

Kermack und McKendricks Modell für die Pest in Bombay und die Reproduzierbarkeit eines Typs mit Saisonalität

J. Math. Biol. 64 (2012) 403–422
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Bondy, France
nicolas.bacaer@ird.fr

Cadi Ayyad Universität, Labor für Mathematik und Bevölkerungsdynamik, Marrakesch, Marokko

Zusammenfassung

Die Abbildung, die zeigt, wie das Modell von Kermack und McKendrick zu den Daten von 1906 für die Pestepidemie in Bombay passt, ist eine der am häufigsten reproduzierten Zahlen in Büchern über mathematische Modellierung in der Epidemiologie. In diesem Artikel zeigen wir, dass die Annahme konstanter Parameter in diesem Modell zu unrealistischen numerischen Werten für diese Parameter führt. Darüber hinaus zeigen die damals veröffentlichten Berichte, dass in Bombay jedes Jahr von 1897 bis mindestens 1911 Pestepidemien mit bemerkenswerter Saisonalität auftraten. Die Epidemie von 1906 ist also wirklich keine gutes Beispiel für ein Ende der Epidemie, weil die Zahl der anfälligen Menschen unter eine bestimmte Schwelle gefallen ist, wie von Kermack und McKendrick vorgeschlagen, aber ein Beispiel für eine saisonale Epidemie. Wir präsentieren ein saisonales Modell für die Pest in Bombay und berechnen die Nettoreproduktivitäten von Ratten und Flöhen. Dabei wird der von Roberts und Heesterbeek eingeführte Begriff auf periodische Modelle ausgedehnt.

1. Einleitung

Die Abbildung, die zeigt, wie das Modell von Kermack und McKendrick (1927; 1991) zu den Daten von 1906 für die Pestepidemie in Bombay passt, ist epidemiologischen Modellierern bekannt (Abbildung 1). Es wurde in Büchern über mathematische Epidemiologie (Keeling und Rohani, 2008; Waltman, 1974), mathematische Biologie (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza und Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada und Kawasaki, 1997), Differentialgleichungen (Braun, 1993) und die Geschichte der mathematischen Modellierung (Bacaer, 2011; Israel, 1996). Die Daten, deren Ursprung Kermack und McKendrick (1927) nicht spezifizieren, stammen aus einem 1907 veröffentlichten Umfragebericht über die Pest in Indien (Advisory Committee 1907b, p. 753).

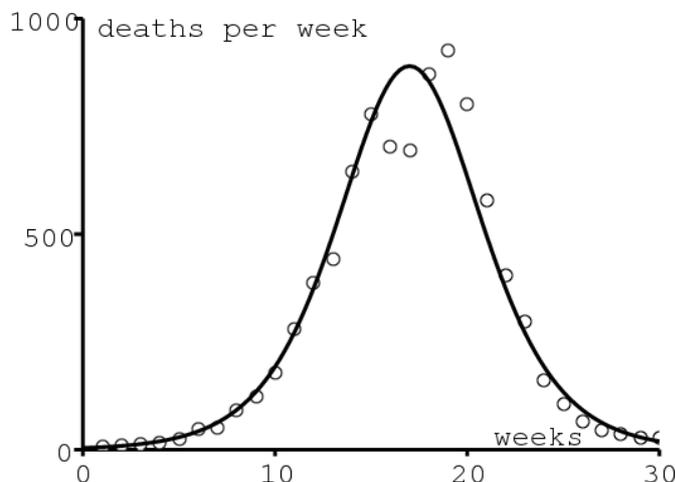


Abbildung 1. Wöchentliche Zahl der Pestopfer in Bombay zwischen dem 17. Dezember 1905 und dem 21. Juli 1906 (Advisory Committee 1907b, p. 753). Die Gleichung der Kurve lautet $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ wie in (Kermack und McKendrick, 1927).

Kermack und McKendrick erhielten die Glockenkurve von Abbildung 1 jedoch nicht direkt aus ihrem ursprünglichen Modell, einem System aus drei Differentialgleichungen, da diese keine explizite Lösung hatten. Sie verwendeten stattdessen eine bestimmte Näherung, für die sie eine explizite Lösung erhielten: die Anzahl der Todesfälle pro Zeiteinheit dz/dt war in der Form

$$\frac{dz}{dt} \simeq \frac{A}{\cosh^2(Bt - \phi)}, \quad (1)$$

wo die drei Parameter A , B und ϕ hängen in komplizierter Weise von den Parametern des Modells ab. Anpassen der Daten ergab $A = 890$ pro Woche, $B = 0,2$ pro Woche und $\phi = 3,4$. Kermack und McKendrick erwähnten auch mehrere Annahmen, die ihr Modell vereinfachten; Beispielsweise berücksichtigt ihr Modell Ratten und Flöhe, die die Pest übertragen, nicht explizit. Sie bemerkten, dass:

"Keine dieser Annahmen ist strikt erfüllt und folglich kann die numerische Gleichung nur eine sehr grobe Annäherung sein. Eine enge Anpassung ist nicht zu erwarten, und Rückschlüsse auf die tatsächlichen Werte der verschiedenen Konstanten sollten nicht

gezogen werden . ""

Trotz dieser Einschränkung kann es sich lohnen, dies genauer zu untersuchen. Insbesondere mag man sich fragen:

- Welche Werte der Parameter des Originalmodells entsprechen der Anpassung von Abbildung 1?
- Was ist die Reproduzierbarkeit R_0 verbunden?

Wir haben diese Fragen von Yann Dartois erhalten, einem Mathematiklehrer, der seinen Schülern eine Simulation des ursprünglichen Differentialgleichungssystems und dessen Anpassung an die Daten zeigen wollte, ohne die komplizierten Berechnungen erklären zu müssen, die zur Annäherung führen. (1). Vor relativ kurzer Zeit (Dietz, 2009) wurde auch versucht, die Parameter des Modells zu finden und zu berechnen R_0 . Bei den Berechnungen wurden jedoch einige Fehler gemacht, und es wurde nichts Besonderes festgestellt.

In Abschnitt 2 erinnern wir uns an den historischen Kontext und die Formeln von Kermack und McKendrick. In Abschnitt 3 stellen wir die Berechnungen vor, mit denen wir die Werte der Parameter aus der Anpassung ermitteln können. Wir wenden sie auf den Pestfall in Bombay an und erklären, dass die erhaltenen Werte ziemlich unrealistisch sind. Wir müssen daher die Annahme konstanter Werte für die Parameter in Frage stellen. In Abschnitt 4 wird die Rolle der Saisonalität erörtert, die sicherlich für den Niedergang der Epidemie im Jahr 1906 verantwortlich ist, und ein periodisches Modell für diese Pestepidemie vorgeschlagen. Das Modell umfasst Flöhe, Ratten und Menschen wie in (Keeling und Gilligan, 2000; Keeling und Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009). Beachten Sie jedoch, dass (Monecke et al., 2009) berücksichtigt nur einjährige Epidemien ohne Berücksichtigung der Saisonalität. Eines der Modelle in (Keeling und Gilligan, 2000) war saisonabhängig, betrachtete jedoch die Jahrhundertskala, so dass

" Die Auswirkungen der saisonalen Schwankungen werden herausgemittelt. ""

Abschnitt 5 enthält zunächst eine Definition der Reproduzierbarkeit eines Typs für periodische Modelle. Dies wird auf das Modell im vorherigen Abschnitt angewendet. Dies erweitert Roberts und Heesterbeeks Arbeit an Modellen in einer konstanten Umgebung (Heesterbeek und Roberts, 2007; Roberts und Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). Abschnitt 6 verknüpft die Reproduzierbarkeit eines Typs unseres periodischen Modells mit der Reproduzierbarkeit eines reduzierten Modells. Im letzten Abschnitt werden einige mögliche Wege für zukünftige Arbeiten erwähnt.

2. Beulenpest in Bombay und die von Kermack und McKendrick erhaltenen Formeln

Die Beulenpest trat im August 1896 in Bombay, dem heutigen Mumbai, auf (Gatacre, 1897). Es wurde endemisch und trat in den folgenden Jahren mit einem starken saisonalen Charakter wieder auf, wie wir in Abschnitt 4 sehen werden. Die Pest breitete sich auch in ganz Indien aus, was zwischen 1898 und 1918 mehr als zehn Millionen Todesfälle verursachte (Pollitzer, 1954, S. 26). Im Januar 1905 wurde der indische Staatssekretär, die *Royal Society*, und das Lister-Institut schuf einen beratenden Ausschuss. Die Arbeitskommission hatte ihren Sitz in Bombay. Die Kommission führte zahlreiche Laborexperimente und Feldstudien durch, um alle Aspekte der Krankheit zu untersuchen. Infolgedessen wurden zwischen September 1906 und April 1917 nicht weniger als vierundachtzig "Peststudienberichte in Indien" mit Hunderten von Tabellen, Diagrammen und Karten als Sonderausgaben der *Journal of Hygiene*. Diese Zeitschrift wurde jetzt digitalisiert und ist kostenlos unter www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/ verfügbar. Die meisten Informationen in unserem Artikel stammen aus diesen Berichten.

Die saisonale Pestepidemie von 1906, die von Januar bis Juli 1906 andauerte, war die erste Epidemie, die von der Kommission untersucht wurde und die auch die größte Aufmerksamkeit erhielt. In Wirklichkeit war es jedoch von "mäßiger Schwere". Die Kommission konnte die Rolle der Ratten und ihrer Flöhe bei der Ausbreitung der Pest endgültig feststellen. Es ist anzumerken, dass Herr Kesava Pai, mit dem McKendrick 1911 einen Artikel schreiben wollte, und der Direktor des Pasteur Institute of India in Kasauli, wo McKendrick zwischen 1905 und 1920 arbeiten sollte, Mitglieder der Kommission waren.

In (Kermack und McKendrick, 1927) studierten Kermack und McKendrick ein mathematisches Modell mit drei Kompartimenten: $x(t)$ gesunde Menschen, $y(t)$ Menschen mit Pest infiziert und $z(t)$ tote oder immunisierte Menschen. Die Gleichungen waren

$$\frac{dx}{dt} = -kxy, \quad \frac{dy}{dt} = kxy - \ell y, \quad \frac{dz}{dt} = \ell y, \quad (2)$$

wo $k > 0$ ist eine Art Kontaktrate und $\ell > 0$ Sterblichkeit oder Heilungsrate. Die Autoren konnten zeigen, dass unter den Anfangsbedingungen $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ und $z(0) = 0$ dann

$$\frac{dz}{dt} = \ell \left(x_0 + y_0 - x_0 e^{-kz/\ell} - z \right),$$

eine Gleichung, die keine explizite Lösung zu haben scheint. Sie nahmen an, dass der dimensionslose Ausdruck $kz(t)/\ell$ bleibt relativ klein und verwendet die Annäherung $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ zu bekommen

$$\frac{dz}{dt} \simeq \ell \left[y_0 + \left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right) z - \frac{x_0 k^2}{2\ell^2} z^2 \right].$$

Diese Riccati-Gleichung hat eine explizite Lösung $z(t)$ Dies ergibt eine Anzahl von Todesfällen pro Zeiteinheit gleich (1), wobei

$$A = \frac{\ell^3 Q^2}{2x_0 k^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{\frac{kx_0}{\ell} - 1}{Q}, \quad Q = \sqrt{\left(\frac{kx_0}{\ell} - 1 \right)^2 + 2x_0 y_0 \frac{k^2}{\ell^2}}.$$

Beachten Sie mit (1), dass A ist das Maximum von dz/dt (ungefähr 900 pro Woche in Abbildung 1) und das $t^* = \phi/B$ ist der Moment, in dem das Maximum erreicht ist (19 Wochen nach dem Start in Abbildung 1). Es gibt also wirklich nur einen unbekannt Parameter im Anpassungsprozess, sagen wir B , und Kermack und McKendrick haben wahrscheinlich mehrere Werte ausprobiert. Nach einer ersten Schätzung von B stellten sie wahrscheinlich fest, dass ihre Anpassung an die gesamte Kurve durch geringfügige Änderung der Parameter verbessert werden konnte: $A = 890$ pro Woche und $t^* = \phi/B = 17$ Wochen. Schließlich entschieden sie sich für $B = 0,2$ pro Woche und daher $\phi = 3,4$. Das Modell hat jedoch vier Parameter: x_0 , y_0 , k und ℓ . Wie kann man aus nur drei Gleichungen vier unbekannte Parameter ableiten?

3. Parameterwerte

Mit $R = kx_0/\ell$ haben wir

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2R^2}, \quad B = \frac{Q\ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2Ry_0/x_0}.$$

Also $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ und

$$x_0 = \frac{2Ry_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2Ry_0}{(R-1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2Ry_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

Aber die Gleichungen für A und B zeigen auch das an $\ell = 2B/Q$ und

$$x_0 = \frac{2R^2 A}{\ell Q^2} = \frac{R^2 A}{BQ} = \frac{R^2 A \tanh(\phi)}{B(R-1)} = \frac{R^2 A \sinh(\phi)}{B(R-1) \cosh(\phi)}. \quad (4)$$

Mit den Gleichungen (3) und (4) erhalten wir

$$R(R-1) = \frac{2By_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{By_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

Die einzige positive Wurzel dieser quadratischen Gleichung in R ist

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4By_0 \sinh(2\phi)/A}}{2}. \quad (6)$$

Wir haben vier Unbekannte, aber drei Gleichungen. Mehrere Auswahlmöglichkeiten für Parameter (x_0, y_0, k, ℓ) entsprechen dem gleichen Triplet (A, B, ϕ) . Wir könnten uns entscheiden, einen der Parameter festzulegen: die durchschnittliche Infektionsperiode $1/\ell$ Pest, die ursprüngliche Größe x_0 der gesunden Bevölkerung in Bombay im Jahr 1905 oder die anfängliche Anzahl der infizierten Menschen y_0 . Es scheint nicht möglich zu sein, k a priori festzulegen.

Zunächst könnte man denken, dass die Wahl der Infektionsperiode relativ einfach ist. Nach (Advisory Committee 1907b, p. 765) beträgt die durchschnittliche Krankheitsdauer in tödlichen Fällen ungefähr 5,5 Tage. Es gibt jedoch auch eine Inkubationszeit von durchschnittlich ca. 3 Tagen (Advisory Committee 1907b, p. 765). Schließlich sollten wir nicht vergessen, dass Modell (2) eine Vereinfachung des Infektionsprozesses darstellt. Infizierte Ratten infizieren ihre Flöhe, die andere Ratten und gelegentlich Menschen infizieren. Die Pestepidemie beim Menschen wird vollständig durch das Tierseuchen bei Ratten bestimmt, nur wenige Tage zu spät (Advisory Committee 1907b, Abbildung III).

Stellen Sie sich dann vor, dass System (2) ein Modell für die Pest bei Ratten ist. In Laborexperimenten starben Bombay-Ratten, auf die die Pest effektiv übertragen wurde, durchschnittlich 9 Tage nach ihrer ersten Exposition gegenüber infizierten Flöhen (Advisory Committee 1906a, p. 445). Aber auch hier sollte nicht vergessen werden, dass diese Dauer möglicherweise wenig mit der "scheinbaren Infektionsperiode" zu tun hat, da Flöhe Ratten nur dann verlassen, wenn sie bereits tot sind. Nach (Advisory Committee 1908, p. 285) haben Experimente gezeigt, dass Flöhe während der Pest-Saison zwei Wochen lang infektiös bleiben können, jedoch nur eine Woche außerhalb dieser Saison. Es gibt daher erhebliche saisonale Schwankungen, auf die wir in Abschnitt 4 zurückkommen werden. Folglich wird im Rahmen eines so einfachen autonomen Modells wie (2) die Wahl von $1/\ell$ ist nicht einfach.

Betrachten Sie nun die Anfangsgröße x_0 der gesunden Bevölkerung in Bombay im Dezember 1905. Zu dieser Zeit konzentrierte sich die Bevölkerung von Bombay fast ausschließlich auf "Bombay Island" und seine 22 Quadratmeilen. Die Volkszählung vom Februar 1906 ergab eine Bevölkerung von etwa einer Million Einwohnern (Advisory Committee 1907b, p. 726). Wir wählen $x_0 = 10^6$. Gleichung (4) zeigt das R ist die Lösung der quadratischen Gleichung

$$(A \tanh \phi) R^2 - (Bx_0) R + Bx_0 = 0.$$

Numerisch bekommen wir $R \simeq 202$ und $R \simeq 1,005$. Aber (5) zeigt das $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$. Das gibt $y_0 \simeq 446\,000$ und $y_0 \simeq 0,06$. Die beiden Lösungen sind absurd, die erste, weil bei der Epidemie von 1906 etwa 10.000 Menschen ums Leben kamen, die zweite, weil y_0 ist eine Reihe von Menschen. Es ist also nicht möglich, die gesamte Bevölkerung als gefährdete Bevölkerung zu betrachten.

Es bleibt zu prüfen, ob wir realistische Werte für die Parameter mit einer Auswahl von erhalten y_0 . Sagen wir zum Beispiel $y_0 = 1$ zu Beginn der Epidemiekurve. Tatsächlich gibt (Kermack und McKendrick, 1927) (siehe Abbildung 1) nicht an, welches Ereignis dem Zeitpunkt entspricht $t = 0$. Einmal ausgewählt y_0 gibt Gleichung (6) R . Wir können rechnen $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ und $\ell = 2B/Q$. Endlich x_0 ist gegeben durch (3) und $k = R\ell/x_0$. Mit $y_0 = 1$ bekommen wir $\ell \simeq 4,32$ pro Woche, $x_0 \simeq 57\,368$ und $k \simeq 0,0000823$ pro Woche. Beachten Sie, dass die durchschnittliche Infektionsperiode wäre $1/\ell \simeq 0,23$ Woche auch 1,6 Tage. Die gefährdete Bevölkerung wäre $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$. Reproduzierbarkeit wäre $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$ und numerisch fast gleich R . Das hier R_0 scheint im Vergleich zu typischen Werten für andere Infektionskrankheiten ziemlich klein zu sein (Anderson und May, 1991; Keeling und Rohani, 2008, S. 21), zumal die Pestepidemie nicht durch eine langsame verursacht wird Zunahme der Bevölkerungsdichte bis zur Schwelle $R_0 = 1$ aber mit ziemlicher Sicherheit bei der Ankunft von infizierten Ratten mit dem Boot. Die dritte Pestpandemie begann 1894 in Hongkong. Als "scheinbare Infektionsperiode" $1/\ell$ (dessen Interpretation schwierig ist, wie wir oben gesehen haben) ist auch sehr kurz, die Verdopplungszeit $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ zu Beginn der Epidemie dauert ein angemessener Wert, etwa 13 Tage. Ein größeres Problem ergibt sich, wenn wir die gefährdete Bevölkerung betrachten $N \simeq 57\,000$. Gesehene Berichte über die geografische Verteilung von Pestfällen beim Menschen (Advisory Committee 1907b, map I, p. 727 und p. 787-794) scheint es, dass alle dicht besiedelten Gebiete von Bombay Island von der Epidemie betroffen waren. Es gibt keinen offensichtlichen Grund, warum nur 57.000 Menschen gefährdet sind, wenn die Gesamtbevölkerung rund eine Million beträgt.

Man könnte sich fragen, ob eine etwas andere Wahl als y_0 (als Ganzzahl angenommen) könnte zu vernünftigeren Parameterwerten führen. Dies ist in Tabelle 1 gezeigt, in der wir enthalten R_0 eher als k . Die entsprechenden Epidemiekurven (nicht gezeigt) bleiben alle nahe an der von Fig. 1, aber die Annäherung verschlechtert sich als y_0 erhöht sich.

Tabelle 1. Empfindlichkeit der Parameter gegenüber der Auswahl von y_0 .

y_0	x_0	$1/\ell$ (Tage)	R_0
1	57 368	1,6	1,09
2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

Tabelle 1 scheint darauf hinzudeuten, dass unser Schätzprozess nicht wirklich robust ist. Aber denken wir daran R_0 wird als knapp über 1 angenommen, wobei das Modell sehr empfindlich auf kleine Änderungen der Parameterwerte reagiert. In allen Fällen sind die unterschiedlichen Werte von x_0 und $N = x_0 + y_0$ in Tabelle 1 sind alle viel zu klein, um realistisch zu sein.

Bisher wurde implizit angenommen, dass alle Infektionen zum Tod führen. Aber (Advisory Committee 1907b, p. 762) erwähnt 11010 Todesfälle unter 12245 Infektionen, das sind 90% der Sterblichkeit. Weil $z(t)$ umfasst sowohl die Toten als auch die Geheilten, die Kurve für dz/dt (Abbildung 1) muss mit einem neuen Maximum skaliert werden A gleich $890/90\% \simeq 989$, die Parameter B und ϕ identisch bleiben. Mit $y_0 = 1$ sind die neuen Parameter $x_0 \simeq 69\,183$, $1/\ell \simeq 1,5$ Tage und $R_0 \simeq 1,08$. Es gibt kaum einen Unterschied zu dem Fall, in dem 100% Mortalität vorliegen. Die als gefährdet eingeschätzte Bevölkerung bleibt zu klein.

Zusammenfassend scheint die Anpassung der Epidemiekurve unter der Annahme konstanter Parameter zu unrealistischen Parameterwerten zu führen. Es reicht nicht aus, wie Kermack und McKendrick (1927, S. 715) schreiben

" Die berechnete Kurve, die impliziert, dass die Raten während der Epidemie nicht variierten, entspricht in etwa den beobachteten Zahlen. ""

4. Saisonalität

Die Lösung des Problems im vorherigen Abschnitt ist eigentlich sehr einfach. Modell (2) sollte aufgegeben werden. Die Kurve in Abbildung 1 kann mit realistischeren Parameterwerten einschließlich Saisonalität erhalten werden. Unser Ziel ist es nun, ein realistisches saisonales Modell der Pestepidemie zu entwickeln und die entsprechende Reproduzierbarkeit abzuschätzen. Wir werden die beiden Hauptwirte, Ratten und Flöhe, einbeziehen, für die die T -Reproduzierbarkeit eines Typs ein besseres Maß für den Aufwand ist, der zur Bekämpfung der Epidemie erforderlich ist. Wir werden daher auch die Berechnung von T für saisonale Modelle diskutieren, die von größerem Interesse sein können.

Die Pest trat im August 1896 in Bombay auf, aber die erste echte Epidemie begann im Frühjahr 1897. Sie wurde endemisch. Die Todesfälle durch die Pest wurden fast jeden Monat bis mindestens 1911 registriert, mit Spitzenwerten im März oder April eines jeden Jahres (Abbildung 2). Zwischen Dezember und Juni wurde stets eine hohe Mortalität beobachtet, zwischen Juli und November eine niedrige Mortalität. Die Pest blieb in Bombay bis 1923 häufig (Pollitzer, 1954, S. 28). Diese regelmäßige Saisonalität unterscheidet sich stark von den Pestepidemien vom 14. bis 18. Jahrhundert in Europa, die unregelmäßig auftraten und Gegenstand früherer Modelle waren (Keeling und Gilligan, 2000; Keeling und Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).

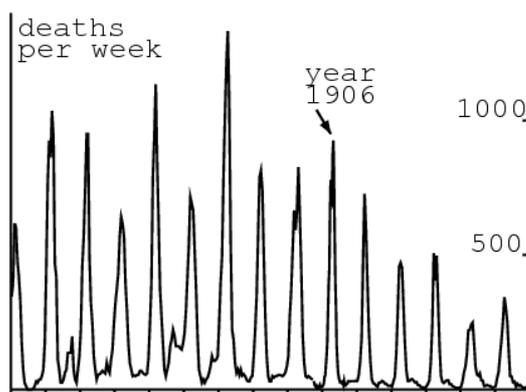


Abbildung 2. Wöchentliche Anzahl der Pestopfer in Bombay zwischen Januar 1897 und Dezember 1911. Die Daten stammen von (Advisory Committee 1907b, p. 753), (Advisory Committee 1908, Abbildung I) und (Advisory Committee 1912, p. 222–226).

((Advisory Committee 1908; St. John Brooks, 1917) untersuchte den Ursprung dieser Saisonalität. Ein Vergleich mit meteorologischen Statistiken ergab, dass die Epidemie nicht aufrechterhalten werden konnte, wenn die Durchschnittstemperatur über 80°F oder $26,7^\circ\text{C}$ lag. Eine ähnliche Schlussfolgerung wurde für andere Teile Indiens gezogen, wobei die Luftfeuchtigkeit eine untergeordnete Rolle spielte (St. John Brooks, 1917). Pestbazillen sind temperaturempfindlich. Laborexperimente zeigten, dass der Anteil der Flöhe im Magen, aus denen sich reichlich Pestbazillen vermehren, bei kaltem Wetter um ein Vielfaches höher sein kann als bei warmem Wetter (Advisory Committee 1908, p.

283-285). Entsprechend können Flöhe bei kaltem Wetter viel länger ansteckend bleiben als bei heißem Wetter. Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung eines Kühlraums oder eines beheizten Raums erhalten.

Ein weiterer Faktor war das saisonale Vorhandensein von Rattenflöhen. Zwischen Januar und März konnten mit Meerschweinchen als Appts mehr gefangen werden als in den anderen Monaten des Jahres (Advisory Committee 1908, p. 296). Die durchschnittliche Anzahl der Flöhe bei Ratten, die zwischen Februar und Mai gefangen wurden, war ebenfalls am höchsten (Advisory Committee 1908, p. 297). Variationen in der Häufigkeit von Flöhen können jedoch darauf zurückzuführen sein, dass Flöhe tote Pestratten zurücklassen, um einen neuen Wirt zu finden.

Die Saisonalität der Rattenfruchtbarkeit, geschätzt durch den Anteil junger Ratten und trächtiger Ratten an gefangenen Ratten, schien weniger wichtig zu sein (Advisory Committee 1907b, p. 748). Allerdings haben die Populationen von Ratten aufgrund der durch die Pest verursachten Sterblichkeit sicherlich geschwankt.

Mit all diesen Elementen ist es klar, dass der Rückgang der Epidemie von 1906 im Juni nicht auf den Rückgang der Zahl gesunder Menschen unter eine bestimmte Schwelle zurückzuführen ist, wie es das Modell von Kermack und McKendrick nahe legt, sondern einfach darauf ein saisonaler Faktor, der Bazillen und Flöhe beeinflusst. Als alternatives Modell könnten wir versuchen, die gleichen Gleichungen (2) beizubehalten, jedoch mit periodischen Koeffizienten. An dieser Stelle erscheint jedoch ein etwas komplexeres und realistischeres Modell angemessen. Wir werden die jetzt Standardnotation verwenden (S, I, R) statt (x, y, z). $S(t)$ ist die Anzahl der gesunden Ratten, $I(t)$ die Anzahl der infizierten Ratten und $R(t)$ die Anzahl der immunisierten Ratten. $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ ist die Gesamtzahl der lebenden Ratten. Insbesondere wird nur die schwarze Ratte berücksichtigt, obwohl Berichte eindeutig darauf hinweisen, dass der Pestepidemie bei diesen Ratten mit nur wenigen Wochen Unterschied immer eine ähnliche Tierseuche bei braunen Ratten vorausging. $F(t)$ ist die Anzahl frei lebender infizierter Flöhe, d. h. noch nicht an eine Ratte oder einen Menschen gebunden. $H(t)$ ist die Anzahl der infizierten Menschen. $D(t)$ ist die Häufigkeit von Peststerben beim Menschen. Gesunde Menschen und gesunde Flöhe werden nicht berücksichtigt, da sie wahrscheinlich im Übermaß vorhanden waren: Es sollte beachtet werden, dass bei einer Million Menschen jährlich etwa 10.000 Todesfälle durch die Pest beim Menschen auftraten. Da die Beulenpest hauptsächlich ein Tierseuchen bei Ratten ist und der Mensch nur gelegentlich Wirte von Rattenflöhen ist, wird die Anzahl anfälliger und immuner Ratten berücksichtigt. Wir fassen den Infektionsprozess wie folgt zusammen:

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F + \varepsilon m' I, \quad (7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega)\pi(\theta(t))\frac{S}{P}F - m' I, \quad (8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - m R,$$

$$\frac{dF}{dt} = f\pi'(1 - \varepsilon - \varepsilon')m' I - cF, \quad (9)$$

$$\frac{dH}{dt} = c\omega\pi(\theta(t))F - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (10)$$

Tabelle 2 gibt die Bedeutung der Parameter und ihre numerischen Werte an.

Tabelle 2. Parameterwerte.

$b(P)$	Fruchtbarkeit von Ratten $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{Monat}$	(Leslie, 1945)
		$K = 50\,000$	Einstellung
$1/m$	Lebenserwartung von Ratten	$m = 0,03/\text{Monat}$	(Leslie, 1945)
$1/c$	Zeit für freie Flöhe, einen Gastgeber zu finden	$c = 30/\text{Monat}$	((Advisory Committee 1907a, p. 475)
ω	Anteil der freien Flöhe, die einen menschlichen Wirt finden	$\omega = 2\%$	Einstellung
$\pi(\theta)$	Wahrscheinlichkeit der Übertragung des Flohs auf Ratten oder Menschen (θ in $^{\circ}\text{F}$)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	((Advisory Committee 1908, p. 283)
		$\pi_0 = 90\%$	Einstellung
$\theta(t)$	Temperatur ($^{\circ}\text{F}$)	Abbildung 3	((Advisory Committee 1908, Abbildung I)
$1/m'$	Dauer der Pest bei Ratten	$m' = 3/\text{Monat}$	((Advisory Committee 1906a, p. 445)
ε	Anteil der Ratten, die sich ohne Immunität erholen	$\varepsilon = 10\%$	((Advisory Committee 1908, p. 284)
ε'	Anteil der immunheilenden Ratten	$\varepsilon' = 10\%$	((Advisory Committee 1908, p. 284)
f	durchschnittliche Anzahl Flöhe pro Ratte	$f = 4$	((Advisory Committee 1907b, p. 752)
π'	Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Ratte auf Floh	$\pi' = \pi_0$	Hypothese
$1/a$	Dauer der Pest beim Menschen	$a = 4/\text{Monat}$	((Advisory Committee 1906b, p. 526)
σ	Sterblichkeit	$\sigma = 90\%$	((Advisory Committee 1907b, p. 762)

Hier einige Kommentare zum Modell und den Parametern:

- Der Leser kann die Ähnlichkeit zwischen diesem Modell und Intra-Host-Modellen für HIV-Infektionen feststellen, bei denen infizierte Ratten Flöhe freisetzen, wenn sie sterben, wie infizierte CD4-Zellen, die HIV-Virionen freisetzen, wenn sie explodieren (Nowak und May) 2000).
- Das Modell eignet sich für die bei weitem am weitesten verbreitete Beulenpest in Indien (Pollitzer, 1954, S. 28), aber natürlich nicht für die Lungenpest, die die Hauptform der Epidemie in Harbin war (Dietz, 2009). Die Lungenpest kann direkt zwischen Menschen übertragen werden.
- Laborexperimente haben gezeigt, dass eine direkte Übertragung der Beulenpest ohne Flöhe nicht möglich ist (Advisory Committee 1906a, p. 466).
- Daten aus dem klassischen Artikel von PH Leslie (1945) betreffen die braune Ratte (beachten Sie, dass $\log(2)/m \simeq 23$ ist die Halbwertszeit). Experimentelle Farmen von schwarzen Ratten, deren Population als wächst $e^{(r-m)t}$ ergab ähnliche Ergebnisse (Advisory Committee 1911, p. 199). Der Parameter K im Ausdruck $\log(b(P))$, der mit der Größe der Rattenpopulation zusammenhängt, ist ein freier Parameter, der zur Anpassung an die Pestkurve beim Menschen verwendet wurde.
- Wir haben die durchschnittliche Zeit benötigt, die ein Chip benötigt, um einen Host zu finden $1/c \simeq 1$ Tag, wegen der folgenden Beobachtung: "In einem Gebäude in Bombay, in dem eine schwere Rattensterblichkeit aufgetreten war, das sich als Folge der Pest herausstellte, hatten wir Rattenflöhe in großer Zahl an den Beinen von Männern genommen, die in einige eingedrungen waren der Zimmer in diesem Gebäude auch nur für kurze Zeit (Advisory Committee 1907a, p. 475). Nimm $1/c \simeq 0,5$ Tag macht fast keinen Unterschied (siehe auch Abschnitt 6 unten).
- Der Anteil ω von freien Flöhen, die einen menschlichen Wirt finden, hängt von den hygienischen Bedingungen in Bombay ab (Advisory Committee 1907b). Es wurde als Parameter zur Anpassung verwendet, wobei festgestellt wurde, dass die Anzahl der Todesfälle durch die Pest nahezu proportional zu ω ist.
- Die Übertragungswahrscheinlichkeit $\pi(\theta)$ modelliert die Temperaturabhängigkeit der Bazillulentwicklung im Magen von Flöhen. Wir haben eine glatte Funktion mit einem relativ ausgeprägten Schwellenwert bei 80°F gewählt, so dass, wie angegeben (Advisory Committee 1908, p. 283) übertragen Flöhe die Pest bei heißem Wetter etwa halb so häufig wie bei kaltem Wetter. Maximale Übertragungswahrscheinlichkeit π_0 ist ein freier Parameter, der verwendet wurde, um die Pestkurve beim Menschen anzupassen. (Gatacre, 1897, S. 11) erwähnt eine Wahrscheinlichkeit der Übertragung durch Biss von weniger als 15%; Beachten Sie jedoch, dass $\pi(\theta)$ ist die Wahrscheinlichkeit einer globalen Übertragung, die die mehrfachen Bisse des Flohs auf seiner Wirtsratte impliziert.
- Abbildung 3 zeigt die in Bombay von Januar 1897 bis Dezember 1906 gemessene Durchschnittstemperatur mit einem Zeitschritt von zwei Wochen. Es kommt einer periodischen Funktion nahe. Für unser Modell gehen wir vereinfachend davon aus, dass $\theta(t)$ ist eine reale periodische Funktion mit einer Periode $\tau = 1$ Jahr und mit Werten, die durch Mittelung der zehn Jahre der Daten in Abbildung 3 erhalten wurden. Beachten Sie, dass es keine offensichtliche Korrelation zwischen der Abweichung der monatlichen Temperatur vom Mittelwert und den Schwankungen der Größe der Peaks der gibt saisonale Epidemien in Abbildung 2.
- Die Proportionen ε' und ε infizierte Ratten, die die Pest mit oder ohne Immunität überleben, sind nicht leicht abzuschätzen, da viele der in Laborexperimenten verwendeten Ratten bereits immunisiert waren. Ähnliche Experimente, die an nicht immunisierten Meerschweinchen mit günstigen Temperaturbedingungen durchgeführt wurden, legen jedoch nahe, dass 10 bis 20% überleben könnten (Advisory Committee 1908, p. 283–284). Zur Vereinfachung haben wir das angenommen $\varepsilon = \varepsilon' = 10\%$. Auf diese Weise hat eine infizierte Ratte, die die Pest überlebt, eine 50% ige Chance, immunisiert zu werden.
- Die Anzahl der bei schwarzen Ratten gefundenen Flöhe variiert saisonal (Advisory Committee 1907b, p. 752; siehe auch (Ottens, 1932) für Java-Daten). Wir haben nur den Durchschnitt gehalten $f \simeq 4$ Flöhe pro Ratte.
- Da die Ratte ein warmblütiges Tier ist, wurde angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit der Übertragung der Rattenpest auf den Floh nicht von der Außentemperatur abhängt und gleich dem Maximum der Wahrscheinlichkeit der Übertragung des Flohs auf die Ratte ist: $\pi' = \pi_0$.

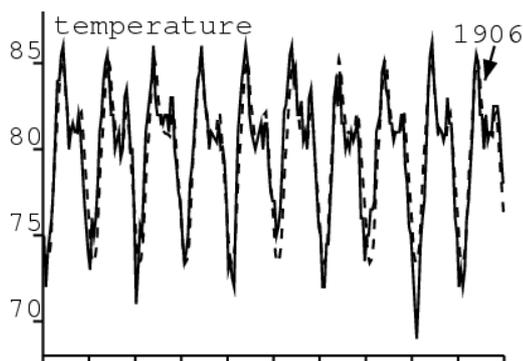


Abbildung 3. Durchschnittstemperatur in $^\circ\text{F}$ in Bombay zwischen Januar 1897 und Dezember 1906 (Advisory Committee, 1908, Abbildung I) und sein periodischer Durchschnitt in gepunkteten Linien.

Zusammenfassend haben wir drei freie Hauptparameter beibehalten (K , ω und π_0), um die Anzahl der Todesfälle durch die Pest anzupassen. Diese Parameter wurden durch Versuch und Irrtum angepasst, um eine maximale Anzahl von Todesfällen von weniger als 1000 pro Woche zu erreichen, einen epidemischen Höhepunkt im März oder April zu erreichen und eine saisonale Epidemie zu haben, die etwa 5 Monate dauert. Wir haben uns endlich entschieden: $K = 50\,000$, $\omega = 2\%$ und $\pi_0 = 90\%$. Die Population der schwarzen Ratten in Abwesenheit der Pest ist somit $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\,000$, weniger als eine schwarze Ratte pro Kopf. Mit unserer Wahl der Parameterwerte und einer Anfang August 1896 eingeführten infizierten Ratte konvergiert das Modell (7) - (10) zu einer periodischen Lösung, die wir mit den Daten für die Jahre 1904-1907 in Abbildung 4 vergleichen.

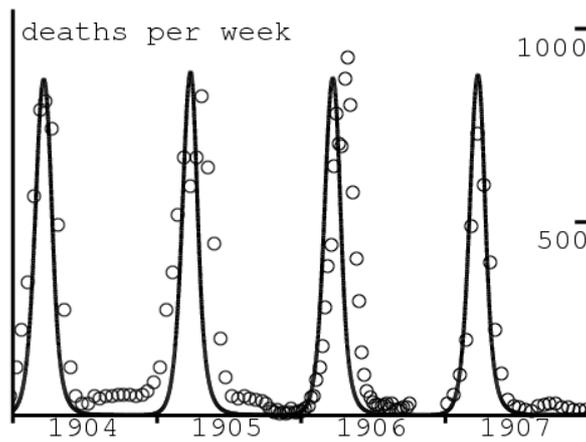


Abbildung 4. Wöchentliche Anzahl der Pestopfer zwischen Januar 1904 und Dezember 1907 und der Komponente $D(t)$ der periodischen Lösung des saisonalen Modells.

Die Ausgabe des Modells kann aus folgenden Gründen nicht an die gesamte Zeitreihe in Abbildung 2 angepasst werden. Der erste vom Modell nach Einführung eines infizierten Falls erzeugte epidemische Peak ist um ein Vielfaches größer als die Peaks der folgenden Jahre, da alle Ratten zu Beginn gesund sind. Dies ist nicht das, was wir in Abbildung 2 beobachten. Wir finden mögliche Erklärungen in einem Bericht über die Pest in Bombay (Gatacre, 1897), der 1897 veröffentlicht wurde, dh ein Jahr nach Beginn von die Epidemie und einige Jahre vor der Schaffung des beratenden Ausschusses und des Arbeitsausschusses. Der Bericht erläutert ausführlich die Schwierigkeiten, im ersten Jahr der Epidemie verlässliche Schätzungen der Peststerblichkeit zu erhalten: einige Monate, Es wurde geschätzt, dass die Todesfälle aufgrund der Pest (Abbildung 2) weniger als ein Drittel der Übersterblichkeit ausmachten, die durch Subtraktion der durchschnittlichen Sterblichkeit der Vorjahre von der während der Epidemie beobachteten Gesamtmortalität berechnet wurde (Gatacre, 1897, p 2). Im Gegenteil, der zehn Jahre später, 1907, veröffentlichte Bericht ist sehr zuversichtlich in der Peststatistik, da die Identifizierung von Pestfällen zur Routine geworden war (Advisory Committee 1907b, p. 728-734). Daher ist die Größe der ersten Epidemiepeaks in Abbildung 2 zweifelhaft. Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Bevölkerungsrückgang von 850.000 auf 437.000 zwischen Dezember 1896 und Februar 1897; Menschen waren aus Bombay geflohen, um der Pest zu entkommen (Gatacre, 1897, S. 251). Diese Migration galt damals als " *wahrscheinlich einzigartig in der Geschichte der Welt*" Sicherlich die Größe des ersten epidemischen Peaks reduziert. Die Bevölkerung kehrte wenige Monate nach dem ersten Höhepunkt auf ihr normales Niveau zurück (Gatacre, 1897, Plan 3). Schließlich können die kleineren Epidemiespitzen nach 1907 (Abbildung 2) auf die wirksamen Interventionen zurückzuführen sein, die die Kommission nach sorgfältigem Verständnis der Epidemiologie der Pest vorgeschlagen hat. All dies rechtfertigt tendenziell, warum sich Abbildung 4 nur auf den Zeitraum 1904-1907 konzentriert.

5 zeigt die periodischen Schwingungen der Rattenpopulation. Beachten Sie, dass die Pest im Vergleich zur krankheitsfreien Situation die Gesamtpopulation der Ratten ungefähr durch 5 teilte. Die anfällige Rattenpopulation ist während der Pestzeit von Februar bis April ebenfalls sehr klein, beginnt jedoch Ende April zuzunehmen, wenn höhere Temperaturen die Übertragung verringern. Dieser Anstieg setzt sich bis zum folgenden Januar fort. Die Anzahl gesunder Ratten und die Temperaturbedingungen sind dann für eine neue Epidemie günstig. Die minimale Anzahl von Ratten, die während einer Saison infiziert wurden, beträgt 26, was viel zu klein ist, um in 5 gesehen zu werden, aber wahrscheinlich ausreicht, um das Aussterben zu vermeiden, wenn die Stochastizität berücksichtigt wird. Der Anteil der immunisierten Ratten R/P variiert zwischen 25% im Februar zu Beginn der saisonalen Tierseuche und 65% im Mai am Ende der Tierseuche. Diese Veränderungen der Immunität wurden auch in Laborexperimenten beobachtet (Advisory Committee 1908, p. 292). Schließlich können wir feststellen, dass im Gegensatz zu dem Modell von (Monecke et al., 2009), bei dem Flöhe nach der drastischen Verringerung der Rattenpopulation nur nach Menschen suchen sollten (siehe insbesondere (Monecke et al., 2009, Abbildung 3), überschneiden sich die Epidemie in Abbildung 4 und die Tierseuche in Abbildung 5 stark, wobei die erstere nur wenige Wochen hinter der letzteren liegt. Dies wird durch die Daten zur Anzahl bestätigt infizierte schwarze Ratten (lebend oder tot), die 1905-1906 in Bombay untersucht wurden (Advisory Committee 1907b, Abbildung III).

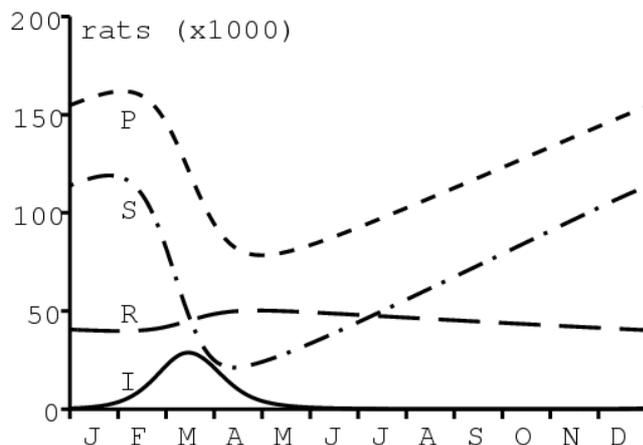


Abbildung 5. Rattenpopulation: gesund (S), infiziert (I), immun (R) und total (P).

Natürlich hat das Modell (7) - (10) wie im klassischen SIR-Modell mit periodischer Demographie auch subharmonische Lösungen und möglicherweise auch chaotische Lösungen für verschiedene Parameterwerte. Es wurde kein Versuch unternommen, ein Bifurkationsdiagramm zu zeichnen. Diese potenzielle Komplexität kann teilweise erklären, warum die saisonalen Epidemiespitzen in Abbildung 2 nicht alle gleich groß sind. Die Idee hier war nur zu zeigen, dass ein saisonales Modell die Daten im Gegensatz zu (Kermack und McKendrick, 1927) mit realistischen Parameterwerten versehen kann.

5. Die Reproduzierbarkeit eines Typs mit Saisonalität

Wenden wir uns nun der zweiten Frage zu, die in der Einleitung gestellt wurde: Welche Reproduzierbarkeit ist mit der Pest in Bombay verbunden? Wir werden das periodische Modell des vorherigen Abschnitts verwenden, das Ratten und Flöhe enthält. Wie Roberts und Heesterbeek für Infektionskrankheiten mit mehr als einem Wirtstier festgestellt haben (Heesterbeek und Roberts, 2007; Roberts und Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), ist es besser zu berechnen, was sie als Reproduzierbarkeit für jedes Tier bezeichnen anderer Hosttyp. Erinnern wir uns zunächst an einige Allgemeingültigkeiten bezüglich der Reproduzierbarkeit eines Typs in einer konstanten Umgebung, bevor wir den Begriff auf periodische Modelle ausweiten.

5.1 Konstante Umgebung

Betrachten Sie ein linearisiertes autonomes Modell mit n infizierten Zuständen $dJ/dt = (A - B)J(t)$, wo

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$,
- A ist eine Übertragungsmatrix, deren Elemente alle ≥ 0 sind.
- B ist eine Übergangsmatrix, die eine invertierbare M-Matrix ist (Berman und Plemmons, 1994; van den Driessche und Watmough, 2002).

Es ist zu beachten, dass (Diekmann et al., 2010) $-B$ die Übergangsmatrix nennt. Wir werden dies das Modell (A, B) nennen. Denken Sie daran, dass für eine Matrix B mit nicht diagonalen Elementen, die ≤ 0 sind, die folgenden vier Bedingungen äquivalent sind:

- B (oder seine transponierte Matrix B^T) ist eine invertierbare M-Matrix;
- Alle Eigenwerte von B haben einen Realteil > 0
- da ist $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ wie $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$ für alles j
- B ist invertierbar und B^{-1} ist eine positive Matrix (Berman und Plemmons, 1994, S. 134-137).

Reproduzierbarkeit ist $R_0 = \rho(K)$ der spektrale Radius der positiven Matrix $K = AB^{-1}$. Siehe (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 105) oder (van den Driessche und Watmough, 2002).

Angenommen, die Steuerung erfolgt jetzt für eine nicht leere Teilmenge $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ aller infizierten Staaten. Wie in (Roberts und Heesterbeek, 2003) definieren wir

- P : die Projektionsmatrix auf dieser Teilmenge mit $P_{i,j} = 0$ wenn $i \neq j$, $P_{i,j} = 0$ wenn $i = j \notin \mathcal{E}$ und $P_{i,i} = 1$ wenn $i \in \mathcal{E}$
- \mathcal{I} : die Identitätsmatrix der Größe n
- $\hat{A} = PA$ und $A^* = (\mathcal{I} - P)A$.

Mit anderen Worten, die Zeilen der Matrix \hat{A} deren Nummer ist in \mathcal{E} sind die gleichen wie die der Matrix A , während die anderen Linien Null sind. Also $A = \hat{A} + A^*$. Weil A^* ist eine positive Matrix, beachten Sie, dass $\hat{B} = B - A^*$ hat nicht diagonale Elemente, die ≤ 0 sind. Zur Definition der Reproduzierbarkeit vom Typ T im Zusammenhang mit \mathcal{E} werden wir das annehmen \hat{B} ist auch eine invertierbare M-Matrix. Weil $B - (\mathcal{I} - P)A = (\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$ ist diese Annahme äquivalent zu $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$ wie in (Roberts und Heesterbeek, 2003). Weil $A - B = \hat{A} - \hat{B}$ Es ist wie mit einem linearisierten Modell $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ mit einer Übertragungsmatrix \hat{A} und eine Übergangsmatrix \hat{B} . Siehe auch die Diskussion in (van den Driessche und Watmough, 2002). Wir kommen zu der Definition:

für das Modell (A, B) die Reproduzierbarkeit eines Typs, der mit assoziiert ist \mathcal{E} ist die Reproduzierbarkeit des Modells (\hat{A}, \hat{B}) .

Lassen Sie uns überprüfen, ob diese Definition mit der von Roberts und Heesterbeek vorgeschlagenen übereinstimmt (Roberts und Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek und Roberts, 2007):

$$\begin{aligned} T &= \rho(\hat{A}\hat{B}^{-1}) = \rho(\hat{A}(B - A^*)^{-1}) = \rho(\hat{A}B^{-1}(\mathcal{I} - A^*B^{-1})^{-1}) \\ &= \rho(PAB^{-1}(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}). \end{aligned} \quad (11)$$

Es ist in der Tat die gleiche Formel wie (Roberts und Heesterbeek, 2003, Gleichung (A3)), die auf etwas andere Weise erhalten wurde. Bestehen wir darauf, dass die Berechnung (11) neu erscheint.

Für zeitdiskrete Modelle der Form $J(t+1) = (A+B)J(t)$ mit positiven Matrizen A und B mit $\rho(B) < 1$ (siehe zum Beispiel (Bacaër, 2009)) haben wir $R_0 = \rho(K)$ mit $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$. Eine ähnliche Berechnung zeigt noch einmal, dass

$$T = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(PK(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)K)^{-1}).$$

5.2 Periodische Umgebung

Betrachten Sie nun ein linearisiertes System τ -periodisch $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$, das heißt das Modell $(A(t), B(t))$, wo

- $A(t)$ ist eine positive kontinuierliche Übertragungsmatrix
- $B(t)$ ist eine kontinuierliche Übergangsmatrix mit nicht diagonalen Elementen, die sind ≤ 0 .

Es wird weiterhin angenommen, dass der dominante Floquet-Multiplikator $\rho(X(\tau))$ des Systems $dX/dt = -B(t)X(t)$ mit $X(0) = \mathcal{I}$ ist streng kleiner als 1.

Beachten Sie, dass wenn $B(t)$ ist konstant und gleich B dann, $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ genau dann, wenn alle Eigenwerte von B einen Realteil > 0 haben, dh wenn B eine invertierbare M-Matrix ist.

Kehren wir zum periodischen Fall zurück. Betrachten Sie wie oben eine Teilmenge \mathcal{E} von $\{1, \dots, n\}$ und die Projektionsmatrix P , die ihr entspricht. Wir definieren

- $\hat{A}(t) = PA(t)$
- $A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t)$
- $\hat{B}(t) = B(t) - A^*(t)$.

Also $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ und $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$. Beachten Sie erneut, dass die Matrix $\hat{B}(t)$ hat nicht diagonale Elemente, die sind ≤ 0 . Angenommen, der dominante Floquet-Multiplikator $\rho(\hat{X}(\tau))$ des Systems $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ mit $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$ ist streng kleiner als 1. Hier ist die Definition:

die Reproduzierbarkeit eines Typs, der mit assoziiert ist \mathcal{E} im Modell $(A(t), B(t))$ ist die Reproduzierbarkeit des Modells $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$.

Es sei daran erinnert, dass die Definition der Reproduzierbarkeit für periodische Modelle in (Bacaër und Guernaoui, 2006) vorgeschlagen wurde und dass für den speziellen Fall von Modellen, die Differentialgleichungssysteme sind, die Floquet-Theorie zur Berechnung verwendet werden kann R_0 (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Wang und Zhao, 2008). In der Tat, wenn $R_0 > 0$ (der Fall $R_0 = 0$ tritt bei keiner echten Krankheit auf), R_0 wird als eindeutige positive Zahl wie das periodische lineare System charakterisiert $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ hat einen dominanten Floquet-Multiplikator gleich 1. Allgemeiner gesagt, R_0 ist der spektrale Radius eines Integraloperators in einem Raum periodischer Funktionen (Bacaër und Guernaoui, 2006) und wird als asymptotische Wachstumsrate nach Erzeugung interpretiert (Bacaër und Ait Dads, 2011). Somit ist die Reproduzierbarkeit eines Typs T die einzige positive Zahl, so dass

$$\frac{dJ}{dt} = \left(\frac{\hat{A}(t)}{T} - \hat{B}(t) \right) J(t) = \left(\frac{PA(t)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t) - B(t) \right) J(t) \quad (12)$$

hat einen dominanten Floquet-Multiplikator gleich 1. Diese Zahl T hat die gleichen Schwellenwerteeigenschaften wie R_0 : mit zum Beispiel (Wang und Zhao, 2008, Satz 2.2) haben wir $T > 1$ genau dann, wenn das System $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ hat eine malthusianische Wachstumsrate > 0 . Dies entspricht jedoch dem malthusianischen Parameter des Systems $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$. Der krankheitsfreie Zustand ist also genau dann instabil, wenn $T > 1$ ist.

In der Tat, wie erwähnt (Thieme, 2009), eine Formel der Form $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$ bleibt im besonderen Fall der periodischen Differentialgleichungen wahr, mit $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$ und $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ für jede Funktion τ -periodisch $u(t)$. Elemente außerhalb der Diagonale ≤ 0 von $B(t)$ und die Bedingung $\rho(X(\tau)) < 1$ stellen Sie sicher, dass \mathcal{B} ist invertierbar und seine Umkehrung ist ein positiver Operator (z. $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ wenn $B(t)$ ist eine Skalarfunktion). Eine Formel für T ähnlich (11) bleibt also wahr, außer dass sie nicht von praktischem Nutzen zu sein scheint.

Für Modelle τ -periodisch in diskreter Zeit $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$ mit positiven Matrizen $A(t)$ und $B(t)$ und $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ Wie in (Bacaër, 2009) ist die Reproduzierbarkeit eines Typs immer noch durch die Reproduzierbarkeit des äquivalenten Modells gegeben $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$, wo $\hat{A}(t) = PA(t)$, $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ und vorausgesetzt, dass $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$.

Schließlich für periodische Modelle, die nach Zeit strukturiert sind x seit der Infektion verstrichen, die von der Form sind

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t} + \frac{\partial J}{\partial x} &= -B(t, x) J(t, x), \\ J(t, 0) &= \int_0^\infty A(t, x) J(t, x) dx, \end{aligned} \quad (13)$$

Die Reproduzierbarkeit eines Typs kann als die positive reelle Zahl T definiert werden, so dass das System (13) mit der Bedingung am Rand

$$J(t, 0) = \int_0^\infty \left(\frac{PA(t, x)}{T} + (\mathcal{I} - P)A(t, x) \right) J(t, x) dx$$

hat einen malthusianischen Nullparameter (Thieme, 1984) oder gleichwertig eine Reproduzierbarkeit (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër und Ait Dads, 2011) gleich 1, vorausgesetzt, das System (13) mit der Bedingung am Rand

$$J(t, 0) = \int_0^\infty (\mathcal{I} - P) A(t, x) J(t, x) dx,$$

hat einen negativen malthusianischen Parameter (oder eine Reproduzierbarkeit < 1). Wenn $A(t, x)$ und $B(t, x)$ hängen nicht von x ab, wir können leicht sehen, dass diese Definition mit (12) übereinstimmt.

5.3 Anwendung

Betrachten Sie als Beispiel das Modell in Abschnitt 4. Die Anzahl der Ratten im krankheitsfreien Zustand beträgt $S^* = K(r/m - 1)$. Wir definieren

- T_R : Fortpflanzungsleistung bei Ratten
- T_F : die mit Flöhen verbundene Reproduzierbarkeit
- $J(t)$: der Spaltenvektor $(I(t), F(t))$.

Wenn wir uns auf das linearisierte System für infizierte Ratten und Flöhe konzentrieren, sehen wir, dass die periodischen linearen Differentialgleichungssysteme, die durch die folgenden Matrizen definiert werden, alle einen dominanten Floquet-Multiplikator von 1 haben:

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/R_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/R_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/T_R \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' & -c \end{pmatrix},$$

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/T_F & -c \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Mit den Werten der Parameter im vorherigen Abschnitt erhalten wir $R_0 \simeq 1,3$ und $T_R = T_F \simeq 1,8$ (genauer $T_R = T_F \simeq 1,78$).

Es ist anzumerken, dass eine ähnliche Berechnung für durch Vektoren übertragene Krankheiten in (Bacaër, 2007) durchgeführt wurde. Was Reproduzierbarkeit genannt wurde, war eigentlich die Reproduzierbarkeit eines Typs (T wurde gerufen R_0 und R_0 wurde gerufen r_0). Im besonderen Fall von periodischen Systemen 2×2 wie (14) - (15) (Bacaër, 2007) hat dies bereits gezeigt $(R_0)^2 = T_R = T_F$ wie im autonomen Fall (Roberts und Heesterbeek, 2003).

6. Langsam-schnelle Dynamik und das SIR-Modell

In Abschnitt 4 wurde festgestellt, dass die Kurve für die Anzahl der Todesfälle durch Pest nicht empfindlich auf die Änderung von Parameter c reagierte. Die Erklärung ist einfach: Die durchschnittliche Zeit, die ein Chip benötigt, um einen neuen Host zu finden. $1/c = 1$ Tag oder $1/30$ eines Monats ist die kürzeste Zeitskala in Modell (7) - (10). Folglich können wir erwarten, dass sich Gleichung (9) im quasistationären Zustand befindet: $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' I$. Wir ersetzen cF in den Gleichungen (7), (8) und (10). Wir erhalten das folgende reduzierte System, das kein c beinhaltet:

$$\frac{dS}{dt} = b(P) - mS - (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' I + \varepsilon m' I, \quad (16)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1-\omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' I - m' I, \quad (17)$$

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - mR, \quad (18)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega\pi(\theta) f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m' I - aH, \quad D(t) = \sigma a H(t). \quad (19)$$

Wir können überprüfen, ob die periodische Lösung dieses Systems tatsächlich der von System (7) - (10) sehr nahe kommt, mit $c = 30$ pro Monat und noch näher, wenn $c = 60$ pro Monat (Abbildung nicht gezeigt). Betrachten Sie nun Gleichung (17). Da es im reduzierten System nur eine Art von obligatorischem Wirt gibt, die Reproduzierbarkeit R_0 und die Reproduzierbarkeit eines Typs T fällt zusammen und ist gleich dem Zeitmittel $(1-\omega) \left[\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$. (Bacaër und Guernaoui, 2006, Gleichung (31)) gaben eine solche Formel an, die den Mittelwert beinhaltet (mit einer korrekten Definition von R_0). Numerisch erhalten wir $T \approx 1,79$. Wir können diesen Wert biologisch nicht von dem Wert von $1,78$ unterscheiden, der in Abschnitt 5 mit Floquets Theorie erhalten wurde.

Beachten Sie, dass (16) - (18) eine Art periodische Version des SIR-Modells (2) von Kermack und McKendrick ist, jedoch mit Demografie und einer möglichen Rückkehr nach Genesung in der gesunden Klasse. Die Anzahl der durch (19) angegebenen Todesfälle folgt den Variationen von $I(t)$ mit einer Verzögerung $1/a$ einer Woche.

7. Fazit

Auch wenn wir bereits in Abschnitt 3 die beiden Fragen der Einleitung zu den Werten der Parameter und der Reproduzierbarkeit beantwortet haben, stellte sich heraus, dass das von Kermack und McKendrick vorgeschlagene Modell wirklich nicht gut war. aus biologischer Sicht. Auch wenn die Epidemie von 1906 nur wenige Monate dauerte, kann der Einfluss der Saisonalität nicht übersehen werden. Wir haben daher in Abschnitt 4 ein neues periodisches Modell vorgeschlagen. Da das Modell zwei verschiedene Wirte enthielt, wurde die Reproduzierbarkeit eines Typs eher berechnet als R_0 in Abschnitt 5. Wir haben daher den Begriff der Reproduzierbarkeit eines Typs auf saisonale Modelle erweitert. Schließlich haben wir in Abschnitt 6 einige Anmerkungen hinzugefügt, die die Reproduzierbarkeit eines Typs für das Modell mit zwei Hosts und die Reproduzierbarkeit eines reduzierten Modells mit einem einzelnen Host verknüpfen.

Aus unserer Sicht wären die Probleme, die Kermack und McKendricks Modell für die Pestepidemie in Bombay im Jahr 1906, eine Krankheit von begrenztem Interesse für die öffentliche Gesundheit, im Jahr 1906 aufwerfen, nicht von Bedeutung. Dieses Modell wurde nur in Lehrbüchern als eines der besten Beispiele verwendet, um zu zeigen, wie ein mathematisches Modell den Epidemieprozess erklären und sich an die Daten anpassen kann. Das erste Problem war Größe N der gefährdeten Bevölkerung. Viele Modelle legen großen Wert auf die Abschätzung der Reproduzierbarkeit, die in einfachen Modellen eng mit dem endgültigen Anteil der infizierten Bevölkerung zusammenhängt. Aber für welche Bevölkerung gelten diese Berechnungen? Ist es die Bevölkerung der Nachbarschaft, in der die Epidemie beginnt, die Bevölkerung der Stadt, der Region oder des ganzen Landes? Es scheint, dass es bei N viel mehr Unsicherheit gibt als bei R_0 . Beides ist notwendig, um die endgültige Größe der Epidemie vorherzusagen. und in gewisser Weise ist N noch kritischer für die Größenordnung der Epidemie.

Das zweite Problem bestand darin, dass das Kermack- und McKendrick-Modell die Saisonalität nicht berücksichtigte, auch wenn dies eines der offensichtlichsten Merkmale von Abbildung 2 ist. Diese Bemerkung könnte sich auch für bestimmte zeitgenössische Studien zum Thema als relevant erweisen. Grippe.

Die Saisonalität der Pestepidemien hat in den letzten Jahren nach Kontroversen über die mögliche Beteiligung des Bacillus *Yersinia pestis* an der schwarzen Pest des 14. Jahrhunderts erneut Beachtung gefunden. Die Saisonalität der Pestepidemien im frühen 20. Jahrhundert in Indien

und ihre Interpretation in Bezug auf Temperaturschwellen schienen den europäischen Daten vom 14. bis zum 18. Jahrhundert zu widersprechen (Cohn, 2002 und 2010; Welford und Bossak, 2009). Vielleicht sollten wir in Zukunft versuchen, diese Unterschiede in der Saisonalität mit mathematischen Modellen zu erklären.

Danksagung

Dieser Artikel wurde angeregt durch Fragen von Yann Dartois von der Alfred Kastler High School in Pontoise, durch die Präsentation von Mick Roberts über die Reproduzierbarkeit eines Typs auf der CMPD3-Konferenz (Bordeaux, Juni 2010), durch eine Diskussion mit Hans Metz, und von Professor Klaus Dietz, der eine Kopie von (Dietz, 2009) schickte.

Referenzen

- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906a)
Reports on plague investigations in India, I, Experiments upon the transmission of plague by fleas. *J Hyg* 6: 425–482
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1906b)
Reports on plague investigations in India, IX, On the quantitative estimation of the septicaemia in human plague. *J Hyg* 6: 524–529
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907a)
Reports on plague investigations in India, XX, A note on man as a host of the Indian rat flea. *J Hyg* 7: 472–476
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1907b)
Reports on plague investigations in India, XXII, Epidemiological observations in Bombay City. *J Hyg* 7: 724–798
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1908)
Reports on plague investigations in India, XXXI, On the seasonal prevalence of plague in India. *J Hyg* 8: 266–301
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1911)
Reports on plague investigations in India, XLVII, Observations on the breeding of *Mus Rattus* in captivity. *J Hyg* 11: 193–206
- Advisory Committee appointed by the Secretary of State for India (1912)
Reports on plague investigations in India, XLIX, Statistics of the occurrence of plague in man and rats in Bombay. *J Hyg* 12: 221–226
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53: 421–436
- Bacaër N (2007)
Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69: 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models: growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71: 1781–1792
- Bacaër N (2011) *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer, London
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 (2011) 741–762
- Banks RB (1994) *Growth and Diffusion Phenomena*. Springer, Berlin
- Berman A, Plemmons RJ (1994) *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*. SIAM, Philadelphia
- Braun M (1993) *Differential Equations and their Applications*, 4th edn. Springer, New York
- Britton NF (2003) *Essential Mathematical Biology*. Springer, London
- Cavalli-Sforza LL, Feldman MW (1981)
Cultural Transmission and Evolution: A Quantitative Approach. Princeton University Press
- Cohn SKJr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107: 703–738
- Cohn SKJr (2010) *The Black Death Transformed*. Bloomsbury Academic, London
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG (2010)
The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface* 7: 873–885
- Dietz K (2009) Epidemics: the fitting of the first dynamic models to data. *J Contemp Math Anal* 44:97–104
- Edelstein-Keshet L (2005) *Mathematical Models in Biology*. SIAM, Philadelphia
- Gatacre WF (1897) Report on the Bubonic Plague in Bombay 1896-1897. Plague Committee, Bombay. <http://digital.nls.uk>
- Hastings A (1997) *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, New York
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (2007) The type-reproduction number T in models for infectious disease control. *Math Biosci* 206: 3–10
- Israel G (1996) *La mathématisation du réel*. Seuil, Paris
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature* 407: 903–906
- Keeling MJ, Gilligan CA (2000) Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proc R Soc Lond B* 267: 2219–2230
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115: 700–721
- Kermack WO, McKendrick AG (1991) Contributions to the mathematical theory of epidemics (reprint). *Bull Math Biol* 53:33–55
- Leslie PH (1945) On the use of matrices in certain population mathematics. *Biometrika* 33: 183–212
- Mangel M (2006) *The Theoretical Biologist's Toolbox*. Cambridge University Press
- Monecke S, Monecke H, Monecke J (2009)
Modelling the black death, a historical case study and implications for the epidemiology of bubonic plague. *Int J Med Microbiol* 299: 582–593
- Murray JD (2002) *Mathematical Biology I: An Introduction*, 3rd edn. Springer, Berlin
- Nowak MA, May RM (2000) *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press
- Olinick M (1978) *An Introduction to Mathematical Models in the Social and Life Sciences*. Addison-Wesley, Reading MA
- Otten L (1932) The problem of the seasonal prevalence of plague. *J Hyg* 32: 396–405

- Pollitzer R (1954) Plague. WHO Monograph Series No. 22, Genève.
http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/WHO_MONO_22_chp1.pdf
- Roberts MG, Heesterbeek JAP (2003) A new method for estimating the effort required to control an infectious disease. *Proc R Soc Lond B* 270: 1359–1364
- Roberts MG (2007) The pluses and minuses of R0. *J R Soc Interface* 4: 949–961
- Shigesada N, Kawasaki K (1997) *Biological Invasions: Theory and Practice*. Oxford University Press
- St John Brooks R (1917) Reports on plague investigations in India, LXXXIV, The influence of saturation deficiency and of temperature on the course of epidemic plague. *J Hyg* 15: 881–899
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integr Equ* 7: 253–277
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70: 188–211
- van den Driessche P, Watmough J (2002) Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Math Biosci* 180: 29–48
- Waltman P (1974) *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*. Springer, Berlin
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Differ Equ* 20: 699–717
- Welford MR, Bossak BH (2009) Validation of inverse seasonal peak mortality in medieval plagues, including the Black Death, in comparison to modern *Yersinia pestis*-variant diseases. *PLoS ONE* 4 (12): e8401. doi: 10.1371/journal.pone.0008401