

Over de uiteindelijke omvang van epidemieën met seizoensinvloeden

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, Frankrijk
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal
Centrum voor wiskunde en fundamentele toepassingen, Universiteit van Lissabon, Portugal

Overzicht

We bestuderen eerst een SIR-systeem van differentiaalvergelijkingen met periodieke coëfficiënten dat een epidemie in een seizoensgebonden omgeving beschrijft. In tegenstelling tot een constante omgeving, is de uiteindelijke omvang van de epidemie wellicht geen toenemende functie van reproduceerbaarheid \mathcal{R}_0 . Bovendien kunnen grote epidemieën voorkomen, zelfs als $\mathcal{R}_0 < 1$. Maar net als in een constante omgeving, convergeert de uiteindelijke omvang van de epidemie naar 0 als $\mathcal{R}_0 < 1$ en als de initiële fractie van geïnfecteerde mensen naar 0 convergeert. De uiteindelijke omvang van de epidemie is groter dan de fractie $1 - 1/\mathcal{R}_0$ van de niet-immuun initiële populatie indien $\mathcal{R}_0 > 1$. Kortom, reproduceerbaarheid behoudt de klassieke drempelwaarde, maar veel andere eigenschappen zijn niet langer waar in een seizoensgebonden omgeving. Deze theoretische resultaten moeten in gedachten worden gehouden bij het analyseren van gegevens voor opkomende door vectoren overgedragen (West-Nijl-virus, dengue, chikungunya) of in de lucht (SARS, pandemische influenza) ziekten. Al deze ziekten worden beïnvloed door seizoensinvloeden.

1. Inleiding

Overweeg het volgende SIR-systeem, dat een epidemie beschrijft:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t) S I, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t) S I - \gamma(t) I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t) I. \quad (1)$$

Contacttarief $\beta(t)$ en het genezingspercentage $\gamma(t)$ zijn continue, positieve en periodieke functies van periode τ . Hier

- $S(t)$ is de gezonde fractie van de bevolking
- $I(t)$ is de fractie die is geïnfecteerd
- $R(t)$ is de fractie die is genezen van de infectie en immuun is.

Dus we hebben $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Overweeg de beginvoorwaarde

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

met $i > 0$, $r \geq 0$ en $i + r < 1$. Merk op dat triviale gevallen $i = 0$ en $i + r = 1$ zijn uitgesloten en dat het specifieke geval waar $r = 0$ komt overeen met een opkomende ziekte waarvoor de bevolking geen immuniteit heeft. We definiëren

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t).$$

$R^* - r$ is de uiteindelijke omvang van de epidemie. R^* hangt af van de functies $\beta(t)$ en $\gamma(t)$ en parameters t_0 , i en r . Om deze afhankelijkheid te benadrukken, kunnen we schrijven $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. Het systeem (1) met $\beta(t)$ periodiek en constant γ kan worden gebruikt voor virale ziekten zoals influenza en SARS, die door de lucht worden overgedragen en zich op een snelle tijdschaal verspreiden in relatie tot demografische processen en de periode van immuniteit.

Als de coëfficiënten $\beta(t)$ en $\gamma(t)$ constant zijn, is het systeem (1) het vereenvoudigde systeem van Kermack en McKendrick (1927) (Thieme, 2003). In dit geval is er een impliciete formule voor R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r. \quad (3)$$

$\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ is reproduceerbaarheid. Het volgt dat R^* is een toenemende functie van \mathcal{R}_0 , onafhankelijk van t_0 , en een toenemende functie van i . Al deze eigenschappen zijn enigszins intuïtief. Men heeft $R^* \rightarrow r$ als $\mathcal{R}_0 < 1$ en $i \rightarrow 0$. Men heeft

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

als $\mathcal{R}_0 > 1$, zoals we gemakkelijk kunnen verifiëren door de linkerkant van (3) te bestuderen. Zie ook (Thieme, 2003, Stelling 18.6). R^* convergeert als $i \rightarrow 0$ naar een positieve limiet als $\mathcal{R}_0 > 1$. In het geval van een opkomende ziekte waarbij $r = 0$, kan deze limiet worden geïdentificeerd met seroprevalentie na het einde van de epidemie. Vervolgens geeft (3) een schatting van \mathcal{R}_0 . Dit geeft een schatting van de vaccindekking die nodig is om een epidemie van dezelfde ziekte in andere regio's met vergelijkbare kenmerken te voorkomen. (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër en Ouifki, 2007; Wang en Zhao, 2008; Bacaër, 2009) hebben het probleem bestudeerd van het definiëren van reproduceerbaarheid voor periodieke systemen. Samenvattend hebben we voor het systeem (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1-r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

Inderdaad, door linearisatie (1) dicht bij het evenwicht zonder ziekte ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), we zien dat

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1-r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ is duidelijk de drempel voor deze eenvoudige periodieke lineaire vergelijking. Maar dat kunnen we ook laten zien \mathcal{R}_0 is de spectrale straal van de volgende generatie integrale operator over de ruimte van periodieke continue functies

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t-x) dx.$$

$K(t, x) = \beta(t)(1-r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ is de productiesnelheid van secundaire gevallen op dat moment t door een persoon die op dat moment besmet was $t-x$ (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5). Dit standpunt komt dicht in de buurt van de "gebruikelijke" definitie van reproduceerbaarheid in een constante omgeving als het gemiddelde aantal secundaire gevallen dat door een eerste geval wordt geproduceerd. Maar seizoensinvloeden introduceren een complexiteitsniveau vergelijkbaar met dat van leeftijdgestructureerde epidemische modellen, waarbij reproduceerbaarheid de spectrale straal is van een integrale operator (Diekmann en Heesterbeek, 2000). We kunnen ook gemakkelijk zien dat reproduceerbaarheid het enige positieve reële getal is waarvoor het volgende periodieke lineaire systeem een dominante Floquet-vermenigvuldiger heeft die gelijk is aan 1:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

Zie (Bacaër, 2007, §3.4) en (Wang en Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 komt ook voor in de analyse van periodieke geboorte- en sterfprocessen (Bacaër, 2007, §5.2). Merk op dat we reproduceerbaarheid noemen wat sommige auteurs effectieve reproduceerbaarheid zouden noemen. Ze zouden houden \mathcal{R}_0 voor het quotiënt $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. In alle gevallen hangt de reproduceerbaarheid niet af van de oorspronkelijke toestand.

In paragraaf 2 beginnen we met het onderzoeken welke eigenschappen van het vereenvoudigde systeem van Kermack en McKendrick in het periodieke geval waar blijven. Het blijkt dat R^* is mogelijk geen toenemende functie van reproduceerbaarheid, dat het een periodieke functie is van het initiële moment en dat het mogelijk geen toenemende functie is van i . De eerste en derde van deze observaties zijn enigszins contra-intuïtief. De eerste waarneming houdt in dat reproduceerbaarheid op basis van seroprevalentiegegevens wellicht niet kan worden geschat. Simulaties tonen ook aan dat zelfs wanneer grote epidemieën kunnen optreden $\mathcal{R}_0 < 1$. Dit komt voor als de ziekte wordt geïntroduceerd in een gunstige periode, als de initiële fractie van geïnfecteerde mensen niet te klein is, als de seizoensinvloeden voldoende zijn gemarkeerd en als de gemiddelde infectieperiode kort is in vergelijking met een seizoen. De chikungunya-epidemie van 2007 in Italië was misschien zo'n geval (ECDC, 2009). Er mag niet worden geconcludeerd dat reproduceerbaarheid > 1 is simpelweg door het waarnemen van een epidemische piek en men moet letten op hoe reproduceerbaarheid wordt gedefinieerd als seizoensgebondenheid belangrijk is. Simulaties laten ook zien dat de uiteindelijke omvang van de epidemie erg gevoelig kan zijn voor kleine veranderingen in reproduceerbaarheid. Dit kan verklaren waarom het zo moeilijk is om de toekomst van te voorspellen een epidemie beïnvloed door seizoensinvloeden. Dit werd opgemerkt tijdens de chikungunya-epidemie in 2005 en 2006 in Réunion.

We laten in sectie 3 zien dat, zoals in het vereenvoudigde systeem van Kermack en McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ is een drempel voor het periodieke niet-lineaire systeem (1). Dat laten we nauwkeuriger zien

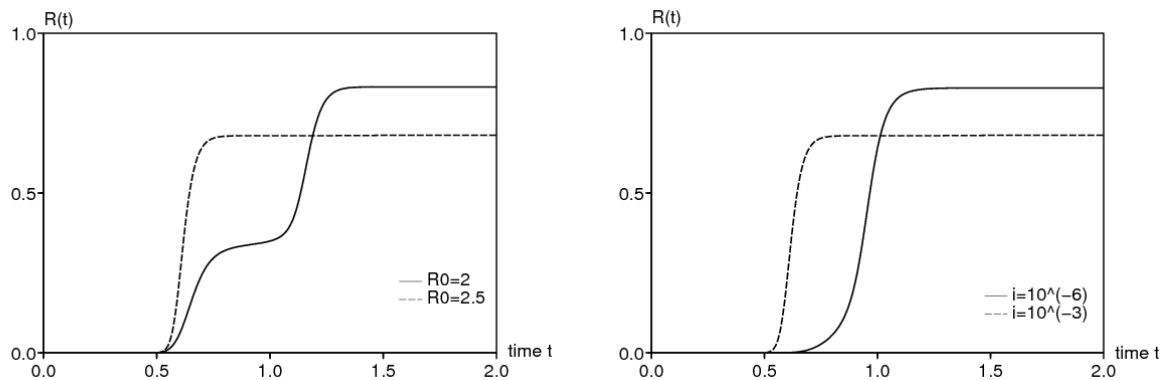
- $R^* - r \rightarrow 0$ als $\mathcal{R}_0 < 1$ en $i \rightarrow 0$.
- $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$ als $\mathcal{R}_0 > 1$ en $0 < i < 1-r$.

Merk op dat in het geval dat $\mathcal{R}_0 > 1$, men heeft $1 - R^* \leq (1-r)/\mathcal{R}_0$. Dus de epidemie deelt de aanvankelijke niet-immuunpopulatie door een getal groter dan \mathcal{R}_0 . In zekere zin lijkt het op de klassieke theorie van vaccinatie voor systemen met constante coëfficiënten (Anderson en May, 1991). Soortgelijke drempelstellingen zijn of kunnen worden aangetoond voor verschillende generalisaties van het vereenvoudigde systeem van Kermack en McKendrick (1927) (Thieme, 2003; Diekmann en Heesterbeek, 2000; Anderson en mei, 1991; Ma en Earn, 2006; Arino et al., 2007). Maar onze demonstratiemethode zal anders zijn omdat we geen vergelijking voor de uiteindelijke grootte kunnen vinden die vergelijkbaar is met (3) wanneer het systeem periodieke coëfficiënten heeft. We laten ook zien in sectie 3 dat de drempelstelling blijft gelden voor een SEIR periodiek systeem en voor een periodiek systeem dat een door vectoren overgedragen ziekte beschrijft. Reproduceerbaarheid wordt elke keer gedefinieerd en berekend zoals in (Bacaër, 2007, §3.4). Zie ook (Wang en Zhao, 2008).

2. Numerieke simulaties

Om het simpel te houden en vanwege de huidige interesse in pandemische influenza, gebruiken we het systeem (1), hoewel de discussie ook zal worden uitgebreid tot een door vectoren overgedragen ziekte, chikungunya. We kunnen controleren of vergelijkbare kwalitatieve opmerkingen geldig blijven voor het systeem van §3.3. Laten we daarom eens kijken naar (1) met bijvoorbeeld $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$. $\tau = 1$ vertegenwoordigt seizoensgebondenheid en kan niet worden gewijzigd. In deze paragraaf wordt aangenomen dat $r = 0$, zoals bij een opkomende ziekte, en we onderzoeken hoe R^* hangt af van andere parameters: $\bar{\beta}, \varepsilon, \gamma, t_0$ en i .

Figuur 1a laat zien dat de uiteindelijke omvang van de epidemie R^* groeit mogelijk niet met reproduceerbaarheid $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Parameterwaarden zijn $\varepsilon = 0,5, 1/\gamma = 1$ week = $1/52$ jaar, $t_0/\tau = 0,5, i = 10^{-3}$, en we namen twee waarden voor $\bar{\beta}$ die overeenkomen met $\mathcal{R}_0 = 2$ en $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Met de hoogste reproductieve waarde vindt de epidemie plaats in het ongunstige seizoen $0,5 < t/\tau < 1$, wanneer $\beta(t)$ is onder het gemiddelde. Wanneer het gunstige seizoen aanbreekt ($1 < t/\tau < 1,5$), is het aanbod van gezonde mensen al sterk verminderd, zodat er geen nieuwe epidemie optreedt. Voor de kleinste reproductieve waarde is het aanbod van gezonde mensen niet voldoende gestart, treedt er een tweede epidemische golf op en is de uiteindelijke omvang van de epidemie groter. Deze laatste situatie is precies wat er gebeurde in 2005 en 2006 in Reunion, een klein eiland in de Indische Oceaan dat een Frans overzees gebied is. Een eerste kleine piek vond plaats in mei 2005, net voor het begin van de zuidelijke winter. De epidemie is op een laag niveau door de winter gegaan. Een tweede veel grotere epidemiepiek vond plaats aan het begin van de volgende zomer van januari 2006 en besmet ongeveer 250.000 mensen, dat wil zeggen een derde van de bevolking van het eiland. Merk ten slotte op dat als de uiteindelijke omvang van de epidemie geen monotoon toenemende functie van reproduceerbaarheid is, het onmogelijk is reproduceerbaarheid te schatten op basis van seroprevalentiegegevens. In paragraaf 3 laten we dat echter zien $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Dus dat weten we tenminste $\mathcal{R}_0 \leq (1-r)/(1-R^*)$, wat een bovengrens geeft voor reproduceerbaarheid.

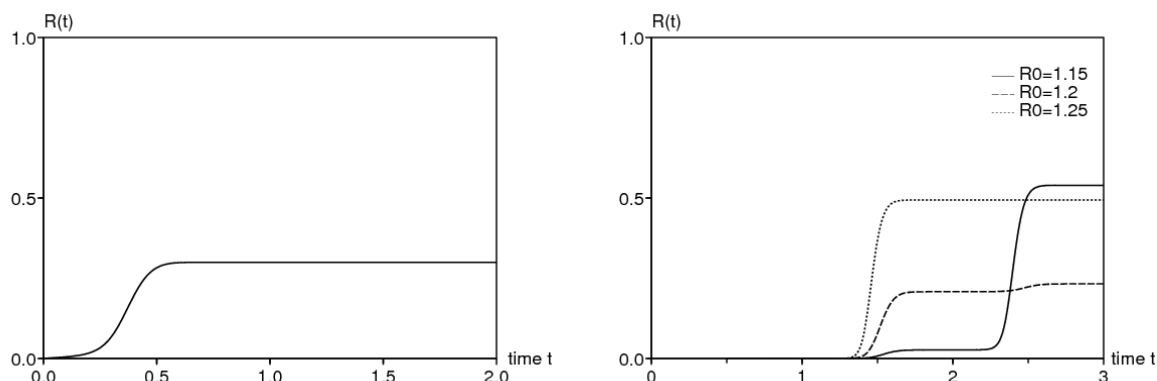


Figuur 1. De uiteindelijke omvang van de epidemie groeit mogelijk niet: a) met reproduceerbaarheid \mathcal{R}_0 ; b) met de beginfractie i van geïnfecteerde mensen.

Evenzo laat figuur 1b zien dat de uiteindelijke omvang van de epidemie mogelijk niet toeneemt met de initiële fractie i van geïnfecteerde mensen. Parameterwaarden zijn $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ jaar, $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (wat bepaalt $\bar{\beta}$). Wij namen $i = 10^{-6}$ en $i = 10^{-3}$. Opnieuw, $i = 10^{-6}$ vermindert het aantal gezonde mensen langzamer tijdens het ongunstige seizoen.

Figuur 2a laat zien dat grote epidemieën mogelijk zijn, zelfs als $\mathcal{R}_0 < 1$. Parameterwaarden zijn $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ jaar, $t_0/\tau = 0$ en $i = 10^{-3}$. Het feit dat $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ en $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ geeft een indicatie van wat er gebeurt. Meer in het algemeen laat (1) zien dat $dI/dt < 0$ als $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. De epidemie treedt op tijdens het gunstige seizoen en stopt eenvoudig wanneer de ongunstige periode aanbreekt. Het feit dat het eerste deel van de geïnfecteerde mensen niet te klein is ($i = 10^{-3}$) speelt ook een rol. Dat blijkt inderdaad uit de drempelstelling met $r = 0$ $R^* \rightarrow 0$ als $i \rightarrow 0$ en $\mathcal{R}_0 < 1$. Uit deze opmerkingen leiden we af dat we voorzichtig moeten zijn voordat we dat beweren $\mathcal{R}_0 > 1$ zodra een epidemische piek wordt waargenomen.

In de zomer van 2007 vond bij Ravenna in Italië een kleine epidemie van chikungunya plaats. De zomer is het beste seizoen voor muggen in deze regio en de epidemie had waarschijnlijk nooit de winter kunnen doorstaan. Naar onze mening moeten de reproduceerbaarheidsschattingen, allemaal ruim boven 1, gepresenteerd tijdens de bijeenkomst over chikungunya-modellering in het Europees Centrum voor ziektebestrijding en -preventie (ECDC, 2009) met voorzichtigheid worden bekeken. Het probleem komt voornamelijk van de definitie van reproduceerbaarheid en de aannames van het model. Een model dat uitgaat van een constante omgeving vergelijkbaar met zomerse omstandigheden kan niet verklaren waarom de epidemie in de herfst stopt; het is zeker niet geschikt wanneer de epidemie twee jaar duurt zoals in Réunion.



Figuur 2. (a) Grote epidemieën kunnen zelfs voorkomen als $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) R^* kan erg gevoelig zijn voor kleine variaties in reproduceerbaarheid.

Figuur 2b laat zien dat de uiteindelijke omvang van de epidemie erg gevoelig kan zijn voor kleine variaties in reproduceerbaarheid. Parameterwaarden zijn $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ jaar, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$, terwijl reproduceerbaarheid een van de volgende drie waarden heeft: 1,15 (ononderbroken lijn), 1,2 (onderbroken) en 1,25 (stippellijn). We verkrijgen $R^* \simeq 54\%$ als $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ als $\mathcal{R}_0 = 1,2$ en $R^* \simeq 50\%$ als $\mathcal{R}_0 = 1,25$. In de praktijk is het niet mogelijk om zulke nauwe waarden van reproduceerbaarheid te onderscheiden. De uiteindelijke omvang van de overeenkomstige epidemie varieert echter met een factor 2. In systemen met periodieke coëfficiënten zoals (1) lijkt het voorspellen van de uiteindelijke omvang van de epidemie erg moeilijk. Het is misschien een reactie op de kritiek op de epidemiologen die de epidemie van chikungunya in Reunion hebben gevolgd. Hoewel een surveillancenetwerk de epidemie sinds het begin in april 2005 zorgvuldig heeft gevolgd, hebben de epidemiologen de grote piek in januari en februari 2006 niet kunnen voorspellen. Druk van het Franse Instituut voor Volksgezondheidstoezicht, verantwoordelijk voor het monitoren van ziekten in Frankrijk en de overzeese gebieden. Onze simulaties suggereren dat deze druk mogelijk niet gerechtvaardigd was. In zekere zin zijn epidemische voorspellingen van meer dan een paar weken in een seizoensgebonden omgeving misschien net zo onzeker als weersvoorspellingen van meer dan een paar dagen. De analyse van endemische ziekten in een seizoensgebonden omgeving, gekoppeld aan chaos, is een andere moeilijkheid dan hier onderzocht.

Voor figuur 2b hebben we gekozen $i = 10^{-6}$. In de praktijk is het moeilijk de initiële fractie i van geïnfecteerde mensen in te schatten. Het probleem is dat het SIR-systeem homogene contacten veronderstelt. Als een epidemie in een stad begint vanuit een enkel eerste geval, kunnen we denken dat de breuk i gewoon gelijk is aan het omgekeerde van de bevolking van de stad. Maar als de stad groot is, is het misschien niet redelijk om de homogene contacten aan te nemen en kan men denken aan het gebruik van de bevolking van de wijk van de stad waar de eerste casus werd geïntroduceerd. Het probleem is hetzelfde voor epidemieën op een klein eiland als La Réunion, maar met ongeveer 800.000 inwoners geconcentreerd langs de kust.

Figuur 3a bestudeert de afhankelijkheid van de uiteindelijke omvang van de epidemie van het tijdstip waarop de epidemie begint. Natuurlijk is de uiteindelijke maat altijd een periodieke functie van t_0 aangezien het systeem (1) onveranderlijk is door een offset van τ in de tijd. De parameterwaarden in figuur 3a zijn $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ week of 3 weken en $i = 10^{-3}$. Afhankelijkheid van t_0 is belangrijk als de reproductiebaarheidsfactor dichtbij 1 ligt en als de infectieuze periode kort is in vergelijking met de τ -periode. In dat geval kan de epidemie zich in het ongunstige seizoen niet ontwikkelen.

Figuur 3b toont voor $\mathcal{R}_0 = 1$ "reproductieve waarde" $V(t_0)$ ("Besmettelijke waarde" zou een geschiktere uitdrukking zijn) van een aanvankelijk geval dat destijds werd geïntroduceerd t_0 , berekend met de gelineariseerde vergelijking nabij evenwicht zonder ziekte:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1-r)I(t) - \gamma(t)I(t). \quad (4)$$

We beschouwen hier het algemene geval, niet alleen het specifieke geval met $r = 0$ en $\gamma(t)$ constante. Bedenk dat de asymptotische groeisnelheid van (4) is $\rho = \bar{\beta}(1-r) - \bar{\gamma}$ en dat dit het enige reële getal is waarvoor de volgende vergelijking een niet-nul periodieke oplossing heeft

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t)(1-r)J(t) - \gamma(t)J(t)$$

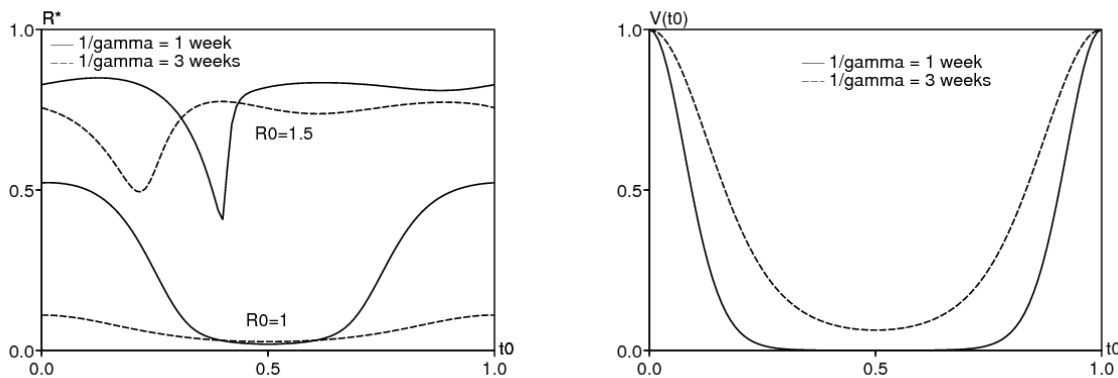
zoals we kunnen zien $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ in (4). (Bacaër en Abdurahman, 2008, §2) toonden aan dat de reproductieve waarde in periodieke lineaire populatiemodellen zoals (4) niet afhangt van "leeftijd" (hier de tijd sinds infectie) en het wordt gegeven door elke niet-nuloplossing van de aangrenzende vergelijking

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0)(1-r)V(t_0) - \gamma(t_0)V(t_0).$$

Dit geeft

$$V(t_0) = \exp\left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1-r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt\right]$$

binnen een multiplicatieve constante. Figuur 3b vergeleken met figuur 3a waar $\mathcal{R}_0 = 1$ laat zien dat reproductieve waarde slechts een vaag idee geeft van de afhankelijkheid van de uiteindelijke omvang van de epidemie t_0 : we verwachten dat het maximum van R^* is nabij bereikt $t_0 = 0$ en het minimum dichtbij $t_0 = 0,5$. Met $\mathcal{R}_0 = 1,5$, het uiterlijk van $V(t_0)$ is vergelijkbaar, met een maximum in $t_0 = 0$ en een minimum van $t_0 = 0,5$ (niet getoond) maar Figuur 3a laat zien dat dit misleidend is: de niet-lineaire effecten worden significant. Bij een langere infectieperiode ($1/\gamma = 3$ weken), is het verschil tussen een epidemie die begint in een ongunstig seizoen en een andere die begint in een gunstig seizoen minder uitgesproken dan wanneer de infectieperiode korter is ($1/\gamma = 1$ week).



Figuur 3. (a) Als \mathcal{R}_0 ligt dicht bij 1, de uiteindelijke omvang van de epidemie hangt sterk af van t_0 als de besmettelijke periode kort is in vergelijking met de duur van het seizoen. (b) Genormaliseerde "reproductieve waarde" $V(t_0)$ geeft een vaag idee van de afhankelijkheid van de uiteindelijke omvang van de epidemie t_0 (hier, $\mathcal{R}_0 = 1$).

Hier zijn enkele opmerkingen over een methode om de reproductiebaarheidsfactor te schatten op basis van de gegevens zonder de uiteindelijke omvang van de epidemie te gebruiken. Helemaal aan het begin van een epidemie, $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ en $R \simeq 0$. Dus we hebben $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ en $I(t)$ neigt exponentieel te groeien in het tempo $\beta(t_0) - \gamma$. Dit percentage kan worden geschat met het begin van de epidemische curve. Als we de gemiddelde duur van de infectie kennen, kunnen we hieruit afleiden $\beta(t_0)$ en dus het quotiënt $\beta(t_0)/\gamma$. Maar onze analyse laat zien dat dit quotiënt niet gerelateerd is aan drempel eigenschappen van het systeem. Het is daarom geen goede kandidaat om "reproductiebaarheidsfactor" te worden genoemd. Als echter $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$, en als $f(t)$ is bekend met een gemiddelde gelijk aan 1, dan kunnen we uitrekenen $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Let daar op $\beta(t_0)/\gamma$ overschat (of onderschat) \mathcal{R}_0 als $f(t_0) > 1$ (of $f(t_0) < 1$), d.w.z. als de epidemie begint in een gunstige (of ongunstige) periode wanneer $\beta(t)$ ligt boven (of onder) het gemiddelde $\bar{\beta}$. Voor ziekten in de lucht is het moeilijk om de vorm te kennen $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ omdat het moeilijk is om de invloed van temperatuur en vochtigheid op de overdraagbaarheid kwantitatief in te schatten. Voor door vectoren overgedragen ziekten kunnen seizoensvariaties in de vectorpopulatie worden gemeten. We kunnen daarom de reproductiebaarheidsfactor schatten. Zie bijvoorbeeld (Bacaër en Guernaoui, 2006).

3. Drempelstellingen

3.1 Het periodieke systeem S-I-R

Inleidende woorden. Uit (Thieme, 2003, § A.1) volgt dat (1) - (2) één oplossing heeft gedefinieerd voor alle t en dat $S(t) > 0$ en $I(t) > 0 \forall t \geq t_0$. Daarnaast is de functie $S(t)$ daalt, $R(t)$ neemt toe en $S + I + R = 1$. Dus we hebben $S(t) \rightarrow S^*$ en $R(t) \rightarrow R^*$ als $t \rightarrow +\infty$.

Omdat $I = 1 - S - R$, we zien dat $I(t) \rightarrow I^*$. Maar $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$. Dus deze integraal komt samen als $t \rightarrow +\infty$. Men heeft $\bar{\gamma} > 0$ en dus $I^* = 0$.

Onder de drempel. Veronderstellen $\mathcal{R}_0 < 1$. Met $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ en $R(t) \geq r \forall t \geq t_0$, men heeft

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Met $I(t_0) = i$, we verkrijgen

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)] du\right).$$

Maar $dR/dt = \gamma(t)I$ en $R(t_0) = r$. Dus we hebben

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

Men heeft

$$\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}] u, \quad u \rightarrow +\infty.$$

Maar $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$ omdat $\mathcal{R}_0 < 1$. Dus de integraal aan de rechterkant van (5) komt samen als $t \rightarrow +\infty$ en

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Dus we hebben $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ als $i \rightarrow 0$.

Boven de drempel. Wij nemen aan $\mathcal{R}_0 > 1$. Het bewijs wordt geleverd door het absurde. Wij nemen aan $R^* - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. We hebben dan $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Omdat $R(t)$ is een toenemende functie, dat zien we $R(t) \leq R^* \forall t \geq t_0$. We hebben dan

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

met $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$. Bovendien

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Laten we kiezen η met $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Omdat $I(t) \rightarrow 0$ als $t \rightarrow +\infty$, we kunnen vinden $t_1 > t_0$ met $0 \leq I(t) \leq \eta \forall t \geq t_1$. Vergelijking (6) impliceert dat

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I \quad \forall t \geq t_1.$$

Dus we hebben

$$I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du\right), \quad \forall t \geq t_1.$$

Vanwege de keuze voor η krijgen we $I(t) \rightarrow +\infty$ als $t \rightarrow +\infty$, wat in tegenspraak is $I(t) \leq 1$. We hebben dus $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Een periodiek SEIR-systeem

Het model en de definitie van \mathcal{R}_0 . Overweeg het systeem

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

met $S + E + I + R = 1$ en waar het tarief $\delta(t)$ om van het latente compartiment naar het besmettelijke compartiment te gaan kan ook periodiek zijn $\bar{\delta} > 0$. Overweeg de beginvoorwaarde

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

met $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ en $e + i + r < 1$. Als $\lambda > 0$, definiëren we $\Phi(t, t_0; \lambda)$ de evolutie-operator geassocieerd met het periodieke lineaire systeem van periode τ

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

De spectrale straal $\sigma(\lambda)$ van $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ is de dominante Floquet-multiplier van (7) en is niet afhankelijk van t_0 . De niet-diagonale coëfficiënten van (7) zijn positief. (Aronsson en Kellogg, 1978, Lemma 2) impliceert dat $\Phi(t, t_0; \lambda)$ is een positieve matrix $\forall t > t_0$. Bovendien $\sigma(\lambda)$ is een afnemende functie van λ (Wang en Zhao, 2008). In (Bacaër, 2007, §3.4) (zie ook (Wang en Zhao, 2008)), de reproduceerbaarheid \mathcal{R}_0 wordt gedefinieerd als de unieke $\lambda > 0$ met $\sigma(\lambda) = 1$.

Een paar opmerkingen. Uit (Thieme, 2003, § A.1) volgt dat

- het periodieke SEIR-systeem heeft één oplossing gedefinieerd voor alle t
- $S(t) > 0$, $E(t) > 0$ en $I(t) > 0 \forall t > t_0$.

$S(t)$ neemt af en convergeert naar S^* . $R(t)$ groeit en convergeert naar R^* . Omdat $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$, functie $I + R$ groeit en convergeert. Dus we hebben $I(t) \rightarrow I^*$. Bovendien $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ convergeert als $t \rightarrow +\infty$. Men heeft $\bar{\gamma} > 0$ en dus $I^* = 0$. Maar $E = 1 - S - I - R$. Dus we hebben $E(t) \rightarrow E^*$. Omdat $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$, de integraal $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ convergeert. Met $\bar{\delta} > 0$, men heeft $E^* = 0$. Laten we laten zien $S^* > 0$. Stel je voor dat $S^* = 0$. Met

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du,$$

men heeft $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du = +\infty$. Met ongelijkheden

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t \beta(u)I(u)du &\leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du, \\ \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du &= R(t) - r \leq 1 - r \end{aligned}$$

men heeft

$$\int_{t_0}^{\infty} \beta(u)I(u)du < +\infty.$$

We hebben dus $S^* > 0$ en $R^* = 1 - S^* < 1$.

Onder de drempel. Met $S = 1 - E - I - R$, men heeft

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

waarbij ongelijkheid tussen vectoren component-voor-component ongelijkheid betekent. Dus we hebben $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, waar het teken ' geeft de omzetting aan. In het geval $\mathcal{R}_0 < 1$, men heeft $\sigma(1) < 1$ en

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

met $K > 0$ en $\xi > 0$ (Hale, 1980, stelling 7.2). Dus we hebben $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t)I(t)dt$ convergeert naar 0 als e en i convergeren naar 0.

Boven de drempel. $\mathcal{R}_0 > 1$. Stel je voor dat de volgende ongelijkheid onjuist is: $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Men heeft

$$\begin{aligned} 1 - R^* &> (1 - r)/\mathcal{R}_0 \\ \sigma((1 - r)/(1 - R^*)) &> \sigma(\mathcal{R}_0) = 1. \end{aligned}$$

Door continuïteit van de spectrale straal en omdat $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

met $\lambda = (1 - r)/(1 - R^* - \eta)$. Men heeft $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ als $t \rightarrow +\infty$. Dus we hebben

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

Daarom

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1 - R^* - \eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

en $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda)(E(t_1), I(t_1))' \forall t \geq t_1$. Met name,

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

voor elk geheel getal $n \geq 1$. De eigenwaarden van de positieve matrix $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ zijn μ_1 en μ_2 . $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ is de dominante eigenwaarde, volgens de stelling van Perron en Frobenius (Berman en Plemmons, 1979). Volgens de formule van Liouville

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^{\tau} [\delta(t) + \gamma(t)]dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Omdat $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$, men heeft $\mu_2 \in \mathbb{R}$ en $0 < \mu_2 < 1$. Volgens de stelling van Perron en Frobenius is er een positieve eigenvector te vinden $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ met

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)(p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1(p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

We kiezen $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ met

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Positieve eigenvectoren kunnen alleen worden geassocieerd met de dominante eigenwaarde (Berman en Plemmons, 1979, Stelling 2.1.4). Dus we hebben $p_{1,2} p_{2,2} < 0$. Dat kunnen we dus aannemen $p_{2,2} > 0$ en $p_{1,2} < 0$. We definiëren

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

We hebben dan $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ voor elk geheel getal $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$ is de determinant van P . We hebben dan

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} \mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \\ \mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Omdat $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ en $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$, men heeft

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Maar dit is in tegenspraak met het feit dat $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ als $t \rightarrow +\infty$. Dus we hebben $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Een periodiek systeem voor een door vectoren overgedragen ziekte

Overweeg het systeem voor door vectoren overgedragen ziekten

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S J}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S J}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

met

- $V(t)$: een periodieke populatie van vectoren
- H : de totale menselijke bevolking, $S + I + R = H$,
- J : het aantal geïnfecteerde vectoren,
- δ : vectorsterfte,
- β (respectievelijk β'): de snelheid waarmee de vectoren bijten vermenigvuldigd met de kans op overdracht van vector naar mens (respectievelijk van mens naar vector).

Het is een redelijk model van een epidemie voor een arbovirus: knokkelkoorts, West-Nijlkoorts, gele koorts, chikungunya, enz. De beginvoorwaarde is

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

met $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < 1$ en $0 \leq j \leq V(t_0)$. Reproduceerbaarheid \mathcal{R}_0 is zodanig dat het volgende systeem een dominante Floquet-multiplier heeft die gelijk is aan 1

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2007). Sommige auteurs gebruiken liever $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. We kunnen zoals in §3.2 aantonen dat:

- $R^* - r \rightarrow 0$ als $\mathcal{R}_0 < 1$, $i \rightarrow 0$ en $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ als $\mathcal{R}_0 > 1$.

Laten we het bewijs kort schetsen. In het geval $\mathcal{R}_0 < 1$, dit is het resultaat van

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

In het geval $\mathcal{R}_0 > 1$, men heeft

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

Veronderstellen $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$. We hebben dan

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta' (V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

De dominante Floquet-vermenigvuldiger aan de rechterkant is strikt groter dan 1. Dit leidt net als in §3.2 tot een tegenspraak met $I(t) \leq 1$. Dus we hebben $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$.

4. Conclusie

Onze analyse toont aan dat de drempelstelling voor systemen met constante coëfficiënten (met de twee klassieke gevallen, $\mathcal{R}_0 < 1$ en $\mathcal{R}_0 > 1$) generaliseert naar systemen met periodieke coëfficiënten die seizoensgebondenheid vertegenwoordigen, op voorwaarde dat reproduceerbaarheid \mathcal{R}_0 worden gedefinieerd zoals in ons eerdere werk (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër en Ouifki, 2007). Enigszins onverwachts kunnen periodieke systemen zelfs wanneer dat het geval is, tot vrij grote epidemieën leiden $\mathcal{R}_0 < 1$. De uiteindelijke omvang van de epidemie groeit mogelijk niet mee \mathcal{R}_0 of met de beginfractie i van geïnfecteerde mensen.

Deze waarnemingen op basis van eenvoudige systemen zouden moeten dienen als waarschuwing voor de interpretatie van epidemieën die door seizoensinvloeden worden beïnvloed. De opkomende epidemieën van door vectoren overgedragen ziekten, waaraan bijzondere aandacht wordt besteed aan de theorie van de klimaatverandering, moeten met de nodige voorzichtigheid worden geanalyseerd, zoals we hebben gezien bij het geval van chikungunya in Réunion en Italië.

Een ander interessant geval is tegenwoordig dat van pandemische influenza bij mensen, gevolgd door dat bij vogels. De pandemie van 1918-1919 vond plaats in verschillende golven die werden beïnvloed door seizoensinvloeden. Pogingen om de reproduceerbaarheid voor deze pandemie te schatten, gingen uit van constante coëfficiënten en gebruikten het begin van de epidemische curve of de uiteindelijke omvang van single-wave epidemieën. Zie bijvoorbeeld (Vynnycky et al., 2007).

Ons werk suggereert dat deze analyses mogelijk moeten worden herzien. Het verband tussen \mathcal{R}_0 en het door seizoensinvloeden beïnvloede gedrag van epidemieën is geen voor de hand liggende veralgemening van wat bekend is in het geval van een constante omgeving.

Bedankt

Dit werk begon toen NB een bezoek bracht aan het Gulbenkian Institute of Science, met financiering van de Portugese Onderzoeksraad (FCT) en de Europese Commissie (MEXT-CT-2004-14338). NB dankt ook het Europees Centrum voor ziektebestrijding en -preventie voor zijn uitnodiging voor een bijeenkomst over de modellering van chikungunya.

Bibliografische referenties

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.
- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. B. Math. Biol. 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, B. Math. Biol. 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, Math. Biosci. Eng. 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, J. Math. Biol. 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, Math. Biosci. 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) Ordinary Differential Equations, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, Int. J. Epidem. 36, 881–889.