

Il modello di Kermack e McKendrick per la peste di Bombay e la riproducibilità di un tipo con stagionalità

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

Università Cadi Ayyad, laboratorio di matematica e dinamica della popolazione, Marrakech, Marocco

riassunto

La figura che mostra come il modello di Kermack e McKendrick si adatti ai dati del 1906 per l'epidemia di peste a Bombay è una delle figure più frequentemente riprodotte nei libri sulla modellistica matematica in epidemiologia. In questo articolo, mostriamo che l'assunzione di parametri costanti in questo modello porta a valori numerici non realistici per questi parametri. Inoltre, i rapporti pubblicati all'epoca mostrano che a Bombay si sono verificate epidemie di peste con notevole stagionalità ogni anno dal 1897 e almeno fino al 1911. Quindi l'epidemia del 1906 non è davvero buon esempio di arresto di un'epidemia perché il numero di persone sensibili è sceso al di sotto di una certa soglia, come suggerito da Kermack e McKendrick, ma un esempio di epidemia stagionale. Presentiamo un modello stagionale per la peste a Bombay e calcoliamo la riproducibilità netta associata a ratti e pulci. In tal modo, l'idea introdotta da Roberts e Heesterbeek viene estesa ai modelli periodici.

1. Introduzione

La figura che mostra come il modello di Kermack e McKendrick (1927; 1991) corrisponda ai dati del 1906 per l'epidemia di peste a Bombay è ben noto ai modellatori di epidemiologia (Figura 1). È stato riprodotto in libri di epidemiologia matematica (Keeling e Rohani, 2008; Waltman, 1974), biologia matematica (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza e Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada e Kawasaki, 1997), equazioni differenziali (Braun, 1993) e la storia della modellistica matematica (Bacaer, 2011; Israele, 1996). I dati, l'origine di cui Kermack e McKendrick (1927) non specificano, provengono da un rapporto di indagine sulla peste in India pubblicato nel 1907 (Advisory Committee, 1907b, pag. 753).

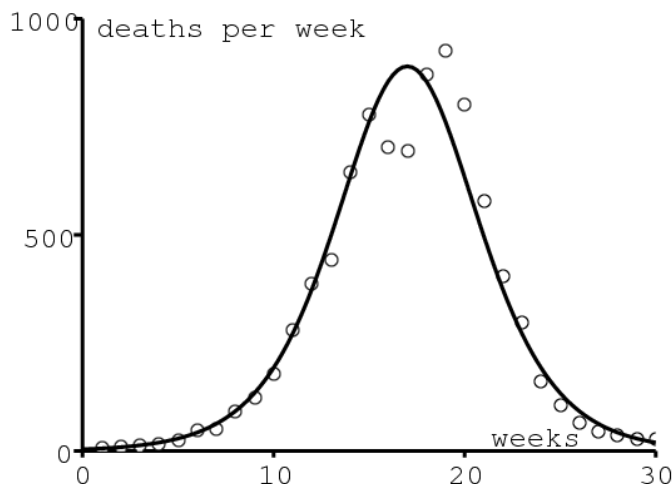


Figura 1. Numero settimanale di decessi per peste a Bombay tra il 17 dicembre 1905 e il 21 luglio 1906 (Advisory Committee, 1907b, pag. 753). L'equazione della curva è $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ come in (Kermack e McKendrick, 1927).

Tuttavia, Kermack e McKendrick non ottennero la curva a campana della figura 1 direttamente dal loro modello originale, un sistema di tre equazioni differenziali, perché non avevano una soluzione esplicita. Hanno usato invece una certa approssimazione, per la quale hanno ottenuto una soluzione esplicita: il numero di morti per unità di tempo dz/dt era nella forma

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

dove i tre parametri A , B e ϕ dipende in modo complicato dai parametri del modello. Adeguamento dei dati forniti $A = 890$ a settimana, $B = 0,2$ a settimana e $\phi = 3,4$. Kermack e McKendrick hanno anche menzionato diverse ipotesi che semplificano il loro modello; ad esempio, il loro modello non tiene esplicitamente conto dei ratti e delle pulci che trasmettono la peste. Hanno notato che:

" Nessuna di queste assunzioni è rigorosamente rispettata e di conseguenza l'equazione numerica può essere solo un'approssimazione molto approssimativa. Non è prevedibile un adattamento ravvicinato e non si devono trarre deduzioni sui valori effettivi delle varie costanti . "

Nonostante questo avvertimento, potrebbe valere la pena studiarlo più da vicino. In particolare, ci si potrebbe chiedere:

- Quali sono i valori dei parametri del modello originale che corrispondono alla regolazione della figura 1?
- Qual è la riproducibilità R_0 associato?

Abbiamo ricevuto queste domande da Yann Dartois, un professore di matematica che voleva mostrare ai suoi studenti una simulazione del sistema originale di equazioni differenziali e come si adatta ai dati, senza dover spiegare i complicati calcoli che portano all'approssimazione. (1). Relativamente di recente, (Dietz, 2009) ha anche cercato di trovare i parametri del modello e di calcolarli R_0 . Tuttavia, alcuni calcoli sono stati fatti nei calcoli e non è stato notato nulla di speciale.

Nella sezione 2, ricordiamo il contesto storico e le formule ottenute da Kermack e McKendrick. Nella sezione 3, presentiamo i calcoli che ci consentono di trovare i valori dei parametri dall'aggiustamento, li applichiamo al caso della peste a Bombay e spieghiamo che i valori ottenuti sono abbastanza irrealistici. Dobbiamo quindi mettere in discussione l'assunzione di valori costanti per i parametri. La sezione 4 discute il ruolo della stagionalità, che è sicuramente responsabile del declino dell'epidemia nel 1906, e propone un modello periodico per questa epidemia di peste. Il modello include pulci, ratti e umani come in (Keeling e Gilligan, 2000; Keeling e Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009). Si noti tuttavia che (Monecke et al., 2009) considera solo epidemie di un anno senza tener conto della stagionalità. Uno dei modelli di (Keeling e Gilligan, 2000) era stagionale ma guardava alla scala del secolo, quindi

" *Gli effetti delle fluttuazioni stagionali sono mediati.* "

La sezione 5 presenta innanzitutto una definizione della riproducibilità di un tipo per i modelli periodici. Questo è applicato al modello nella sezione precedente. Ciò estende il lavoro di Roberts e Heesterbeek sui modelli in un ambiente costante (Heesterbeek e Roberts, 2007; Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). La sezione 6 collega la riproducibilità di un tipo del nostro modello periodico con la riproducibilità di un modello ridotto. L'ultima sezione menziona alcune possibili strade per lavori futuri.

2. Peste bubbonica a Bombay e formule ottenute da Kermack e McKendrick

La peste bubbonica apparve a Bombay, ora Mumbai, nell'agosto 1896 (Gatacre, 1897). Divenne endemico, riapparendo negli anni seguenti con una forte stagionalità, come vedremo nella sezione 4. La peste si diffuse anche in tutta l'India, causando oltre dieci milioni di morti tra il 1898 e il 1918 (Pollitzer, 1954, p. 26). Nel gennaio 1905, il Segretario di Stato per l'India, la *Royal Society*, e il Lister Institute ha creato un comitato consultivo. La sua commissione di lavoro aveva sede a Bombay. La commissione ha effettuato numerosi esperimenti di laboratorio e studi sul campo per studiare tutti gli aspetti della malattia. Di conseguenza, non meno di ottantaquattro "Rapporti di studi sulla peste in India", con centinaia di tabelle, diagrammi e mappe, furono pubblicati tra settembre 1906 e aprile 1917 come numeri speciali del *Journal of Hygiene*. Questo diario è stato ora digitalizzato ed è disponibile gratuitamente su www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/. La maggior parte delle informazioni nel nostro articolo proviene da questi rapporti.

L'epidemia di peste stagionale del 1906, durata da gennaio a luglio 1906, fu la prima epidemia studiata dalla commissione e anche quella che ricevette più attenzione. Ma in realtà era di "moderata gravità". La commissione è stata in grado di stabilire definitivamente il ruolo dei ratti e delle loro pulci nella diffusione della peste. Si può notare che il sig. Kesava Pai, con il quale McKendrick avrebbe scritto un articolo nel 1911, e il direttore del Pasteur Institute of India a Kasauli, dove McKendrick avrebbe lavorato tra il 1905 e il 1920, erano membri della commissione.

In (Kermack e McKendrick, 1927), Kermack e McKendrick studiarono un modello matematico con tre scomparti: $x(t)$ persone sane, $y(t)$ persone infette da peste e $z(t)$ persone morte o immuni. Le equazioni erano

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

dove $k > 0$ è una specie di tasso di contatto e $\ell > 0$ mortalità o tasso di guarigione. Gli autori sono stati in grado di dimostrare che se le condizioni iniziali lo sono $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ e $z(0) = 0$, allora

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

un'equazione che non sembra avere una soluzione esplicita. Presumevano che l'espressione senza dimensioni $kz(t)/\ell$ rimane relativamente piccolo e ha usato l'approssimazione $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ per ottenere

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

Questa equazione di Riccati ha una soluzione esplicita $z(t)$ che dà un numero di morti per unità di tempo pari a (1), dove

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

Nota con (1) che A è il massimo di dz/dt (circa 900 a settimana in Figura 1) e quello $t^* = \phi/B$ è il momento in cui viene raggiunto il massimo (19 settimane dopo l'inizio nella Figura 1). Quindi c'è davvero solo un parametro sconosciuto nel processo di regolazione, diciamo B , e Kermack e McKendrick hanno probabilmente provato diversi valori. Dopo una prima stima di B , probabilmente si sono resi conto che il loro adattamento all'intera curva poteva essere migliorato modificando leggermente i parametri: $A = 890$ a settimana e $t^* = \phi/B = 17$ settimane. Alla fine hanno optato per $B = 0,2$ a settimana e quindi $\phi = 3,4$. Tuttavia, il modello ha quattro parametri: x_0 , y_0 , k e ℓ . Come dedurre quattro parametri sconosciuti da sole tre equazioni?

3. Valori dei parametri

con $R = kx_0/\ell$, abbiamo

$$A = \frac{\ell Q^2 x_0}{2 R^2}, \quad B = \frac{Q \ell}{2}, \quad \tanh(\phi) = \frac{R-1}{Q}, \quad Q = \sqrt{(R-1)^2 + 2 R y_0 / x_0}.$$

pertanto $Q = (R-1) / \tanh(\phi)$ e

$$x_0 = \frac{2 R y_0}{Q^2 - (R-1)^2} = \frac{2 R y_0}{(R-1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\phi)} - 1 \right)} = \frac{2 R y_0 \sinh^2(\phi)}{(R-1)^2}. \quad (3)$$

Ma le equazioni per A e B indica anche quello $\ell = 2B/Q$ e

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

Con le equazioni (3) e (4), otteniamo

$$R(R-1) = \frac{2 B y_0 \sinh(\phi) \cosh(\phi)}{A} = \frac{B y_0 \sinh(2\phi)}{A}. \quad (5)$$

L'unica radice positiva di questa equazione quadratica in R è

$$R = \frac{1 + \sqrt{1 + 4 B y_0 \sinh(2\phi) / A}}{2}. \quad (6)$$

Abbiamo quattro incognite ma tre equazioni. Diverse scelte per i parametri (x_0, y_0, k, ℓ) corrisponde alla stessa tripletta (A, B, ϕ) . Potremmo decidere di fissare uno dei parametri: il periodo infettivo medio $1/\ell$ peste, la dimensione iniziale x_0 della popolazione sana a Bombay nel 1905 o il numero iniziale di persone infette y_0 . Non sembra possibile riparare k a priori.

All'inizio potresti pensare che la scelta del periodo infettivo sia relativamente semplice. Secondo (Advisory Committee, 1907b, pag. 765), la durata media della malattia nei casi fatali è approssimativamente 5,5 giorni. Tuttavia, esiste anche un periodo di incubazione di circa 3 giorni in media (Advisory Committee, 1907b, pag. 765). Infine, non dovremmo dimenticare che il modello (2) è una semplificazione del processo di infezione. I ratti infetti infettano le loro pulci, che infettano altri ratti e occasionalmente umani. L'epidemia di peste nell'uomo è completamente determinata dall'epizootica nei ratti, con solo pochi giorni di ritardo (Advisory Committee, 1907b, figura III).

Immagina quindi che il sistema (2) sia un modello per la peste nei ratti. In esperimenti di laboratorio, i topi di Bombay a cui è stata effettivamente trasmessa la peste sono morti in media 9 giorni dopo la loro prima esposizione alle pulci infette (Advisory Committee, 1906a, pag. 445). Ma ancora una volta, non bisogna dimenticare che questa durata potrebbe avere poco a che fare con l'"apparente periodo infettivo" poiché le pulci lasciano i topi solo quando sono già morti. Secondo (Advisory Committee, 1908, pag. 285), esperimenti hanno dimostrato che le pulci possono rimanere contagiose per due settimane durante la stagione della peste, ma solo una settimana al di fuori di quella stagione. Vi sono quindi notevoli variazioni stagionali, alle quali torneremo nella sezione 4. Di conseguenza, nell'ambito di un modello autonomo semplice come (2), la scelta di $1/\ell$ non è facile.

Ora considera la dimensione iniziale x_0 della popolazione sana di Bombay nel dicembre 1905. A quel tempo, la popolazione di Bombay era quasi interamente concentrata su "Bombay Island" e le sue 22 miglia quadrate. Il censimento del febbraio 1906 ha dato una popolazione di circa un milione di abitanti (Advisory Committee, 1907b, pag. 726). Scegliamo $x_0 = 10^6$. L'equazione (4) lo mostra R è la soluzione dell'equazione quadratica

$$(A \tanh \phi) R^2 - (B x_0) R + B x_0 = 0.$$

Numericamente, otteniamo $R \simeq 202$ e $R \simeq 1,005$. Ma (5) lo dimostra $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$. Questo dà $y_0 \simeq 446\,000$ e $y_0 \simeq 0,06$. le due soluzioni sono assurde, la prima perché l'epidemia del 1906 uccise circa 10.000 persone, la seconda perché y_0 è un numero di persone. Quindi non è possibile prendere l'intera popolazione come popolazione a rischio.

Resta da verificare se otteniamo valori realistici per i parametri con una scelta di y_0 . Diciamo per esempio $y_0 = 1$ all'inizio della curva epidemica. In effetti, (Kermack e McKendrick, 1927) (vedi Figura 1) non specifica quale evento corrisponde all'istante $t = 0$. Una volta scelto y_0 , equazione (6) dà R . Possiamo calcolare $Q = (R-1) / \tanh(\phi)$ e $\ell = 2B/Q$. infine x_0 è dato da (3) e $k = R \ell / x_0$. con $y_0 = 1$, otteniamo $\ell \simeq 4,32$ a settimana, $x_0 \simeq 57\,368$ e $k \simeq 0,0000823$ a settimana. Si noti che il periodo infettivo medio sarebbe $1/\ell \simeq 0,23$ settimana neanche 1,6 giorni. La popolazione a rischio sarebbe $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$. La riproducibilità sarebbe $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$ e numericamente quasi uguale a R . questo R_0 sembra piuttosto piccolo rispetto ai valori tipici di altre malattie infettive (Anderson e maggio 1991; Keeling e Rohani, 2008, p. 21), soprattutto perché l'epidemia di peste non è causata da una lenta aumento della densità della popolazione fino alla soglia $R_0 = 1$ ma quasi sicuramente all'arrivo in barca di topi infetti. La terza pandemia di peste iniziò nel 1894 a Hong Kong. Tuttavia, come "apparente periodo infettivo" $1/\ell$ (la cui interpretazione è difficile, come abbiamo visto sopra) è anche molto breve, il tempo di raddoppio $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ all'inizio dell'epidemia ha un valore ragionevole, circa 13 giorni. Un problema più grande sorge quando consideriamo la popolazione a rischio $N \simeq 57\,000$. Rapporti visti sulla distribuzione geografica dei casi di peste negli esseri umani (Advisory Committee, 1907b, mappa I, pag. 727 e p. 787-794), sembra che tutte le aree densamente popolate dell'isola di Bombay siano state colpite dall'epidemia. Non vi è alcuna ragione ovvia per cui solo 57.000 persone siano a rischio quando la popolazione totale è di circa un milione.

Ci si potrebbe chiedere se una scelta leggermente diversa da y_0 (si presume che sia un numero intero) potrebbe portare a valori di parametro più ragionevoli. Questo è mostrato nella Tabella 1, dove includiamo R_0 piuttosto che k . Le curve epidemiche corrispondenti (non mostrate) rimangono tutte vicine a quelle della figura 1, ma l'approssimazione si deteriora come y_0 aumenta.

Tabella 1. Sensibilità dei parametri alla scelta di y_0 .

y_0	x_0	$1/\ell$ (giorni)	R_0
1	57 368	1,6	1,09

2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

La tabella 1 sembra suggerire che il nostro processo di stima non è veramente solido. Ma ricordiamolo R_0 si presume che sia appena sopra 1, in cui il modello è molto sensibile alle piccole variazioni dei valori dei parametri. In tutti i casi, i diversi valori di x_0 e $N = x_0 + y_0$ nella tabella 1 sono tutti troppo piccoli per essere realistici.

Finora si è implicitamente supposto che tutte le infezioni portino alla morte. Ma (Advisory Committee, 1907b, pag. 762) menziona 11010 decessi tra 12245 infezioni, pari al 90% della mortalità. perché $z(t)$ include sia i morti che i guariti, la curva per dz/dt (figura 1) deve essere ridimensionato con un nuovo massimo A uguale a $890/90\% \simeq 989$, i parametri B e ϕ rimanere identici. con $y_0 = 1$, i nuovi parametri sono $x_0 \simeq 69\,183$, $1/\ell \simeq 1,5$ giorni e $R_0 \simeq 1,08$. C'è poca differenza con il caso in cui esiste una mortalità al 100%. la popolazione stimata a rischio rimane troppo piccola.

In sintesi, sembra che l'adeguamento alla curva epidemica in base all'assunzione di parametri costanti porti a valori di parametro non realistici. Non basta, come scrivono Kermack e McKendrick (1927, p. 715)

"La curva calcolata, che implica che i tassi non sono variati durante il periodo di epidemia, si conforma approssimativamente alle cifre osservate."

4. Stagionalità

La soluzione al problema nella sezione precedente è in realtà molto semplice. Il modello (2) dovrebbe essere abbandonato. La curva nella Figura 1 può essere ottenuta con valori di parametro più realistici, inclusa la stagionalità. Il nostro obiettivo è ora quello di sviluppare un modello stagionale realistico dell'epidemia di peste e stimare la riproducibilità corrispondente. Includeremo i due principali ospiti, ratti e pulci, per i quali la riproducibilità T di un tipo è una misura migliore dello sforzo richiesto per controllare l'epidemia. Discuteremo quindi anche il calcolo di T per i modelli stagionali, che potrebbe essere di interesse più ampio.

La peste apparve a Bombay nell'agosto del 1896 ma la prima vera epidemia iniziò nella primavera del 1897. Divenne endemica. I decessi per la peste furono registrati quasi ogni mese fino almeno al 1911, con picchi a marzo o aprile di ogni anno (Figura 2). L'alta mortalità è stata invariabilmente osservata tra dicembre e giugno, la bassa mortalità tra luglio e novembre. La peste rimase frequente a Bombay fino al 1923 (Pollitzer, 1954, p. 28). Questa stagionalità regolare è molto diversa dalle epidemie di peste dal 14° al 18° secolo in Europa, che si sono verificate in modo irregolare e sono state oggetto di modelli precedenti (Keeling e Gilligan, 2000; Keeling e Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).

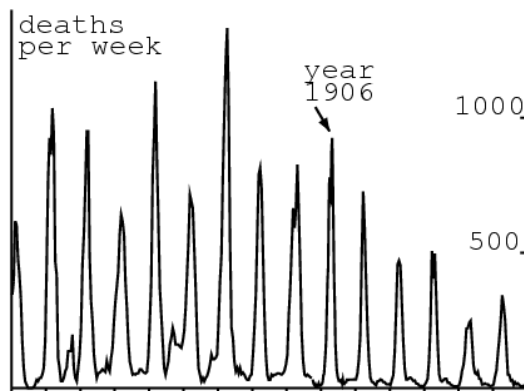


Figura 2. Numero settimanale di decessi per peste a Bombay tra gennaio 1897 e dicembre 1911. I dati provengono da (Advisory Committee, 1907b, pag. 753), (Advisory Committee, 1908, figura I) e (Advisory Committee, 1912, pag. 222–226).

(Advisory Committee, 1908; St John Brooks, 1917) ha studiato l'origine di questa stagionalità. Un confronto con le statistiche meteorologiche ha mostrato che l'epidemia non poteva essere sostenuta quando la temperatura media era superiore a 80°F , o $26,7^\circ \text{C}$. Una conclusione simile è stata raggiunta per altre parti dell'India, con l'umidità che ha un ruolo secondario (St John Brooks, 1917). I bacilli della peste sono sensibili alla temperatura. Esperimenti di laboratorio hanno dimostrato che la percentuale di pulci nello stomaco da cui si verifica un'abbondante moltiplicazione dei bacilli della peste può essere parecchie volte maggiore nel tempo freddo che in quello caldo (Advisory Committee, 1908, pag. 283-285). Di conseguenza, le pulci potrebbero rimanere contagiose più a lungo nei periodi freddi che in quelli caldi. Risultati simili sono stati ottenuti usando una cella frigorifera o una camera riscaldata.

Un altro fattore era la presenza stagionale delle pulci di ratto. Se ne potrebbe catturare di più, usando cavie come ospiti, tra gennaio e marzo rispetto ad altri mesi dell'anno (Advisory Committee, 1908, pag. 296). Anche il numero medio di pulci trovate nei ratti catturati tra febbraio e maggio è stato il più alto (Advisory Committee, 1908, pag. 297). Tuttavia, le variazioni nell'abbondanza di pulci potrebbero essere state dovute a pulci che lasciavano topi della peste morti per trovare un nuovo ospite.

La stagionalità della fertilità dei ratti, stimata dalla frazione di ratti giovani e di ratti gravidi tra i ratti catturati, sembrava meno importante (Advisory Committee, 1907b, pag. 748). Tuttavia, le popolazioni di topi hanno certamente fluttuato a causa della mortalità dovuta alla peste.

Con tutti questi elementi, è chiaro che il declino dell'epidemia del 1906 a giugno non dovrebbe essere attribuito al declino del numero di persone sane al di sotto di una certa soglia, come suggerito dal modello di Kermack e McKendrick, ma semplicemente per un fattore stagionale che influenza bacilli e pulci. Come modello alternativo, potremmo provare a mantenere le stesse equazioni (2) ma con coefficienti periodici. Ma a questo punto, un modello leggermente più complesso e più realistico sembra appropriato. Useremo la notazione ora standard (S, I, R) invece di (x, y, z) . $S(t)$ è il numero di ratti sani, $I(t)$ il numero di ratti infetti e $R(t)$ il numero di ratti immunizzati. $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ è il numero totale di ratti vivi. Più specificamente, verrà preso in considerazione solo il ratto nero, anche se i rapporti indicano chiaramente che l'epidemia di peste tra questi ratti è stata sempre preceduta, con solo poche settimane di differenza, da un epizootico simile tra i ratti marroni. $F(t)$ è il numero di pulci infette viventi libere, cioè non ancora attaccate a un ratto o un essere umano. $H(t)$ è il numero di persone infette. $D(t)$ è l'incidenza delle morti per peste negli esseri umani. Gli esseri umani sani e le pulci sane non vengono presi in considerazione perché probabilmente erano in eccesso: va ricordato che ogni anno c'erano circa 10.000 morti per peste negli esseri umani in una popolazione di un milione. Poiché la peste bubbonica è principalmente un epizootico tra i ratti, gli esseri umani sono solo una serie occasionale di pulci di ratto, si tiene conto del numero di ratti sensibili e immuni. Riassumiamo il processo di infezione come segue:

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

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

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

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

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

La tabella 2 fornisce il significato dei parametri e dei loro valori numerici.

Tabella 2. Valori dei parametri.

$b(P)$	fertilità dei ratti $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/$ mese	(Leslie, 1945)
		$K = 50\ 000$	registrazione
$1/m$	aspettativa di vita dei ratti	$m = 0,03/$ mese	(Leslie, 1945)
$1/c$	tempo per le pulci libere di trovare un ospite	$c = 30/$ mese	(Advisory Committee, 1907a, pag. 475)
ω	proporzione di pulci libere che trovano un ospite umano	$\omega = 2\%$	registrazione
$\pi(\theta)$	probabilità di trasmissione della pulce a ratti o umani (θ in ° F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	(Advisory Committee, 1908, pag. 283)
		$\pi_0 = 90\%$	registrazione
$\theta(t)$	temperatura (° F)	figura 3	(Advisory Committee, 1908, figura I)
$1/m'$	durata della peste nei ratti	$m' = 3/$ mese	(Advisory Committee, 1906a, pag. 445)
ε	percentuale di ratti che si stanno riprendendo senza immunità	$\varepsilon = 10\%$	(Advisory Committee, 1908, pag. 284)
ε'	proporzione di ratti immunitari	$\varepsilon' = 10\%$	(Advisory Committee, 1908, pag. 284)
f	numero medio di pulci per ratto	$f = 4$	(Advisory Committee, 1907b, pag. 752)
π'	probabilità di trasmissione dal ratto alla pulce	$\pi' = \pi_0$	ipotesi
$1/a$	durata della peste nell'uomo	$a = 4/$ mese	(Advisory Committee, 1906b, pag. 526)
σ	mortalità	$\sigma = 90\%$	(Advisory Committee, 1907b, pag. 762)

Ecco alcuni commenti sul modello e sui parametri:

- Il lettore può notare la somiglianza tra questo modello e i modelli intra-host per l'infezione da HIV, i ratti infetti rilasciano pulci quando muoiono come cellule CD4 infette rilasciando virioni da HIV quando esplodono (Nowak e May, 2000).
- Il modello è adatto per la peste bubbonica, di gran lunga il più comune in India (Pollitzer, 1954, p. 28), ma ovviamente non per la peste polmonare, che era la forma principale dell'epidemia di Harbin (Dietz, 2009). La peste polmonare può essere trasmessa direttamente tra gli umani.
- Esperimenti di laboratorio hanno dimostrato che la trasmissione diretta della peste bubbonica non può avvenire in assenza di pulci (Advisory Committee, 1906a, pag. 466).
- I dati del classico articolo di PH Leslie (1945) riguardano il ratto bruno (si noti che $\log(2)/m \simeq 23$ è l'emivita). Tuttavia fattorie sperimentali di ratti neri, la cui popolazione sta crescendo come $e^{(r-m)t}$, ha dato risultati simili (Advisory Committee, 1911, pag. 199). Il parametro K nell'espressione di $b(P)$, che è correlato alle dimensioni della popolazione di ratti, è un parametro gratuito che è stato utilizzato per adattarsi alla curva della peste nell'uomo.
- Abbiamo impiegato il tempo medio necessario affinché un chip trovasse un host $1/c \simeq 1$ giorno, a causa della seguente osservazione: "in un edificio di Bombay, in cui si era verificata una grave mortalità per topi, si dimostrò essere a causa della peste, avevamo preso in gran

numero pulci di ratto sulle gambe di uomini che erano entrati in alcuni delle stanze di questo edificio anche per un breve periodo (Advisory Committee, 1907a, pag. 475). prendere $1/c \simeq 0,5$ il giorno non fa quasi alcuna differenza (vedere anche la sezione 6 di seguito).

- La proporzione ω delle pulci libere che trovano un ospite umano dipende dalle condizioni sanitarie di Bombay (Advisory Committee, 1907b). È stato usato come parametro per regolare, osservando che il numero di morti per la peste è quasi proporzionale a ω .
- La probabilità di trasmissione $\pi(\theta)$ modella la dipendenza dalla temperatura dello sviluppo del bacillo nello stomaco delle pulci. Abbiamo scelto una funzione regolare con una soglia relativamente marcata a 80°F in modo che, come indicato (Advisory Committee, 1908, pag. 283), le pulci hanno circa la metà delle probabilità di trasmettere la peste quando fa caldo che quando fa freddo. Massima probabilità di trasmissione π_0 è un parametro gratuito che è stato usato per regolare la curva della peste nell'uomo. (Gatacre, 1897, p. 11) menziona una probabilità di trasmissione per morso inferiore al 15%; notare comunque che $\pi(\theta)$ è la probabilità di trasmissione globale, che implica i molteplici morsi della pulce sul suo ratto ospite.
- La Figura 3 mostra la temperatura media registrata a Bombay dal gennaio 1897 al dicembre 1906 con un intervallo di tempo di due settimane. È vicino a una funzione periodica. Per il nostro modello, ipotizziamo che la semplificazione $\theta(t)$ è una vera funzione periodica con un punto $\tau = 1$ anno e con i valori ottenuti calcolando la media dei dieci anni di dati nella Figura 3. Si noti che non vi è alcuna ovvia correlazione tra la deviazione della temperatura mensile dalla sua media e le variazioni delle dimensioni dei picchi epidemie stagionali nella Figura 2.
- Le proporzioni ε' e ε i ratti infetti che sopravvivono alla peste con o senza immunità non sono facili da stimare poiché molti dei ratti utilizzati negli esperimenti di laboratorio erano già immunizzati. Ma esperimenti simili, condotti su cavie non immunizzate con condizioni di temperatura favorevoli, suggeriscono che il 10-20% potrebbe sopravvivere (Advisory Committee, 1908, pag. 283–284). Per semplificare, lo abbiamo ipotizzato $\varepsilon = \varepsilon' = 10\%$. In questo modo, un ratto infetto che sopravvive alla peste ha una probabilità del 50% di essere immunizzato.
- Il numero di pulci trovate sui ratti neri varia stagionalmente (Advisory Committee, 1907b, pag. 752; vedi anche (Otten, 1932) per i dati Java). Abbiamo mantenuto solo la media $f \simeq 4$ pulci per ratto.
- Essendo un animale a sangue caldo, si presumeva che la probabilità di trasmissione della peste di ratto alla pulce non dipendesse dalla temperatura esterna ed fosse pari al massimo della probabilità di trasmissione della pulce al ratto: $\pi' = \pi_0$.

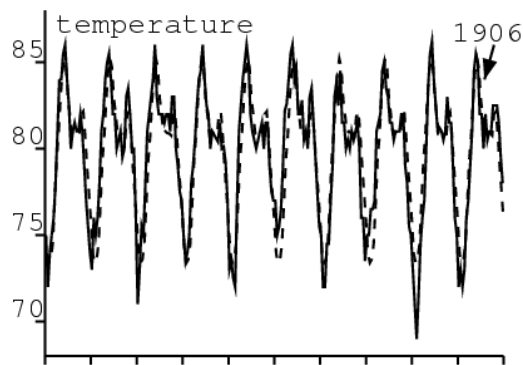


Figura 3. Temperatura media in $^\circ\text{F}$ a Bombay tra gennaio 1897 e dicembre 1906 (Advisory Committee, 1908, figura 1) e la sua media periodica in linee tratteggiate.

In sintesi, abbiamo mantenuto tre principali parametri gratuiti (K , ω e π_0) per adeguare il numero di morti per la peste. Questi parametri sono stati adeguati mediante prove ed errori per ottenere un numero massimo di decessi inferiore a 1000 alla settimana, per avere un picco epidemico a marzo o aprile e per avere un'epidemia stagionale che dura circa 5 mesi. Alla fine abbiamo scelto: $K = 50\,000$, $\omega = 2\%$ e $\pi_0 = 90\%$. La popolazione di ratti neri in assenza di peste è così $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\,000$, cioè meno di un ratto nero pro capite. Con la nostra scelta di valori dei parametri e con un ratto infetto introdotto all'inizio di agosto 1896, il modello (7) - (10) converge in una soluzione periodica, che confrontiamo con i dati per gli anni 1904-1907 nella Figura 4.

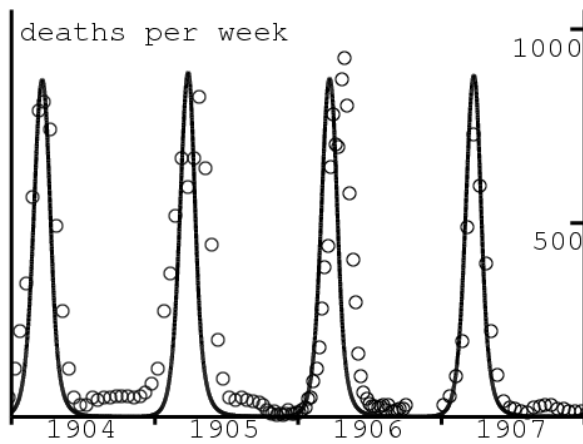


Figura 4. Numero settimanale di decessi per peste tra gennaio 1904 e dicembre 1907 e il componente $D(t)$ della soluzione periodica del modello stagionale.

L'output del modello non può adattarsi all'intera serie temporale nella Figura 2 per i seguenti motivi. Il primo picco epidemico prodotto dal modello dopo l'introduzione di un caso infetto è parecchie volte più grande dei picchi degli anni successivi poiché tutti i topi sono sani all'inizio. Questo non è ciò che osserviamo nella Figura 2. Troviamo possibili spiegazioni in un rapporto sulla peste di Bombay (Gatacre, 1897) pubblicato nel 1897, vale a dire un anno dopo l'inizio dell'epidemia e diversi anni prima della creazione del comitato consultivo e del comitato di lavoro. Il rapporto spiega in dettaglio le difficoltà nel giungere a stime affidabili della mortalità per peste nel primo anno dell'epidemia: alcuni mesi, è stato stimato che le morti considerate come dovute alla peste (Figura 2) erano meno di un terzo della mortalità in eccesso calcolata sottraendo la mortalità media degli anni precedenti dalla mortalità totale osservata durante l'epidemia (Gatacre, 1897, p. 2). Al contrario, il rapporto pubblicato dieci anni dopo nel 1907 è molto fiducioso nelle statistiche della peste perché l'identificazione dei casi di peste era diventata di routine (Advisory Committee, 1907b, pag. 728-734). Pertanto, la dimensione dei primi picchi epidemici nella Figura 2 è dubbia. Un altro fattore importante è il declino della popolazione da 850.000 a 437.000 tra dicembre 1896 e febbraio 1897; la gente era fuggita da Bombay per sfuggire alla peste (Gatacre, 1897, p. 251). Questa migrazione, quindi considerata " *probabilmente unica nella storia del mondo* Certamente ridotto la dimensione del primo picco epidemico. La popolazione tornò al suo livello normale pochi mesi dopo il primo picco (Gatacre, 1897, piano 3). Infine, i picchi epidemici minori dopo il 1907 (Figura 2) possono essere dovuti agli interventi efficaci suggeriti dalla commissione dopo aver compreso attentamente l'epidemiologia della peste. Tutto ciò tende a giustificare il motivo per cui la Figura 4 si concentra solo sul periodo 1904-1907.

La Figura 5 mostra le oscillazioni periodiche della popolazione di ratti. Si noti che, rispetto alla situazione libera da malattia, la peste ha diviso la popolazione totale di ratti per circa 5. La popolazione di ratti sensibili è anche molto piccola durante la stagione della peste da febbraio ad aprile, ma inizia ad aumentare a fine aprile quando temperature più elevate riducono la trasmissione. Questo aumento continua fino al gennaio successivo. Il numero di ratti sani e le condizioni di temperatura sono quindi favorevoli per una nuova epidemia. Il numero minimo di ratti infetti durante una stagione è 26, che è troppo piccolo per essere visto nella Figura 5, ma probabilmente sufficiente per evitare l'estinzione se si tiene conto della stocastica. La percentuale di ratti immunizzati $La R/P$ varia tra il 25% a febbraio all'inizio dell'epizootico stagionale e il 65% a maggio alla fine dell'epizootico. Questi cambiamenti nell'immunità sono stati osservati anche in esperimenti di laboratorio (Advisory Committee, 1908, pag. 292). Infine, possiamo notare che, a differenza del modello di (Monecke et al., 2009) in cui le pulci dovevano cercare gli umani solo dopo la drastica riduzione della popolazione di ratti (vedi in particolare (Monecke et al., 2009, Figura 3), l'epidemia nella Figura 4 e l'epizootica nella Figura 5 si sovrappongono ampiamente, con la prima a poche settimane dalla seconda, come confermato dai dati sul numero ratti neri infetti (vivi o morti) esaminati a Bombay nel 1905-1906 (Advisory Committee, 1907b, figura III).

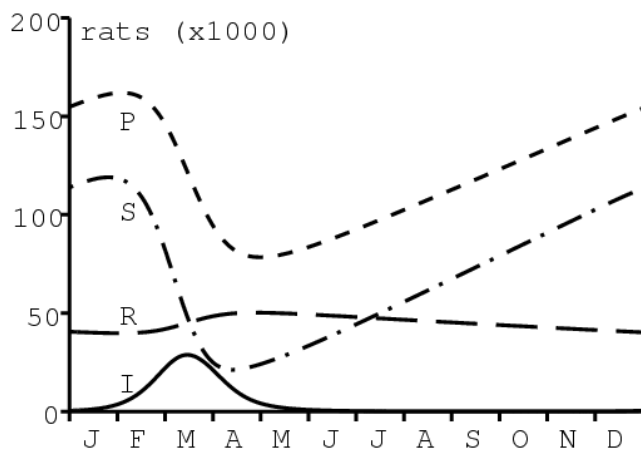


Figura 5. Popolazione di ratti: sana (S), infetto (I), immune (R) e totale (P).

Naturalmente, come nel classico modello SIR con demografia periodica, il modello (7) - (10) ha anche soluzioni subarmoniche e forse anche soluzioni caotiche per valori di parametri diversi. Non è stato fatto alcun tentativo di tracciare un diagramma di biforcazione. Questa potenziale complessità può in parte spiegare perché i picchi epidemici stagionali nella Figura 2 non abbiano tutte le stesse dimensioni. L'idea qui era solo quella di mostrare che un modello stagionale poteva adattarsi ai dati con valori di parametro realistici, diversamente da (Kermack e McKendrick, 1927).

5. La riproducibilità di un tipo con stagionalità

Passiamo ora alla seconda domanda posta nell'introduzione: qual è la riproducibilità associata alla peste di Bombay? Useremo il modello periodico della sezione precedente, che comprende ratti e pulci. Come Roberts e Heesterbeek hanno notato per le malattie infettive con più di un animale ospite (Heesterbeek e Roberts, 2007; Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), è meglio calcolare ciò che chiamano riproducibilità per ciascuno diverso tipo di host. Ricordiamo innanzitutto alcune generalità relative alla riproducibilità di un tipo in un ambiente costante prima di estendere la nozione a modelli periodici.

5.1 Ambiente costante

Considera un modello autonomo linearizzato con n stati infetti $dJ/dt = (A - B)J(t)$, dove

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$,
- A è una matrice di trasmissione i cui elementi sono tutti ≥ 0 ,
- B è una matrice di transizione che è una matrice M invertibile (Berman e Plemmons, 1994; van den Driessche e Watmough, 2002).

Si noti che (Diekmann et al., 2010) chiama $-B$ la matrice di transizione. Chiameremo questo il modello (A, B) . Ricordiamo che per una matrice B con elementi non diagonali che sono ≤ 0 , le seguenti quattro condizioni sono equivalenti:

- B (o sua matrice trasposta B^T) è una matrice M invertibile;
- tutti gli autovalori di B hanno una parte reale > 0
- c'è $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ come $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$ per tutto j
- B è invertibile e B^{-1} è una matrice positiva (Berman e Plemmons, 1994, pp. 134-137).

La riproducibilità è $R_0 = \rho(K)$, il raggio spettrale della matrice positiva $K = AB^{-1}$. Vedi (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 105) o (van den Driessche e Watmough, 2002).

Supponiamo ora che il controllo venga eseguito su un sottoinsieme non vuoto $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ di tutti gli stati infetti. Come in (Roberts e Heesterbeek, 2003), definiamo

- P : la matrice di proiezione su questo sottoinsieme, con $P_{i,j} = 0$ se $i \neq j$, $P_{i,j} = 0$ se $i = j \notin \mathcal{E}$ e $P_{i,i} = 1$ se $i \in \mathcal{E}$
- \mathcal{I} : la matrice identità di dimensione n
- $\hat{A} = PA$ e $A^* = (\mathcal{I} - P)A$.

In altre parole, le righe della matrice \hat{A} il cui numero è in \mathcal{E} sono uguali a quelli della matrice A , mentre le altre linee sono zero. Allora $A = \hat{A} + A^*$. perché A^* è una matrice positiva, si noti che $\hat{B} = B - A^*$ ha elementi non diagonali che sono ≤ 0 . Per la definizione della riproducibilità di tipo T associata a \mathcal{E} , supponiamo che \hat{B} è anche una matrice M invertibile. perché $B - (\mathcal{I} - P)A = (I - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$, questo presupposto è equivalente a $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$, come in (Roberts e Heesterbeek, 2003). perché $A - B = \hat{A} - \hat{B}$, è come avere un modello linearizzato $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ con una matrice di trasmissione \hat{A} e una matrice di transizione \hat{B} . Vedi anche la discussione in (van den Driessche e Watmough, 2002). Arriviamo alla definizione:

per il modello (A, B) , la riproducibilità di un tipo associato \mathcal{E} è la riproducibilità del modello (\hat{A}, \hat{B}) .

Cerchiamo di verificare che questa definizione coincida con quella proposta da Roberts e Heesterbeek (Roberts e Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek e Roberts, 2007):

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

È davvero la stessa formula di (Roberts e Heesterbeek, 2003, equazione (A3)), ottenuta in modo leggermente diverso. Insistiamo sul fatto che il calcolo (11) sembra nuovo.

Per i modelli a tempo discreto del modulo $J(t+1) = (A + B)J(t)$ con matrici positive A e B con $\rho(B) < 1$ (vedi ad esempio (Bacaër, 2009)), abbiamo $R_0 = \rho(K)$ con $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$. Un calcolo simile lo dimostra ancora una volta

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

5.2 Ambiente periodico

Ora considera un sistema linearizzato τ -périodique $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$, che si chiama modello $(A(t), B(t))$, dove

- $A(t)$ è una matrice di trasmissione continua positiva
- $B(t)$ è una matrice di transizione continua con elementi non diagonali che lo sono ≤ 0 .

Si presume inoltre che il moltiplicatore Floquet dominante $\rho(X(\tau))$ del sistema $dX/dt = -B(t)X(t)$ con $X(0) = \mathcal{I}$ è rigorosamente inferiore a 1.

Si noti che se $B(t)$ è costante e uguale a B , quindi $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ se e solo se tutti gli autovalori di B hanno una parte reale > 0 , in altre parole, se B è una matrice M invertibile.

Torniamo al caso periodico. Considera, come sopra, un sottoinsieme \mathcal{E} di $\{1, \dots, n\}$ e la matrice di proiezione P che corrisponde ad essa. Definiamo

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

Allora $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ e $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$. Notare ancora che la matrice $\hat{B}(t)$ ha elementi fuori diagonale che lo sono ≤ 0 . Supponiamo che il moltiplicatore Floquet dominante $\rho(\hat{X}(\tau))$ del sistema $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ con $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$ è rigorosamente inferiore a 1. Ecco la definizione:

la riproducibilità di un tipo associato \mathcal{E} nel modello $(A(t), B(t))$ è la riproducibilità del modello $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$.

Ricordiamo che la definizione di riproducibilità per i modelli periodici è stata proposta in (Bacaër e Guernaoui, 2006) e che per il caso particolare dei modelli che sono sistemi di equazioni differenziali, la teoria di Floquet può essere utilizzata per calcolare R_0 (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Wang e Zhao, 2008). Anzi, se $R_0 > 0$ (il caso $R_0 = 0$ non si verifica per nessuna vera malattia), R_0 è caratterizzato come un numero positivo univoco come il sistema lineare periodico $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ ha un moltiplicatore di Floquet dominante uguale a 1. Più in generale, R_0 è il raggio spettrale di un operatore integrale in uno spazio di funzioni periodiche (Bacaër e Guernaoui, 2006) ed è interpretato come il tasso asintotico di crescita per generazione (Bacaër e Ait Dads, 2011). Quindi la riproducibilità di un tipo T è l'unico numero positivo tale che

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

ha un moltiplicatore di Floquet dominante uguale a 1. Questo numero T ha le stesse proprietà di soglia di R_0 : usando ad esempio (Wang e Zhao, 2008, Teorema 2.2), abbiamo $T > 1$ se e solo se il sistema $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ ha un tasso di crescita malthusiano > 0 . Ma questo è uguale al parametro malthusiano del sistema $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$. Quindi lo stato libero da malattia è instabile se e solo se $T > 1$.

In effetti, come notato (Thieme, 2009), una formula del modulo $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$ rimane vero nel caso particolare delle equazioni differenziali periodiche, con $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$ e $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ per qualsiasi funzione τ -periodica $u(t)$. Articoli fuori diagonale ≤ 0 di $B(t)$ e la condizione $\rho(X(\tau)) < 1$ assicurarsi che \mathcal{B} è invertibile e il suo inverso è un operatore positivo (ad esempio, $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ se $B(t)$ è una funzione scalare). Quindi una formula per T simile a (11) rimane vera, tranne per il fatto che non sembra essere pratica.

Per i modelli τ -periodico in tempo discreto $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$ con matrici positive $A(t)$ e $B(t)$ e $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ come in (Bacaër, 2009), la riproducibilità di un tipo è ancora data dalla riproducibilità del modello equivalente $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$, dove $\hat{A}(t) = PA(t)$, $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ e purché $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$.

Infine, per i modelli periodici strutturati nel tempo x trascorso dall'infezione, che sono della forma

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

la riproducibilità di un tipo può essere definita come il numero reale positivo T tale che il sistema (13) con la condizione al bordo

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

ha un parametro Malthusiano nullo (Thieme, 1984), o equivalentemente, una riproducibilità (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër e Ait Dads, 2011) uguale a 1, a condizione che il sistema (13) abbia la condizione al limite

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

ha un parametro malthusiano negativo (o una riproducibilità < 1). se $A(t, x)$ e $B(t, x)$ non dipende da x , possiamo facilmente vedere che questa definizione coincide con (12).

5.3 Applicazione

Ad esempio, si consideri il modello nella Sezione 4. Il numero di ratti nello stato libero da malattia è $S^* = K(r/m - 1)$. Definiamo

- T_R : prestazioni riproduttive associate ai ratti
- T_F : la riproducibilità associata alle pulci
- $J(t)$: il vettore colonna $(I(t), F(t))$.

Concentrandosi sul sistema linearizzato di ratti e pulci infetti, vediamo che i sistemi lineari periodici di equazioni differenziali, definiti dalle seguenti matrici, hanno tutti un moltiplicatore di Floquet dominante pari a 1:

$$\begin{pmatrix} -m' & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \quad (14)$$

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

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

Con i valori dei parametri nella sezione precedente, otteniamo $R_0 \simeq 1,3$ e $T_R = T_F \simeq 1,8$ (più precisamente $T_R = T_F \simeq 1,78$).

Va notato che un simile calcolo è stato effettuato per le malattie trasmesse da vettori in (Bacaër, 2007). La cosiddetta riproducibilità era in realtà la riproducibilità di un tipo (T è stato chiamato R_0 e R_0 è stato chiamato r_0). Nel caso particolare dei sistemi periodici 2×2 come (14) - (15), (Bacaër, 2007) lo hanno già dimostrato ($R_0^2 = T_R = T_F$, come nel caso autonomo (Roberts e Heesterbeek, 2003).

6. Dinamica ad alta velocità e modello SIR

Nella sezione 4, è stato notato che la curva per il numero di decessi per peste non era sensibile alla variazione del parametro c . La spiegazione è semplice: il tempo medio richiesto per un chip per trovare un nuovo host, $1/c = 1$ giorno o $1/30$ di un mese, è la scala temporale più breve nel modello (7) - (10). Di conseguenza, possiamo aspettarci che l'equazione (9) sia nello stato quasi stazionario:

$cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$. Sostituiamo cF nelle equazioni (7), (8) e (10). Otteniamo il seguente sistema ridotto, che non prevede c :

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

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

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

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

Possiamo verificare che la soluzione periodica di questo sistema sia davvero molto simile a quella del sistema (7) - (10) con $c = 30$ al mese e ancora più vicina se $c = 60$ al mese (figura non mostrata). Consideriamo ora l'equazione (17). Poiché esiste un solo tipo di host obbligatorio nel sistema ridotto, la riproducibilità R_0 e la riproducibilità di un tipo T coincidono e sono uguali alla media temporale $(1-\omega) [\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$. (Bacaër e Guernaoui, 2006, equazione (31)) hanno dato una formula del genere che coinvolge la media (con una corretta definizione di R_0). Numericamente otteniamo $T \approx 1,79$. Non possiamo distinguere biologicamente questo valore dal valore 1,78 ottenuto nella sezione 5 con la teoria di Floquet.

Si noti che (16) - (18) è una specie di versione periodica del modello SIR (2) di Kermack e McKendrick ma con demografia e un possibile ritorno dopo il recupero nella classe sana. Il numero di decessi dato da (19) segue le variazioni di $I(t)$ con un ritardo $1/a$ di una settimana.

7. Conclusione

Anche se abbiamo già risposto nella sezione 3 alle due domande dell'introduzione riguardanti i valori dei parametri e la riproducibilità, si è scoperto che il modello proposto da Kermack e McKendrick non era davvero buono. da un punto di vista biologico. Anche se l'epidemia del 1906 è durata solo pochi mesi, l'influenza della stagionalità non può essere trascurata. Abbiamo quindi proposto un nuovo modello periodico nella sezione 4. Poiché il modello includeva due host diversi, è stata calcolata la riproducibilità di un tipo anziché R_0 nella sezione 5. Abbiamo quindi esteso la nozione di riproducibilità di un tipo ai modelli stagionali. Infine, nella sezione 6, abbiamo aggiunto alcune osservazioni che collegano la riproducibilità di un tipo per il modello con due host e la riproducibilità di un modello ridotto con un singolo host.

Dal nostro punto di vista, i problemi posti da Kermack e dal modello di McKendrick per l'epidemia di peste a Bombay nel 1906, una malattia oggi di scarso interesse per la salute pubblica, non importerebbero se questo modello è stato usato nei libri di testo solo come uno dei migliori esempi per mostrare come un modello matematico può spiegare il processo epidemico e adattarsi ai dati. Il primo problema era la dimensione N della popolazione a rischio. Molti modelli prestano molta attenzione alla stima della riproducibilità, che in modelli semplici è strettamente correlata alla frazione finale della popolazione che finisce per essere infettata. Ma a quale popolazione si applicano questi calcoli? È la popolazione del quartiere in cui inizia l'epidemia, la popolazione della città, della regione o dell'intero paese? Sembrerebbe che ci sia molta più incertezza su N che su R_0 . Entrambi sono necessari per prevedere la dimensione finale dell'epidemia; e in un certo senso, N è ancora più critico per avere l'ordine di grandezza dell'epidemia.

Il secondo problema era che il modello Kermack e McKendrick non tenevano conto della stagionalità, anche se questa è una delle caratteristiche più ovvie della Figura 2. Questa osservazione può anche rivelarsi rilevante per alcuni studi contemporanei sulinfluenza.

La stagionalità delle epidemie di peste ha ricevuto una rinnovata attenzione negli ultimi anni a seguito di controversie sul possibile coinvolgimento del bacillo *Yersinia pestis* nella peste nera del 14° secolo. La stagionalità delle epidemie di peste all'inizio del 20° secolo in India e la sua interpretazione in termini di soglia di temperatura sembrava contraddire i dati europei dal 14° al 18° secolo (Cohn, 2002 e 2010; Welford e Bossak, 2009). in futuro, forse dovremmo provare a spiegare queste differenze di stagionalità usando modelli matematici.

grazie

Questo articolo è stato stimolato dalle domande di Yann Dartois, del liceo Alfred Kastler di Pontoise, dalla presentazione di Mick Roberts sulla riproducibilità di un tipo alla conferenza CMPD3 (Bordeaux, giugno 2010), da una discussione con Hans Metz, e dal professor Klaus Dietz che ne ha inviato una copia (Dietz, 2009).

riferimenti

- 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 SK Jr (2002) The Black Death: end of a paradigm. *Amer Hist Rev*: 107: 703–738
- Cohn SK Jr (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 mathEdmatisation du rEdel*. 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, Genesimove.
[http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO/{_}MONO_22_ \(chp1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/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 R_0 . *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