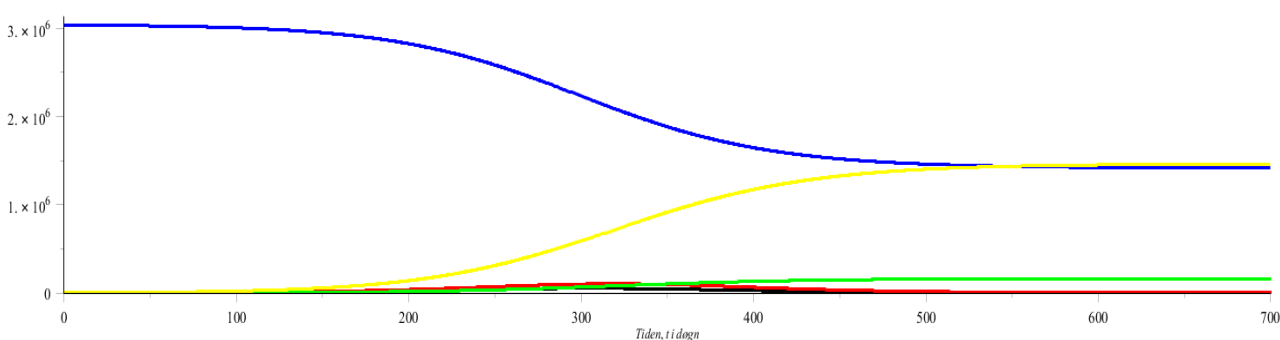
	Raten a
5 procent	$0.12 \cdot 0.95$
15 procent	$0.12 \cdot 0.85$

Figur 15, undervisning således, at der er 5 procent mindre risiko for at blive inficeret



Ebola-udbruddets videre forløb:	Det aflæses på grafen, at Ebola udbruddet i Liberia stopper ca. 460 døgn efter d. 26 august 2014.
Susceptible, S	Fald på ca. 1950277 individer
Exposed, E	Topper ved 240. døgn med ca. 83627 inficerede. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 260. døgn med ca. 163550 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 194537 individer bliver immune
Death, D	Ca. 1749206 individer dør

Figur 16, undervisning således, at der er 15 procent mindre risiko for at blive inficeret



Ebola-udbruddets videre forløb:	Det aflæses på grafen, at Ebola udbruddet stopper ca. 550 døgn efter d. 26 august 2014.
Susceptible, S	Fald på ca. 1586048 individer
Exposed, E	Topper ved 300. døgn med ca. 52006 inficerede. Herefter inficeres der flere, men udbruddet nedtrappes.
Infected, I	Topper ved 320. døgn med ca. 102666 syge. Herefter bliver flere syge, men udbruddet nedtrappes.
Immune, R	Ca. 162136 individer bliver immune
Death, D	Ca. 1458141 individer dør

Hvis undervisningen fører til, at risikoen for at blive smittet mindskes med 5 procent, vil 57 procent af populationen dø. Hvis undervisningen derimod fører til, at risikoen for at blive smittet mindskes med 15 procent, vil 48 procent af populationen dø. Det ses tydeligt, hvor meget 'lidt' kan gøre. Dernæst ses det, at forløbet forlænges, når der ændres på kontaktraten, a . Jo bedre effekt undervisningen har, desto længere tid tager forløbet, men færre dør.

5.3 Vaccination

En anden mulighed for at begrænse udviklingen af det nuværende udbrud, er ved at udvikle en vaccine. Når der vaccineres, ændre begyndelsesbetingelserne for antallet af (*immune*) immune, R , og individer der kan smittes (*susceptible*), S . I modellen antages det, at alle der vaccineres, bliver immune. Ved at ændre på begyndelses betingelserne, og derefter aflæse antallet af døde, kan effekten af en vaccine bestemmes, se Figur 17.

Figur 17, vaccins effekt

Antal vaccinerede	Procent af populationen, der er vaccineres	Samlet antal døde	Procent af hele populationen, der er dør
0	0	1863000	61.3
200000	6.58	1596000	52.5
400000	13.2	1318000	43.5
600000	19.7	1030000	33.9
800000	26.3	727230	23.9
1000000	32.9	410881	13.5
1200000	39.5	103503	3.40
1400000	46.1	16171	0.530
1600000	52.6	8058	0.270
1800000	59.2	5499	0.181
2000000	65.8	4256	0.140
2200000	72.4	3523	0.116
2400000	78.9	3040	0.100
2600000	85.5	2690	0.088
2800000	92.1	2442	0.080
3000000	98.7	2244	0.074

Spørgsmålet er, hvor mange det er sandsynligt at vaccinere. I år 2012 har man givet 20 procent af befolkningen i Guinea mangeforebyggelse mod malaria.²⁷ Guinea er fattigere end Liberia, derfor antages det, at ca. 30 procent af Liberias befolkning kan vaccineres. I ovenstående tabel, Figur 17, ses, at 13,5 procent af Liberias befolkning vil dø, hvis 32,9 procent af befolkningen vaccineres. Modellen viser, at under én procent af den samlede befolkning vil dø, hvis ca. halvdelen af Liberias befolkning vaccineres. Smittevejen er altså tilnærmelsesvis brudt, selvom alle i befolkningen ikke er vaccineret. Det skyldes at sandsynligheden for, at en smittet (*infected*), I , møder en der kan smittes (*susceptible*), S , er lille, når store dele af befolkningen er gjort immune.

²⁷ www.who.int: World malaria report 2013

Hvis Ebola-udbruddet ikke begrænses, viser modellen, at 61 procent af Liberias befolkning vil dø. Hvis det antages, at 30 procent af de smittede modtager medicin, dør ca. 43 procent af populationen. Indføres der undervisning, der mindsker risikoen for at blive smittet med 15 %, vil 48 procent af populationen dø. Det ses, at indførelse af undervisning, tilnærmelsesvis er en ligeså effektiv måde at mindste antallet af døde som medicin. Forskellen er naturligvis, at undervisning er forebyggende hvorimod medicin er behandlende.

Vaccination er den mest effektive måde at hindre udbredelsen af Ebola, – hvis ca. 30 procent vaccineres, dør ca. 13 procent af befolkningen. Det kunne være interessant, at se hvordan udbruddet vil udvikle sig, hvis der indføres undervisning (15 procent), medicin (30 procent) og en vaccine på samme tid, Figur 18 viser dette scenarie.

Figur 18, undervisning 15 %, medicin 30 % og vaccination

Antal vaccinerede	Procent af populationen, der er vaccineres	Samlet antal døde	Procent af hele populationen, der er dør
0	0	1019700	34
400000	13	601400	19
800000	26	155013	5
1200000	39	8354	0.3
1600000	52	3965	0.1
2000000	66	2768	0.09
2400000	79	2210	0.07
2800000	92	1890	0.06

Kombination af undervisning, medicin og vaccination er den mest effektive måde at begrænse Ebola-udbruddets videre udvikling.

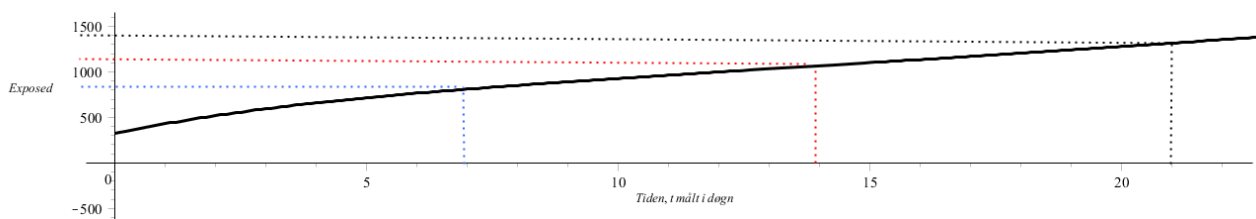
Ved undervisning (15 procent), udvikling af medicin (30 procent) og udvikling af en vaccine (39 procent), er det muligt at begrænse antallet af døde til under én procent af populationen. Om det er sandsynligt at 39 procent af den Liberianske befolkning vaccineres, er uvis.

Derudover skal der tages højde for, at der på nuværende tidspunkt ikke findes medicin og/eller vacciner. Derfor vil antallet af smittede og syge, stige, medmindre det formås at isolere alle syge, og på den måde hinde smittespredningen.

6. En epidemi?

Den Danske Ordbog – moderne dansk sprog, definerer en epidemi som følgende: ”hurtig og ukontrollabel udbredelse af en smitsom sygdom til et stort antal mennesker inden for et vist område og inden for en forholdsvis kort periode”, en pandemi karakteriseres ved følgende: ”en smitsom sygdoms udbredelse over en hel verdensdel eller flere verdensdele”²⁸. Dernæst er en epidemi karakteriseret ved at strække sig over måneder eller få år, hvorimod en pandemi strækker sig over flere år eller årtier.²⁹ Spørgsmålet er, hvor hurtig er hurtig, hvor mange er mange mennesker, hvor stort er et begrænset område, og hvor kort er en kort periode?

Figur 19, Exposed som funktion af tiden, t



På grafen, Figur 19, ses det, at antallet af smittede med stiger med ca. 300 individer på en uge (fra døgn 7 til døgn 14). Ugen efter smittes der igen ca. 300 individer (fra døgn 14 til døgn 21) og efter nogen tid, stiger antallet af smittede endnu mere. Der er i alt seks lande, der er eller har været ramt af den nuværende Ebola-udbrud. I Liberia, Guinea og Sierra Leone er situationen stadig ude af kontrol, hvorimod Mali, Nigeria og Senegal er erklæret Ebola-frie. Smitten er kun beredt inden for en begrænset geografisk område i Vestafrika, også selvom få udsendte læger er blevet smittet, og er hjemvendt med Ebola. I hjemlandet har man formået at begrænse smitten, således at kun få eller ingen er blevet smittet.

Derudover viste SEIRD-modellen, at der vil gå ét til halvandet år før det nuværende udbrud er overstået. Det tyder derfor på, at der er tale om en epidemi, - situationen er ude af kontrol, sygdommen har spredt sig til et stort antal mennesker indenfor en forholdsvis kort periode, sygdommen er begrænset indenfor et geografisk område, og SEIRD-modellen viste, at sygdommen vil ebbe ud efter ét til halvanden år. Spørgsmålet er blot, om Ebola-virus spredes hurtigt nok, til at være karakteriseret som en epidemi.

7. Udvikling af medicin

SEIRD-modellen påviste, at udviklingen kunne begrænses ved medicin, undervisning og vaccinationer. Problemet er, at der ikke findes godkendt medicin mod Ebola. Alligevel er et begrænset antal mennesker, blevet behandlet med ikke-godkendt medicin, kaldet Zmapp, hvoraf resultaterne tegner godt og indtil nu har der ikke været bivirkninger ved stoffet. Ved dyreforsøg med Zmapp tegner resultaterne

²⁸ www.ordnet.dk: epidemi og pandemi

²⁹ Bioteknologi – en tamabog, Gasbjerg, 2011

også godt. 21 aber blev smittet med Ebola, hvorefter de fik medicinen, hvoraf 18 aber overlevede.³⁰ Zmapp består af tre forskellige monoklonale antistoffer. Antistofferne dannes i mus. Det sker ved, at Ebola-molekyler injiceres ind i musen. Det får musens milt til at producere celler, der laver antistoffer mod Ebola-antigener. Når cellerne, der producerer antistoffer, er dannet, tages musens milt ud og cellerne isoleres fra milten. For at cellerne hurtigere reproduceres, fusioneres de antistof-producerende celler med celler fra en cancercellekultur. Resultatet er celler, der har egenskaberne antistofproduktion og hurtigvækst. Celler producerer mange forskellige antistoffer, men én celle producerer kun én type antistof. Antistoffernes egenskaber karakteriseres, og der udvælges en celle, der producerer det specifikke antistof, som man ønsker. Når en celle er udvalgt, startes en cellekultur og antistoffet produceres i store mængder. Da de antistofproducerende celler er dannet i mus, vil immunforsvaret opfatte antistofferne som fremmede mikroorganismer, der skal nedbrydes. For at få muse-antistoffet til at ligne menneskeligt antistof, konjugeres den bindende del af antistoffet over på stukturen-delen af det menneskelige antistof. Det er problematisk at fremstille tilstrækkelige mængder antistof i dyreceller, da det er en langsommelig og dyr proces. Som alternativ kan antistofferne produceres i gensplejsede tobaksplanter, processen er hurtigere og omkostningerne er mindre.³¹

I tobaksplanten indsættes der gener, der koder for det antistofproducerende gen. Gensplejningsprocessen består af, 1) gener der koderne for antistofferne isoleres, 2) de isolerede gener transformeres ind i en god produktionsorganisme i tobaksplanten, 3) selektion.

Herefter sættes produktionen i gang, og antistofferne produceres. Antistofferne udvindes ved at male tobaksplanten, hvorefter antistofferne kan udrenses fra blandingen.³²

Selvom antistofferne kan dyrkes i større mængder i tobaksplanten, tager det tid før planterne modnes. Fra start var der kun produceret få mængder Zmapp og alle doser er brugte. Det betyder, at Zmapp-medicinen ikke er tilgængelig før en ny høst af tobaksplanterne.

Zmapp er ikke det eneste medicin, der viser gode resultater, det gør medicinen kaldet brincidoforvir og favipiravir også. I starten af december måned påbegyndes forsøg med medicinen, og de første resultater forventes klar i januar 2015.³³ (*Bilag: Kliniske forsøg på ebolapatienter på vej til Vestafrika*). Brincidoforvir og favipiravir er antiviral medicin. Medicinen blokerer receptorerne på værtscellens overflade, og hindre fusion mellem virus og cellemembranen. Når virus ikke kan inficere cellen, kan virus ikke replikeres, det betyder, at medicinen kan mildne sygdomsforløbet. Brincidoforvir er oprindeligt udviklet imod kobber og herpes. Kobber og herpes er DNA-virus, hvorimod Ebola er RNA-virus. Alligevel viser

³⁰ www.dr.dk: Ebola-medicin kurerer 18 forsøgsaber

³¹ www.videnskab.dk: Hvordan virker den eksperimentelle Ebola medicin?

³² www.biotechnologiradet.no: Eksperimentell ebolamedisin fra genmodifiserte planter

³³ www.dr.dk: Kliniske forsøg på ebolapatienter på vej til Vestafrika

reagensglasforsøg, at brincidofovir har en hæmmende effekt over for Ebola-virus. Den 20. november 2014 havde i alt to personer været behandlet med brincidofovir, hvoraf den ene døde og den anden overlevede. Favipiravir er medicin mod gul feber, der er en RNA-virus. Forsøg med mus viser at favipiravir hæmmer dannelsen af nyt Ebola-vira. Den 20. november 2014, havde man behandlet én læge med favipiravir og han overlevede. Fordelene ved favipiravir og brincidofovir er, at de ikke er nyudviklede, derfor kan medicinen hurtigt produceres i store mængder, hvis de netop påbegynde forsøg er positive.³⁴ Forhåbentlig færdigudvikles der snart godkendt medicin mod Ebola, indtil da er blodtransfusioner et alternativ. Blod fra personer, der har overlevet Ebola-virus, indeholder antistoffer mod Ebola-virus. Det er vigtigt at undersøge, at blodet ikke er inficeret af en anden virus eller bakterie. Dernæst skal den smittede og den immune have samme blodtype, for at donationen lykkes. Fordelene ved blodtransfusionerne er, at antistofferne som patienten har dannet, modsvarer Ebola-virus' antigener. Problematikken ved at udvikle medicin, er som tidligere nævnt, at forskere endnu ikke kender den præcise strukturen på antigenet, som antistoffet skal reagere i mod, samt at der ikke er noget specifikt replikationssted for Ebola.

8. Udvikling af en vaccine

Den matematiske model synliggjorde at udvikling af en vaccination, er den mest effektive måde at bremse udbredelsen af sygdommen.

En vaccination er en forebyggende behandling, og princippet i en vaccine er at udnytte immunsystemets evne til at danne antistoffer og hukommelsesceller. Til fremstilling af vacciner findes flere kendte mekanismer, som anvendes i dag:

1. Levende (svækkede) vaccine
2. Ikke-levende vaccine
 - a) Rekombinant vaccine
 - b) Komponentvaccine

En af typerne af vacciner, er, at immunresponsen stimuleres så der dannes antigenspecifikke antistoffer, – immunsystemet aktiveres på samme vis, som beskrevet i afsnittet 1.4 Immunsystemet, men uden at personen bliver syg.

Hvis personen senere inficeres af virussen, genkender hukommelsescellerne antigenet, og igangsætter produktionen af specifikke antistoffer. Produktionen af specifikke antistoffer sker hurtigere ved anden gangsinfektion, som vist på Figur 4, hvorved der sker effektivt drab af virus. Den inficerede person bliver ikke syg, fordi personen har opnået immunitet ved vaccinationen.³⁵

³⁴ www.dagensmedicin.dk: Antiviralt kan blokere virusinfektioner

³⁵ Livet skal leves, Mathiasen, 1990, side 149-150

Verden over arbejdes der på at udvikle en effektiv vaccine mod Ebola, og det danske biotekselskab *Bavarian Nordic* er med i kapløbet. Som tidligere nævnt har det danske biotekselskab, indgået en aftale med det amerikanske selskab *Janssen*. I fælleskab har de et mål om at udarbejde en vaccine mod Ebola-stammerne Ebola-Zaira og Ebola-Sudan. En kombination af *Bavarian Nordic*'s patenterne vaccineteknologi, MVA-BN, og *Janssens* teknologi AdVac, har vist sig 100 procent beskyttende i forsøg med dyr. Vaccinen forventes klar til test på mennesker i år 2015.³⁶

For at konkurrenter ikke udvikler vaccinationer på baggrund af andre selskabers teknikker, er den tilgængelige information om teknikkerne begrænset.

En vaccine mod Ebola kunne udvikles ved mekanismen, en levende (svækkede) vaccine. Den levende (svækkede) vaccine indeholder infektiøse, men ikke sygdomsfremkaldende, virus. Fordelene herved er, at man er sikker på, at den giver den ønskede infektion og derved immunitet i relevante målorganer, derudover er metoden billig. Ulemperne er, at virus kan mutere, til en endnu mere infektiøs og farlig virus.

Den ikke-levende rekombinante vaccine foregår ved, at man udtager arvemateriale, der koder for virus' byggesten (eks. glykoproteiner der findes i kappen). Arvematerialet splejses ind i en gærcelles DNA. Gærcellen opdyrkes og der produceres store mængder af de ønskede byggesten. Byggestenene oprenses og forarbejdes til en vaccine. Ulempen ved de gensplejsede glykoproteiner er, at de ikke har samme struktur som virus, hvorved immunforsvaret sandsynligvis ikke reagerer ligeså effektivt på vaccinen, som hvis proteinerne ikke hives ud af struktur.

Den ikke-levende komponent vaccine, er en vaccine, hvor virus er inaktiveret, hvorefter man har isoleret de komponenter af virus, som antistoffer reagerer på. Man har altså en "tom" virus, som ikke er infektiøs, men stadig i stand til at fremkalde hukommelsesceller og antistoffer (eks. ved vaccine med influenza-virus' glykoproteiner). Fordelene ved de ikke-levende vacciner er, at vaccinen er ufarlig, da den ikke indeholder selve virus-partiklen, men kun dele heraf. Det vil være en fordel, at fremstille en vaccine mod Ebola, hvor der ikke ændres på strukturen af glykoproteinerne. Problemet er dog, at man ikke kender den eksakte struktur af glykoproteiner på Ebola-virus-partiklen, som man f.eks. gør ved influenza-virus. Man kender derved heller ikke de strukturer, som immunforsvaret reagerer mod. Dette er grunden til, at det er besværligt at udvikle en vaccine mod Ebola-virus.³⁷

Hvis og når der udvikles en vaccination, skal befolkningen vaccineres på struktureret og organiseret måde. I Afrika findes der ikke et central personregister, som vi kender det i Danmark, derfor bliver det problematisk at kontrollere, hvem der har fået vaccinen og hvem der ikke har. Det er nødvendigt, at der

³⁶ www.globenewswire.com: Bavarian Nordic udvider samarbejdet med Janssen...

³⁷ Immunologi, Agger, 2011, side 325-343

oprettes et form for register, for at få mest nytte ud af vaccinationen. Det er også nødvendigt at have et register, for at kunne følge op på, at vaccinationsprogrammet virker som ønsket. Hvis der fx er voldsomme bivirkninger, skal det registeres, således at programmet reguleres. Det må forventes at Ebola-vaccinationen, er gratis, da befolkningen er fattige i de værst ramte lande, og derfor ikke har råd til vaccinationer.

Idet, at vaccinationen er gratis, er omkostningerne store. Derudover skal der uddannes personale der kan vaccinere. Det er vigtigt, at vaccinationerne opbevares sterilt og køligt, for at de ikke bliver inaktive, hvilket kan være problematisk i varme lande i Vestafrika.

Udvikling af en spiselig vaccine, der ikke skal opbevares koldt, ville være optimalt. Det kræver ikke sterile nåle, hvilket ville være en fordel i Guinea, Sera Leone, Liberia, som muligvis ville have problemer med at holde udstyret sterilt. Derudover ville omkostningerne være mindre, da det ikke er nødvendigt at uddanne og lønne sundhedspersonale, når der ikke skal vaccineres.

SEIRD-modellen viste, at en anden og sikker måde hvorpå udbredelsen af Ebola kan begrænses, er ved at indføre undervisning, så den almene befolkning i de ramte lande, ved hvordan udbredelsen af smitten hindres. Undervisningen har økonomiske omkostninger til lønninger af undervisere, men befolkningen kan ændre på deres handlemåder, og reducerer antallet af smittede forholdsvis meget i forhold til, hvor lidt det kræver. Modellen viste at undervisning alene (15 procent), ville reducere antallet af døde til 48 procent, hvorimod 61 procent ville dø, hvis udbredelsen ikke begrænses. Budskabet kan også spredes igennem kampanger eller lignende oplysning. Udbruddet ville naturligvis lettere kunne begrænses med medicin og/eller vacciner. I øjeblikket hvor dette ikke er udviklet, grundet manglende viden omkring Ebola-virus' antigen-struktur, er oplysning den bedste måde at begrænse sygdommes udbredelse.

Konklusion

Når virus har inficeret kroppen, forsøger immunsystemet at nedbryde Ebola-virus, men proteinet kaldet VP24, hindre immuncellerne i at udsende de fornødne signalstoffer, der skal aktivere immunresponsen. At immunresponsen ikke aktiveres, er grunden til, at Ebola er ekstremt dødelig. Indtil døden indtræffer forværres symptomerne dag for dag.

Undersøgelser har vist, at Ebola sandsynligvis stammer fra flagermus. Umildbart er Ebola ikke en særlig smitsom virus, da smitten overføres fra menneske til menneske via kropsvæsker og sekreter. Dårlig hygiejne er en af grundene til, at det nuværende Ebola-udbrud alligevel har formået at sprede sig. Derudover har vores del af verden fejlvurderet situationen, da vi har været af den overbevisning, at udbruddets ville gå i sig selv efter kort tid.

Definitionen på en epidemi er løs, – på baggrund af udbuddets udviklingen indtil nu, og den fremtidige udvikling, konkluderes det, at det er sandsynligt, at der er tale om en epidemi. Den fremtidige udvikling, er beregnet ved brugen af den matematiske model, SEIRD-modellen. Den matematiske model viser, at udbruddet vil ebbe ud i oktober 2015, og 61 procent af populationen vil dø til følge, *hvis* der ikke gøres noget for at bremse udviklingen. Heldigvis har vores del af verden forstået alvoren, og forsøger at stoppe spredningen, bl.a. ved udvikling af medicin og vacciner. En anden måde hvorpå sygdommen kan begrænses, er at oplyse befolkningen om brydning af smitteveje. Ifølge modellen vil 0,3 procent af befolkningen dø, *hvis* sygdommen begrænses ved en kombination af undervisning, der mindsker risikoen for at blive smittet med 15 procent, medicin til 30 procent af de smittede, og forebyggende vacciner til 39 procent af Liberias befolkning.

Da der ikke findes et central personregister i Vestafrika, betyder det, at det er besværligt at kontrollere, hvem der er vaccineret og hvem der ikke er. Derfor er det nødvendigt, at oprette et register for at gennemføre et vaccinationsprogram. Dernæst er omkostningerne store, da det må forventes, at vaccinen skal være gratis, *hvis* der udvikles en vaccination. Det er besværligt at udvikle medicin og vacciner mod Ebola, da den eksakte struktur på glykoproteinerne ikke kendes.

Litteraturlise

Bøger:

- Agger, Ralf m.fl. *Immunologi*. Munksgård, 2011
- Baktoft, Allan, *Matematik i virkeligheden*, Forlaget Natskyggen
- Bidstrup, Bodil Blem og Benthe Schou. *Bioteknologi 4*. Nucleus Forlag Aps, 2011
- Gasbjerg, Peder K. *Bioteknologi – en tema bog*, Systime, 2011
- Grøn, Bjørn m.fl. *Hvad er matematik? B*. Grundbog. Lindhardt og Ringhof A/S, 2012
- Hindkjær, Per, m.fl. *Immunbiologi Emnebog for gymnasiale uddannelser og sundhedsuddannelserne*. Forlaget VVC, 1996
- Mathiasten, Preben Lund m.fl. *Lives skal leves*. Omarbejdet og revideret udgave. Nucleus Forlag, 1990, bd. 3.
- Wolf, Troels m.fl. *Biologi C+B*. Systime A/S, 2008-2009

Internet:

- Antiviralt protein kan blokere virusinfektioner. Udgivet af Dagens Medicin . Internet-adresse: <http://www.dagensmedicin.dk/videnskab/infektion/antiviralt-protein-kan-blokere-virusinfektioner/> - Besøgt d. 29.11.2014 (Internet)
- Baggrund om ebola. Udgivet af Faktalink - Maria Høher-Larsen. Internet-adresse: <http://www.faktalink.dk/titelliste/ebola/baggrund-om-ebola#section-1> - Besøgt d. 03.12.2014 (Internet)
- Bavarian Nordic udvider samarbejdet med Janssen om anvendelsen af MVA-BN® inden for yderligere infektionssygdomme. Udgivet af Bavarian Nordic. Internet-adresse: <http://globenewswire.com/news-release/2014/10/22/675583/0/da/Bavarian-Nordic-udvider-samarbejdet-med-Janssen-om-anvendelsen-af-MVA-BN-inden-for-yderligere-infektionssygdomme.html?print=1> - Besøgt d. 04.12.2014 (Internet)
- Den danske ordbog. Udgivet af Moderne dansk sprog. Internetadresse: <http://ordnet.dk/ddo/ordbog?query=epidemi> - Besøgt d. 07.12.2014 (Internet)
- Ebolaramt mand kørte med metroen: Sådan smitter ebola. Udgivet af TV2 - Nikolaj Albrechtsen. Internetadresse: <http://nyhederne.tv2.dk/udland/2014-10-25-ebolaramt-mand-koerte-med-metroen-saadan-smitter-ebola> - Besøgt d. 06.12.2014 (Internet)
- Ebola basics: What you need to know. Udgivet af BBC News. Internet-adresse: <http://www.bbc.com/news/health-29556006> - Besøgt d. 25.11.12 (Internet)

- Ebola 'Patient Zero': How Outbreak Started from Single Child. Udgivet af Live Science - Bahar Gholipour. Internetadresse: <http://www.livescience.com/48527-ebola-toddler-patient-zero.html> - Besøgt d. 25.11.12 (Internet)
- Ebola kan komme fra flagermus. Udgivet af dr.dk - Theis Lange Olsen. Internet-adresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/04/01/101018.htm> - Besøgt d. 26.11.2014 (Internet)
- Ebola-medicin kurerer 18 forsøgsaber. Udgivet af dr.dk. Internet-adresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/08/30/0830090602.htm> - Besøgt d. 02.12.2014 (Internet)
- Ebola. Udgivet af Længer uden Grænser. Internetadresse: <http://msf.dk/syg-domme/ebola/> - Besøgt d. 25.11.2014 (Internet)
- Ebola-vaccine skyder Bavarian-aktien i vejret. Udgivet af dr.dk . Internet-adresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Penge/2014/10/22/1022170515.htm> - Besøgt d. 28.12.2014 (Internet)
- Ebola-vaccine viser gode tegn i test på mennesker. Udgivet af dr.dk. Internet-adresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/11/27/1127033933.htm> - Besøgt d. 02.12.2014 (Internet)
- Ebola virus. Udgivet af Hvidovrehospital. Internetadresse: <http://www.hvidovrehospital.dk/NR/ronlyres/AB5374FA-18AC-43A8-8AE5-471298B3AE15/0/EBOLAoplaegved-CharlotteIbsenHvidovrehospital.pdf> - Besøgt d. 28.11.2014 (Internet)
- Eksperimentell ebolamedisin fra genmodifiserte planter. Udgivet af Bioteknologi rådet, Rune Kjekken. Internetadresse: <http://www.bioteknologiradet.no/2014/08/eksperimenterell-ebolamedisin-fra-genmodifiserte-planter/> - Besøgt d. 27.11.2014 (Internet)
- Ekspert: Ebola er udbrudt det perfekte sted på det perfekte tidspunkt. Udgivet af dr.dk - Maja Lærke Maach. Internetadresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/10/07/075344.htm> - Besøgt d. 25.11.12 (Internet)
- Forside - Ebola-epidemi. Udgivet af dr.dk. Internetadresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Tema/2014/Ebola/forside.htm> - Besøgt d. 01.12.2014 (Internet)
- How the Ebola Virus Kills. Udgivet af Motherboard. Internetadresse: <http://motherboard.vice.com/read/how-the-ebola-virus-jams-immune-system-signals-and-kills> - Besøgt d. 3.12.2014 (Internet)
- Hvordan virker den eksperimentielle Ebola medicin?. Udgivet af Videnskab.dk - Magnus Kjærgaard. Internetadresse: <http://videnskab.dk/blog/hvordan-virker-den-eksperimentielle-ebola-medicin> - Besøgt d. 24.11.2014 (Internet)

- Immunkemiske metoder. Udgivet af Biotech Academy. Internetadresse: http://www.biotechacademy.dk/Undervisningsprojekter/Gymnasiale-projekter/ibk/teori/immunkemiske_metoder - Besøgt d. 06.12.2014 (Internet)
- Kan eksperimentel ebola-medicin gøre mennesker til zombier? Udgivet af Videnskab.dk - Kristian Sjøgren. Internetadresse: <http://videnskab.dk/sporg-videnskaben/kan-eksperimentel-ebola-medicin-gore-mennesker-til-zombier> - Besøgt d. 04.12.2014 (Internet)
- Kliniske forsøg på ebolapatienter på vej til Vestafrika. Udgivet af dr.dk - Maya Nissen. Internetadresse: <http://www.dr.dk/Nyheder/Udland/2014/11/13/140802.htm> - Besøgt d. 24.11.2014 (Internet)
- Netdoktor. Udgivet af Jerk W. Langer. Internetadresse: <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/ebola.htm> - Besøgt d. 01.12.2014 (Internet)
- Statens Serum Institut: Derfor er der ingen ebola-vaccine. Udgivet af Statens Serum Institut - Maria Behrendt . Internetadresse: <http://ing.dk/artikel/statens-serum-institut-derfor-er-der-ingen-ebola-vaccine-170127> - Besøgt d. 01.12.2014 (Internet)
- What you need to know about Ebola. Udgivet af Torontosun. Internet-adresse: <http://www.torontosun.com/2014/07/30/what-you-need-to-know-about-ebola> - Besøgt d. 26.11.2014 (Internet)
- World malaria report 2013. Udgivet af WHO. Internetadresse: http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_gin_en.pdf - Besøgt d. 04.12.2014 (Internet)
- 2 projekter om modellering af influenzaepidemier. Udgivet af Claus Jørgensen m.fl. Internetadresse: <http://milne.ruc.dk/imfufatekster/pdf/410.pdf> - Besøgt d. 24.11.2014 (Internet)
- 2014 Ebola Outbreak in West Africa . Udgivet af CDC. Internet-adresse: <http://www.bbc.com/news/health-29556006> - Besøgt d. 01.12.2014 (Internet)