

Kermack和McKendrick的孟买鼠疫模型以及具有季节性的类型的可复制性

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

卡迪阿亚德大学, 数学和人口动力学实验室, 摩洛哥马拉喀什

总结

该图显示了Kermack和McKendrick的模型如何与1906年孟买鼠疫流行的数据相吻合, 是流行病学数学建模书籍中最经常复制的数据之一。在本文中, 我们证明了此模型中常数参数的假设导致这些参数的数值不切实际。此外, 当时发表的报告显示, 从1897年到至少1911年, 每年在孟买发生鼠疫的流行季节都非常明显。因此, 1906年的疫情确实不是正如Kermack和McKendrick所建议的, 因为易感人群的数量已降至某个阈值以下, 因此流行停止的一个很好的例子, 只是季节性流行的一个例子。我们提出了孟买鼠疫的季节性模型, 并计算了与老鼠和跳蚤相关的净繁殖力。这样, Roberts和Heesterbeek引入的概念扩展到了周期性模型。

1.简介

流行病学建模人员众所周知, 该图显示了Kermack和McKendrick (1927; 1991) 的模型如何与1906年孟买鼠疫流行的数据相吻合。它已在有关数学流行病学的书籍 (Keeling和Rohani, 2008; Waltman, 1974), 数学生物学 (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza和Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Beston, 2003) 中被复制。Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada和Kawasaki, 1997), 微分方程 (Braun, 1993) 和数学建模的历史 (Bacaer, 2011;以色列, 1996)。该数据的来源尚未有Kermack和McKendrick (1927) 指明, 其数据来自1907年发表的印度瘟疫调查报告 (Advisory Committee, 1907b, p. 753)。

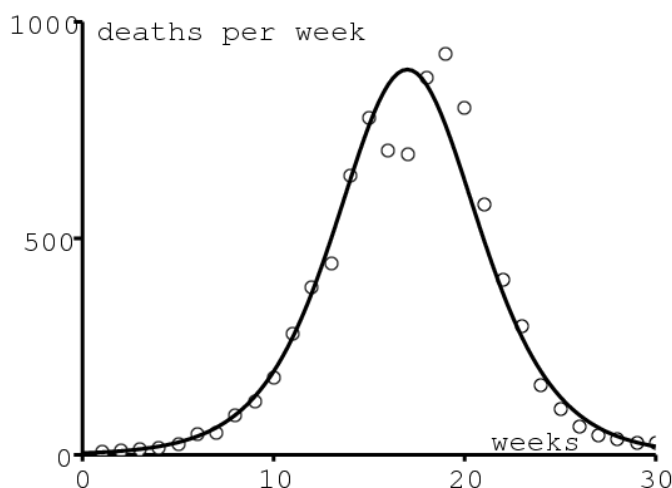


图1. 1905年12月17日至1906年7月21日之间在孟买死于鼠疫的每周死亡人数 (Advisory Committee, 1907b, p. 753)。曲线的等式为 $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$ 如 (Kermack and McKendrick, 1927)。

但是, Kermack和McKendrick没有直接从他们的原始模型 (一个由三个微分方程组成的系统) 中获得图1的钟形曲线, 因为它们没有明确的解决方案。他们改用某种近似值, 为此获得了一个明确的解决方案: 每单位时间的死亡人数 dz/dt 的形式

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

其中三个参数 A , B 和 ϕ 复杂地取决于模型的参数。调整数据给 $A = 890$ 每周 $B = 0,2$ 每周和 $\phi = 3,4$ 。Kermack和McKendrick还提到了简化模型的几个假设。例如, 他们的模型没有明确考虑传播鼠疫的老鼠和跳蚤。他们注意到:

“这些假设都不能严格满足，因此数值方程只能是一个非常近似的近似。不能期望非常合适，并且不应该得出各种常数的实际值的推论。”

尽管有这些警告，但值得对此进行更仔细的研究。特别是，您可能会想：

- 与图1的调整相对应的原始模型的参数值是多少？
- 什么是重现性 R_0 相关的？

我们从数学教授Yann Dartois那里收到了这些问题，他想向他的学生们展示原始微分方程组的模拟及其如何拟合数据，而不必解释导致近似的复杂计算。(1)。相对最近，(Dietz, 2009年)也试图找到模型的参数并进行计算。 R_0 。但是，在计算中出现了一些错误，没有发现任何特殊情况。

在第2节中，我们回顾了历史背景以及Kermack和McKendrick获得的公式。在第3节中，我们介绍了一些计算方法，这些计算方法使我们可以从调整中找到参数的值，并将其应用于孟买的鼠疫案例，并解释说所获得的值非常不现实。因此，我们必须质疑参数常数值假设。第4节讨论了季节性的作用，它肯定是造成1906年疫情下降的原因，并提出了这种瘟疫流行的周期性模型。该模型包括跳蚤，大鼠和人类(Keeling和Gilligan, 2000; Keeling和Gilligan, 2000; Monecke等人, 2009)。但是请注意，(Monecke等, 2009)仅考虑了一年的流行病，而没有考虑季节性因素。(Keeling and Gilligan, 2000)中的模型之一是季节性的，但着眼于世纪尺度，因此

“季节性波动的影响已平均。”

第5节首先介绍了周期模型的类型可复制性的定义。这将应用于上一部分中的模型。这扩展了Roberts和Heesterbeek在恒定环境下的模型研究(Heesterbeek和Roberts, 2007; Roberts和Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007)。第6节将类型的周期性模型的可复制性与简化模型的可复制性联系起来。最后一部分提到了一些未来工作的可能途径。

2.孟买的鼠疫和Kermack和McKendrick获得的配方

布本克鼠疫于1896年8月出现在现在的孟买的孟买(1897年,加塔克雷)。如第4节所述,该病很流行,并在随后的几年中以强烈的季节性特征再次出现。鼠疫也蔓延到印度各地,在1898年至1918年间造成超过1000万人死亡(Pollitzer, 1954年,第26页)。1905年1月,印度国务卿,皇家学会利斯特研究所(Lister Institute)成立了一个咨询委员会。它的工作委员会设在孟买。该委员会进行了许多实验室实验和现场研究,以研究该疾病的各个方面。结果,在1906年9月至1917年4月之间出版了不下八十四份“印度瘟疫研究报告”,其中包括数百张表格,图表和地图。Journal of Hygiene。该期刊现已数字化,可从www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/免费获得。本文中的大多数信息来自这些报告。

1906年1月至1906年7月持续的季节性鼠疫流行是该委员会研究的第一个流行病,也是最关注的流行病。但实际上,它的程度“中等”。该委员会最终确定了老鼠及其跳蚤在鼠疫传播中的作用。值得一提的是,麦肯德里克将在1911年与Kesava Pai先生一起写文章,而印度肯德勒巴斯德研究所所长,麦肯德里克将在1905年至1920年间在这里工作。

在(Kermack和McKendrick, 1927年)中,Kermack和McKendrick研究了具有三个部分的数学模型: $x(t)$ 健康的人, $y(t)$ 感染鼠疫的人, $z(t)$ 死亡或有免疫力的人。方程是

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

在哪里 $k > 0$ 是一种联系率, $\ell > 0$ 死亡率或治愈率。作者能够证明,如果初始条件是 $x(0) = x_0$, $y(0) = y_0$ 和 $z(0) = 0$, 然后

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

似乎没有明确解决方案的方程式。他们认为无量纲的表达 $kz(t)/\ell$ 保持相对较小并使用近似值 $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$ 得到

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

这个Riccati方程有一个明确的解决方案 $z(t)$ 这样每单位时间的死亡人数等于 (1), 其中

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

注意与 (1) A 是最大 dz/dt (图1中每周大约900), 并且 $t^* = \phi/B$ 是达到最大值的时刻(图1中开始后的19周)。因此,在调整过程中实际上只有一个未知参数 B , 而Kermack和McKendrick可能尝试了多个值。在初步估算 B 之后,他们可能意识到可以通过稍微更改以下参数来改善其对整个曲线的拟合度: $A = 890$ 每周, $t^* = \phi/B = 17$ 周。最后,他们选择了 $B = 0.2$ 每周,因此 $\phi = 3.4$ 。但是,该模型具有四个参数: x_0 , y_0 , k 和 ℓ 。如何仅从三个方程式推导出四个未知参数?

3. 参数值

用 $R = kx_0/\ell$, 我们有

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

所以 $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ 和

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

但是方程式 A 和 B 同时指出 $\ell = 2B/Q$ 和

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

通过式 (3) 和 (4), 我们得到

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

二次方程中唯一的正根 R 是

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

我们有四个未知数, 但三个方程。参数的几种选择 (x_0, y_0, k, ℓ) 对应于相同的三元组 (A, B, ϕ) 。我们可以决定修正其中一个参数: 平均传染期 $1/\ell$ 瘟疫, 初始大小 x_0 1905年孟买健康人口的总数或最初感染人数 y_0 。似乎不可能先验地确定 k 。

起初, 您可能会认为传染期的选择相对简单。根据 (Advisory Committee, 1907b, p. 765), 致命病例的平均病程约为 5.5 天。但是, 平均潜伏期约为 3 天 (Advisory Committee, 1907b, p. 765)。最后, 我们不要忘记模型 (2) 是感染过程的简化。被感染的老鼠会感染跳蚤, 从而感染其他老鼠, 有时还会感染人类。人类瘟疫的流行完全取决于大鼠的流行, 只晚了几天 (Advisory Committee, 1907b, 图III)。

想象一下, 该系统 (2) 是鼠疫的模型。在实验室实验中, 有效传播鼠疫的孟买大鼠在第一次接触被感染的跳蚤后平均 9 天死亡 (Advisory Committee, 1906a, p. 445)。但是, 同样不要忘记, 这段时间可能与“表观传染期”无关, 因为跳蚤只有在它们已经死亡时才离开它们。根据 (Advisory Committee, 1908, p. 285), 实验表明, 在鼠疫季节, 跳蚤可在两周内保持传染性, 但在该季节以外仅一周。因此, 会有很大的季节性变化, 我们将在第 4 节中进行讨论。因此, 在像 (2) 这样简单的自治模型的框架内, 选择 $1/\ell$ 不容易。

现在考虑初始大小 x_0 1905年12月孟买健康人口的比例。当时, 孟买人口几乎完全集中在“孟买岛”及其 22 平方英里的地方。1906年2月的人口普查使大约 100 万居民 (Advisory Committee, 1907b, p. 726)。我们选择 $x_0 = 10^6$ 。等式 (4) 表明 R 是二次方程的解

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

从数字上, 我们得到 $R \simeq 202$ 和 $R \simeq 1,005$ 。但是 (5) 表明 $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$ 。那给 $y_0 \simeq 446,000$ 和 $y_0 \simeq 0.06$ 。两种解决方案都是荒谬的, 第一种是因为 1906 年的流行病导致大约 10,000 人丧生, 第二种是因为 y_0 是很多人。因此, 不可能使整个人口都处于危险之中。

仍然需要检查是否可以通过选择以下参数获得参数的实际值: y_0 。举例来说 $y_0 = 1$ 在流行曲线开始时。实际上, (Kermack 和 McKendrick, 1927 年) (参见图 1) 并未指定哪个事件对应于瞬间 $t = 0$ 。一旦选择 y_0 , 方程 (6) 给出 R 。我们可以计算 $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$ 和 $\ell = 2B/Q$ 。终于 x_0 由 (3) 给出 $k = R\ell/x_0$ 。用 $y_0 = 1$, 我们得到 $\ell \simeq 4.32$ 每周 $x_0 \simeq 57,368$ 和 $k \simeq 0.0000823$ 每周。请注意, 平均感染期为 $1/\ell \simeq 0.23$ 一周 1.6 天。面临危险的人口将是 $N = x_0 + y_0 \simeq 57,369$ 。可重复性是 $R_0 = kN/\ell \simeq 1.09$ 在数值上几乎等于 R 。这个 R_0 与其他传染病的典型值相比, 这个数字似乎还很小 (Anderson 和 May, 1991; Keeling 和 Rohani, 2008, 第 21 页), 尤其是因为瘟疫的流行不是由慢病引起的人口密度增加到阈值 $R_0 = 1$ 但几乎可以肯定是乘船到达了被感染的老鼠。第三次鼠疫大流行始于 1894 年在香港。但是, 作为“表观传染期” $1/\ell$ (如我们上面所见, 其解释很困难) 也很短, 时间加倍 $\log(2)/(kx_0 - \ell)$ 在流行开始时需要一个合理的值, 大约 13 天。当我们认为人口处于危险之中时, 会出现一个更大的问题 $N \simeq 57,000$ 。关于人类瘟疫病例的地理分布的见报道 (Advisory Committee, 1907b, 地图 I, p. 727 和 p. 787-794), 看来孟买岛的所有人口稠密地区都受到了这一流行病的影响。当总人口约为 100 万时, 为什么只有 57,000 人处于危险之中没有明显的原因。

有人可能想知道是否与 y_0 (假定为整数) 可能会导致更合理的参数值。如表 1 所示, 其中包括 R_0 而不是 k 。相应的流行曲线 (未显示) 都保持接近图 1 的水平, 但是随着 y_0 增加。

表1.参数对选择的敏感性 y_0

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

表1似乎表明我们的估算过程并不十分稳健。但是让我们记住 R_0 假定刚好在1以上，其中模型对参数值的微小变化非常敏感。在所有情况下， x_0 和 $N = x_0 + y_0$ 表1中的所有内容都太小了，无法实现。

到目前为止，已经隐含地假定所有感染都可能导致死亡。但是 (Advisory Committee, 1907b, p. 762) 提到12245例感染中有11010例死亡，占死亡率的90%。因为 $z(t)$ 包括已死者和已治愈者的曲线 dz/dt (图1) 必须以新的最大值缩放 A 等于 $890/90\% \simeq 989$ ，参数 B 和 ϕ 保持相同。用 $y_0 = 1$ ，新参数是 $x_0 \simeq 69\,183$ ， $1/\ell \simeq 1,5$ 天和 $R_0 \simeq 1,08$ 。与死亡率为100%的情况几乎没有差异。估计处于危险之中的人口仍然太少。

总而言之，似乎在恒定参数假设下对流行曲线的调整会导致参数值不切实际。正如Kermack和McKendrick (1927, p. 715) 所写的那样，仅仅这样还不够。

“计算得出的曲线表明在流行期间率没有变化，大致符合观察到的数字。”

4.季节性

上一节中解决该问题的方法实际上非常简单。模型 (2) 应该被丢弃。可以使用更现实的参数值 (包括季节性) 获得图1中的曲线。现在，我们的目标是开发一种现实的鼠疫流行季节性模型并估算相应的可重复性。我们将包括老鼠和跳蚤这两个主要宿主，对于它们而言，一种类型的 r 可再现性是控制该流行病所需努力的更好度量。因此，我们还将讨论季节性模型的 r 的计算，这可能会引起广泛关注。

鼠疫于1896年8月出现在孟买，但第一次真正的流行病始于1897年的春天。至少在1911年之前，几乎每个月都记录有瘟疫造成的死亡，每年的3月或4月达到峰值 (图2)。在12月至6月之间始终观察到高死亡率，而7月至11月之间则观察到低死亡率。直到1923年，鼠疫在孟买仍屡见不鲜 (Pollitzer, 1954, 第28页)。这种规律性的季节性与欧洲14至18世纪的鼠疫流行大不相同，后者不定期发生，并且是早期模型的研究对象 (Keeling和Gilligan, 2000 ; Keeling和Gilligan, 2000 ; Monecke等, 2009)。

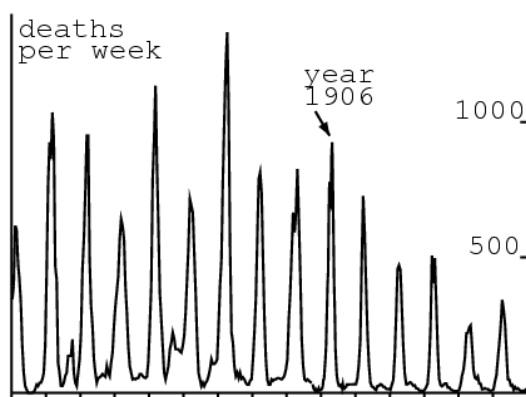


图2. 1897年1月至1911年12月在孟买死于鼠疫的每周死亡人数。数据来自 (Advisory Committee, 1907b, p. 753) , (Advisory Committee, 1908年, 图I) 和 (Advisory Committee, 1912年, 第3页. 222–226)。

(Advisory Committee, 1908年 ; St John Brooks, 1917年) 研究了这种季节性因素的产生。与气象统计数据的比较表明，当平均温度高于 80°F 或 26.7°C 时，这种流行病无法持续。在印度其他地区也得出了类似的结论，湿度起次要作用 (St John Brooks, 1917)。鼠疫杆菌对温度敏感。实验室实验表明，在寒冷的天气中，胃中产生鼠疫杆菌大量繁殖的跳蚤比例可能比温暖的天气高出几倍 (Advisory Committee, 1908, p. 283-285)。相应地，在炎热的天气中，跳蚤比在炎热的天气中可以保持更长的传染性。使用冷藏室或加热室可获得类似的结果。

另一个因素是大鼠跳蚤的季节性存在。与一年中的其他月份相比，使用豚鼠作为Appts可以捕获的数量更多（Advisory Committee, 1908, p. 296）。在2月至5月之间捕获的老鼠中发现的跳蚤的平均数量也最高（Advisory Committee, 1908, p. 297）。然而，跳蚤数量的变化可能是由于跳蚤离开了死鼠疫鼠以寻找新的宿主所致。

用捕获的大鼠中幼鼠和怀鼠的比例估算的大鼠生育力的季节性似乎不太重要（Advisory Committee, 1907b, p. 748）。但是，由于鼠疫造成的死亡率，老鼠的数量肯定有所波动。

考虑到所有这些因素，很明显，1906年6月流行病的下降不应归因于Kermack和McKendrick模型所建议的低于一定阈值的健康人群的下降，而仅仅是影响细菌和跳蚤的季节性因素。作为替代模型，我们可以尝试保留相同的方程式（2），但具有周期性系数。但是在这一点上，似乎更复杂，更现实的模型是合适的。我们将使用现在的标准符号 (S, I, R) 代替 (x, y, z) 。 $S(t)$ 是健康大鼠的数量， $I(t)$ 受感染的大鼠数量和 $R(t)$ 免疫大鼠的数量。 $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ 是存活的大鼠总数。更具体地说，只考虑黑老鼠，尽管有报道清楚地表明，这些老鼠之间的鼠疫流行总是先于棕色老鼠之间的相似流行，只有几周的差异。 $F(t)$ 是指尚未附着在老鼠或人身上的免费生活的跳蚤的数量。 $H(t)$ 是被感染的人数。 $D(t)$ 是人类瘟疫死亡的发生率。没有考虑到健康的人类和健康的跳蚤，因为它们可能过量了：应该记住，每年有大约10,000的人死于鼠疫，人口为100万人。由于鼠疫主要是鼠疫，人类只是鼠蚤的偶发宿主，因此考虑了易感和免疫鼠的数量。我们将感染过程总结如下：

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

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

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

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

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

表2给出了参数的含义及其数值。

表2. 参数值

$b(P)$	大鼠的生育力 $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{月}$	(莱斯利, 1945年)
		$K = 50\ 000$	调整
$1/m$	大鼠的预期寿命	$m = 0,03/\text{月}$	(莱斯利, 1945年)
$1/c$	免费跳蚤找房东的时间	$c = 30/\text{月}$	((Advisory Committee, 1907a, p. 475)
ω	找到人类宿主的免费跳蚤的比例	$\omega = 2\%$	调整
$\pi(\theta)$	跳蚤传播给大鼠或人类的可能性 (θ 在 $^{\circ}\text{F}$)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	((Advisory Committee, 1908, p. 283)
		$\pi_0 = 90\%$	调整
$\theta(t)$	温度 ($^{\circ}\text{F}$)	图3	((Advisory Committee, 1908年, 图1)
$1/m'$	大鼠鼠疫持续时间	$m' = 3/\text{月}$	((Advisory Committee, 1906a, p. 445)
ε	无免疫力恢复的大鼠比例	$\varepsilon = 10\%$	((Advisory Committee, 1908, p. 284)
ε'	免疫治愈大鼠的比例	$\varepsilon' = 10\%$	((Advisory Committee, 1908, p. 284)
f	每只老鼠的平均跳蚤数量	$f = 4$	((Advisory Committee, 1907b, p. 752)
π'	从老鼠传播到跳蚤的可能性	$\pi' = \pi_0$	假说
$1/a$	人类瘟疫的持续时间	$a = 4/\text{月}$	((Advisory Committee, 1906b, p. 526)
σ	死亡率	$\sigma = 90\%$	((Advisory Committee, 1907b, p. 762)

以下是有关模型和参数的一些注释：

- 读者可能会注意到，当前模型与宿主模型之间的HIV感染相似，受感染的老鼠死亡时会释放跳蚤，就像被感染的CD4细胞爆炸时会释放HIV病毒粒子一样（Nowak和May，2000）。
- 该模型适用于迄今在印度最常见的鼠疫（Pollitzer，1954，第28页），但当然不适用于肺鼠疫，后者是哈尔滨流行的主要形式（Dietz，2009年）。肺鼠疫可以在人与人之间直接传播。
- 实验表明，在没有跳蚤的情况下，鼠疫不会直接传播（Advisory Committee，1906a，p. 466）。
- PH Leslie（1945）的经典文章中的数据与棕鼠有关（请注意， $\log(2)/m \simeq 23$ 是半衰期）。然而，实验性的黑老鼠农场的种群数量却随着 $e^{(r-m)t}$ ，给出了类似的结果（Advisory Committee，1911年，第2页。199）。表达式中的参数 $Kb(P)$ 与大鼠种群大小有关，是一个自由参数，已用于调整人类的鼠疫曲线。
- 我们花费了芯片寻找主机所需的平均时间 $1/c \simeq 1$ 当天，由于以下观察：“在孟买的一座建筑物中，老鼠的死亡率很高，事实证明是鼠疫。我们在进入某些地方的男人的腿上取了许多老鼠跳蚤。在这栋楼的房间即使是很短的时间（Advisory Committee，1907a，p. 475）。拿 $1/c \simeq 0,5$ 一天几乎没有区别（另请参阅下面的第6节）。
- 比例 ω 找到人类宿主的免费跳蚤数量取决于孟买的卫生条件（Advisory Committee（1907b））。它被用作调整参数，并注意到鼠疫死亡人数几乎与 ω 成正比。
- 传播的可能性 $\pi(\theta)$ 在跳蚤的胃中模拟细菌生长的温度依赖性。我们选择了一个平滑函数，在80°F时有一个相对明显的阈值，因此，如（Advisory Committee，1908，p. 283），跳蚤在炎热天气传播鼠疫的可能性约为凉爽天气的一半。传播的最大可能性 π_0 是一个自由参数，已用于调整人类的鼠疫曲线。（Gatacre，1897，p. 11）提到叮咬传播的可能性小于15%。但是请注意 $\pi(\theta)$ 是全球传播的可能性，这意味着跳蚤在其宿主大鼠上被多次叮咬。
- 图3显示了从1897年1月到1906年12月在孟买记录的平均温度，时间步长为两个星期。它接近周期函数。对于我们的模型，我们做出简化假设，即 $\theta(t)$ 是一个带有周期的实周期函数 $\tau = 1$ 年份和通过对图3中的十年数据取平均值而获得的值。请注意，每月温度与其平均值的偏差与气温峰值的大小变化之间没有明显的相关性。图2中的季节性流行病。
- 比例 ϵ' 和 ϵ 由于许多实验室实验中的大鼠已经被免疫，因此难以估计在鼠疫中存活或没有免疫的被感染的大鼠。但是类似的实验是在温度条件适宜的未免疫豚鼠上进行的，结果表明10-20%的动物可以存活（Advisory Committee，1908，p. 283-284）。为了简化，我们假设 $\epsilon = \epsilon' = 10\%$ 。这样，在鼠疫中幸存下来的被感染的老鼠有50%的机会被免疫。
- 在黑鼠身上发现的跳蚤数量随季节变化（Advisory Committee，1907b，p. 752；另请参阅（Otten，1932）以获取Java数据）。我们只保留平均值 $f \simeq 4$ 每只老鼠跳蚤。
- 老鼠是温血动物，假定老鼠瘟疫传播到跳蚤的概率不取决于外界温度，而是等于跳蚤传播到老鼠的概率的最大值： $\pi' = \pi_0$ 。

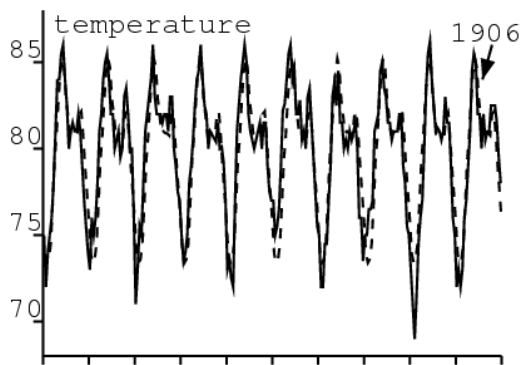


图3.平均温度 °F 1897年1月至1906年12月在孟买（Advisory Committee（1908年，图1）及其以虚线表示的周期平均值。

总之，我们保留了三个主要的免费参数（ K ， ω 和 π_0 ）以调整死于瘟疫的人数。通过反复试验调整这些参数，以使每周的最大死亡人数少于1000，在3月或4月达到流行高峰，并持续大约5个月的季节性流行。我们终于选择了： $K = 50\ 000$ ， $\omega = 2\%$ 和 $\pi_0 = 90\%$ 。因此，在没有鼠疫的情况下，黑鼠的数量是 $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\ 000$ ，即人均少于一只黑老鼠。通过选择参数值并在1896年8月上旬引入受感染的老鼠，模型（7）-（10）收敛为周期解，我们将其与图4中1904-1907年的数据进行比较。

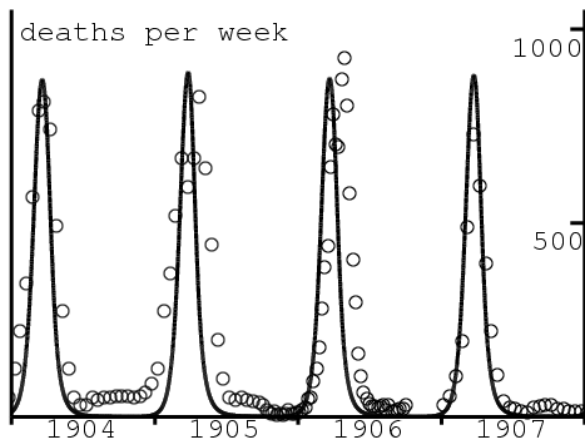


图4. 1904年1月至1907年12月期间的每周鼠疫死亡人数 $D(t)$ 模型的周期解的形式。

由于以下原因，模型的输出无法适应图2中的整个时间序列。引入感染病例后，该模型产生的第一个流行高峰比随后几年的高峰大几倍，因为所有大鼠一开始都是健康的。这不是我们在图2中观察到的情况。我们在1897年发表的关于孟买鼠疫的报告（加塔克雷，1897年）中找到了可能的解释，也就是说，开始于孟买瘟疫的一年后。流行病，以及成立咨询委员会和工作委员会的几年。该报告详细解释了在流行的第一年难以准确估算鼠疫死亡率的困难：据估计，由于鼠疫而造成的死亡（图2）不到通过在流行病期间观察到的总死亡率中减去前几年的平均死亡率而计算出的超额死亡率的三分之一（Gatacre, 1897年，第2）。相反，十年后的1907年发布的报告对鼠疫统计数据非常有信心，因为鼠疫病例的识别已成为常规工作（Advisory Committee, 1907b, p. 728-734）。因此，图2中第一个流行病高峰的大小令人怀疑。另一个重要因素是，从1896年12月到1897年2月，人口从850,000下降到了437,000。人们逃离孟买以逃避瘟疫（加塔克雷，1897年，第251页）。当时的迁移被认为“在世界历史上可能是独一无二的当然减小了第一个流行病高峰的规模。第一个高峰期过后几个月，人口又恢复了正常水平（Gatacre, 1897年，计划3）。最后，1907年以后的流行病高峰较小（图2），可能是由于委员会在认真了解鼠疫的流行病学之后建议采取有效干预措施。所有这些趋于证明为什么图4只关注1904-1907年。

图5显示了老鼠种群的周期性振荡。请注意，与无病的情况相比，鼠疫将大鼠的总数除以约5。在2月至4月的鼠疫季节，易感大鼠的数量也很少，但由于高温降低了传播，4月下旬开始增加。这种增长一直持续到下一年一月。然后，健康大鼠的数量和温度条件有利于新的流行病。一个季节内感染的大鼠的最小数量为26，这太小了，无法在图5中看到，但如果考虑到随机性，则可能足以避免灭绝。免疫大鼠的比例 R/P 在季节性流行期开始时的2月的25%和5月流行期末的65%之间变化。在实验室实验中也可以看到免疫力的这些变化（Advisory Committee, 1908, p. 292）。最后，应该指出的是，与（Monecke等，2009）的模型不同，跳蚤只应在大鼠数量急剧减少后才寻找人类（特别参见（Monecke等，2009）。2009年，图3），图4中的流行病和图5中的流行病重叠广泛，前者仅落后于后者数周，这一点已由数量数据证实1905-1906年在孟买检查了被感染的黑大鼠（有生命或有死）（Advisory Committee, 1907b, 图III）。

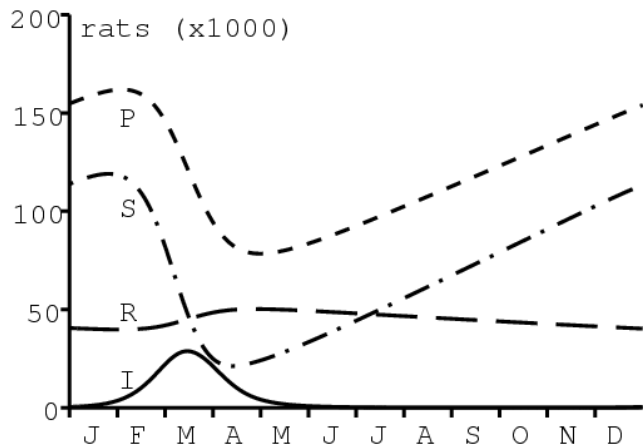


图5. 大鼠种群：健康 (S)，已感染 (I)，免疫 (R) 和总计 (P)。

当然，如在具有周期性人口统计的经典SIR模型中一样，模型 (7) - (10) 也具有次谐波解，并且可能还具有针对不同参数值的混沌解。没有尝试绘制分叉图。这种潜在的复杂性可能在一定程度上解释了为什么图2中的季节性流行病高峰不完全相同。这里的想法只是表明季节性模型可以将数据与实际参数值拟合，而不像 (Kermack and McKendrick, 1927) 。

5.具有季节性的类型的可复制性

现在让我们转到引言中提出的第二个问题：孟买鼠疫的可重复性是什么？我们将使用上一部分的周期性模型，其中包括老鼠和跳蚤。正如罗伯特茨 (Roberts) 和海斯特贝克 (Heesterbeek) 指出的，具有多种宿主动物的传染病 (Heesterbeek and Roberts, 2007; Roberts and Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007) ，最好计算出每种动物的可重复性不同的主机类型。让我们首先回顾一些有关类型在恒定环境中的可复制性的一般性，然后再将概念扩展到周期模型。

5.1恒定环境

考虑具有 n 个受感染状态的线性自治模型 $dJ/dt = (A - B)J(t)$ ，在哪里

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$,
- A 是一个传输矩阵，其元素都 ≥ 0 ,
- B 是一个可逆M矩阵的过渡矩阵 (Berman和Plemmons, 1994 ; van den Driessche和Watmough, 2002) 。

注意 (Diekmann等人, 2010) 将 $-B$ 称为过渡矩阵。我们将其称为模型 (A, B) 。回想一下，对于具有不小于0的非对角元素的矩阵 B ，以下四个条件是等效的：

- B (或其转置矩阵 B^T) 是可逆的M矩阵；
- B 的所有特征值都有一个实部 > 0
- 有 $d_1 > 0, \dots, d_n > 0$ 如 $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}|$ 为了一切 j
- B 是可逆的 B^{-1} 是一个正矩阵 (Berman和Plemmons, 1994, 第134-137页) 。

再现性是 $R_0 = \rho(K)$ ，正矩阵的光谱半径 $K = AB^{-1}$ 。参见 (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p.105) 或 (van den Driessche and Watmough, 2002) 。

现在假设控制是在非空子集上完成的 $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$ 所有受感染的州。正如在 (Roberts and Heesterbeek, 2003) 中，我们定义

- P ：此子集上的投影矩阵，其中 $P_{i,j} = 0$ 如果 $i \neq j$ ， $P_{i,j} = 0$ 如果 $i = j \notin \mathcal{E}$ 和 $P_{i,i} = 1$ 如果 $i \in \mathcal{E}$
- \mathcal{I} ：大小为 n 的恒等矩阵
- $\hat{A} = PA$ 和 $A^* = (\mathcal{I} - P)A$ 。

换句话说，矩阵的行 \hat{A} 号码在 \mathcal{E} 与矩阵 A 相同，而其他行为零。所以 $A = \hat{A} + A^*$ 。因为 A^* 是一个正矩阵，请注意 $\hat{B} = B - A^*$ 具有 ≤ 0 的非对角元素。对于与 \mathcal{I} 相关的类型 \mathcal{T} 的定义 \mathcal{E} ，我们假设 \hat{B} 也是一个可逆的M矩阵。因为 $B - (\mathcal{I} - P)A = (\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$ ，这个假设等于 $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$ ，如 (Roberts and Heesterbeek, 2003) 。因为 $A - B = \hat{A} - \hat{B}$ ，就像有线性模型 $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$ 带有传输矩阵 \hat{A} 和过渡矩阵 \hat{B} 。另请参见 (van den Driessche and Watmough, 2002) 中的讨论。我们得出的定义是：

对于模型 (A, B) ，与 \mathcal{E} 是模型的可复制性 (\hat{A}, \hat{B}) 。

让我们验证一下这个定义是否与Roberts和Heesterbeek所提出的定义相吻合 (Roberts和Heesterbeek, 2003 ; Roberts, 2007 ; Heesterbeek和Roberts, 2007) ：

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

它的确与公式 (Roberts和Heesterbeek, 2003, 公式 (A3)) 相同，但公式略有不同。让我们坚持这样一个事实，即计算 (11) 似乎是新的。

对于形式的离散时间模型 $J(t+1) = (A + B)J(t)$ 具有正矩阵 A 和 B 与 $\rho(B) < 1$ (例如，参见 (Bacaer, 2009年))， $R_0 = \rho(K)$ 与 $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$ 。类似的计算再次表明

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

5.2周期性环境

现在考虑线性化系统 τ 周期的 $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ ，称为模型 $(A(t), B(t))$ ，在哪里

- $A(t)$ 是一个正连续传输矩阵
- $B(t)$ 是具有非对角元素的连续过渡矩阵 ≤ 0 。

进一步假设占主导地位的Floquet乘数 $\rho(X(\tau))$ 系统的 $dX/dt = -B(t)X(t)$ 与 $X(0) = \mathcal{I}$ 严格小于1。

请注意，如果 $B(t)$ 是常数且等于 B ，则 $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$ 当且仅当 B 的所有特征值的实部都大于0时，换句话说，如果 B 是可逆M矩阵。

让我们回到定期情况。如上所述，考虑一个子集 \mathcal{E} 的 $\{1, \dots, n\}$ 以及与其对应的投影矩阵 P 。我们定义

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

所以 $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$ 和 $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$ 。再次注意矩阵 $\hat{B}(t)$ 具有非对角线元素 ≤ 0 。假设占主导地位的Floquet乘数 $\rho(\hat{X}(\tau))$ 系统的 $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$ 与 $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$ 严格小于1。这是定义：

与以下类型关联的类型的可再现性 \mathcal{E} 在模型中 $(A(t), B(t))$ 是模型的可复制性 $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$ 。

回想一下 (Bacaër和Guernaoui, 2006) 提出了周期模型的可重现性定义，对于模型是微分方程组的特殊情况，可以使用Floquet理论来计算 R_0 (Bacaër和Guernaoui, 2006 ; Bacaër, 2007 ; Wang和Zhao, 2008)。确实，如果 $R_0 > 0$ (情况 $R_0 = 0$ 没有发生任何真正的疾病)， R_0 被表征为唯一的正数，例如周期线性系统 $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$ 具有占优势的Floquet乘数等于1。更一般而言， R_0 是周期函数空间上积分算子的谱半径 (Bacaër和Guernaoui, 2006年)，并被解释为世代增长的渐近速率 (Bacaër和Ait Dads, 2011年)。因此，类型 T 的可重复性是唯一的正数，使得

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

具有一个等于1的优势浮球乘数。此数字 T 具有与 R_0 : 例如 (Wang and Zhao, 2008, Theorem 2.2)，我们有 $T > 1$ 当且仅当系统 $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$ 马尔萨斯增长率 > 0 。但这等于系统的马尔萨斯参数 $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ 。因此，仅当 $T > 1$ 时，无病状态才会不稳定。

实际上，正如所提到的 (Thieme, 2009年)，形式为 $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$ 在周期微分方程的特殊情况下仍然成立， $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$ 和 $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$ 对于任何功能 τ 周期的 $u(t)$ 。对角线外 ≤ 0 的项目 $B(t)$ 和条件 $\rho(X(\tau)) < 1$ 确保 \mathcal{B} 是可逆的，其逆是一个正运算符 (例如， $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$ 如果 $B(t)$ 是标量函数)。因此，类似于 (11) 的 T 公式仍然适用，只是它似乎没有实际用途。

对于模型 τ 离散时间 $J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$ 具有正矩阵 $A(t)$ 和 $B(t)$ 和 $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ 与 (Bacaër, 2009) 中一样，类型的可再现性仍由等效模型的可再现性给出 $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$ ，在哪里 $\hat{A}(t) = PA(t)$ ， $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ ，并规定 $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$ 。

最后，对于由时间构成的周期性模型 x 感染后经过的时间，其形式为

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

类型的可重现性可以定义为正实数 T ，使得系统 (13) 的条件处于边缘

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

的马尔萨斯参数为空值 (Thieme, 1984)，或者等效地，等于1的重现性 (Bacaër和Guernaoui, 2006; Bacaër和Ait Dads, 2011) 等于1，条件是边缘条件为系统 (13)

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

马尔萨斯参数为负 (或再现性 < 1)。如果 $A(t, x)$ 和 $B(t, x)$ 不依赖于 x ，我们可以很容易地看到这个定义与 (12) 一致。

5.3 申请

例如，请考虑第4节中的模型。无病状态的大鼠数量为 $S^* = K(r/m - 1)$ 。我们定义

- T_R : 与大鼠有关的生殖能力
- T_F : 与跳蚤相关的可重复性
- $J(t)$: 列向量 $(I(t), F(t))$ 。

通过关注受感染的大鼠和跳蚤的线性化系统，我们看到，由以下矩阵定义的微分方程的周期线性系统都具有等于1的优势Floquet乘数：

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

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

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

使用上一部分中的参数值，我们得到 $R_0 \simeq 1,3$ 和 $T_R = T_F \simeq 1,8$ （更准确地说 $T_R = T_F \simeq 1,78$ ）。

应当指出，在媒介传播的疾病中也进行了类似的计算（Bacaër, 2007年）。所谓的可复制性实际上是一种类型的可复制性（ T 被称为 R_0 和 R_0 被称为 r_0 ）。在周期性系统的特殊情况下 2×2 例如 (14) - (15)（Bacaër, 2007）已经表明 $(R_0)^2 = T_R = T_F$ ，就像在自治案例中一样（Roberts和Heesterbeek, 2003年）。

6. 慢速动态和SIR模型

在第4节中，注意到鼠疫死亡人数曲线对参数 c 的变化不敏感。解释很简单：芯片找到新主机所需的平均时间， $1/c = 1$ (7) - (10) 模型中最短的时间标度是一天或一个月的1/30。因此，我们可以期望方程 (9) 处于准平稳状态： $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$ 。我们用等式 (7)，(8) 和 (10) 代替 cF 。我们获得以下简化系统，其中不涉及 c ：

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

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

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

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

我们可以验证该系统的周期解确实与系统 (7) - (10) 的周期解非常接近，其中 $c = 30$ 每月，如果 $c = 60$ 每月甚至更接近（图未显示）。现在考虑方程式 (17)。由于精简系统中只有一种类型的强制性主机，因此可重现性 R_0 和 T 型的重现性一致并且等于时间平均值 $(1-\omega) \left[\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$ 。（Bacaër and Guernaoui, 2006, equation (31)）给出了一个包含平均值的公式（正确定义为 R_0 ）。数控我们得到 $R_0 \simeq 1.79$ 。我们无法从生物学上区分该值与使用Floquet理论在第5节中获得的值1.78。

请注意，(16) - (18) 是Kermack和McKendrick的SIR模型 (2) 的一种周期性版本，但具有人口统计学功能，并且在健康阶层恢复后可能会返回。由 (19) 给出的死亡人数遵循 $I(t)$ 延迟地 $1/a$ 一个星期。

7. 结论

即使我们已经在第3节中回答了引言中有关参数值和可再现性的两个问题，事实证明Kermack和McKendrick提出的模型确实不好。从生物学的角度来看。即使1906年的疫情仅持续了几个月，季节性影响也无法忽视。因此，我们在第4节中提出了一个新的周期模型。由于该模型包含两个不同的宿主，因此计算类型的可重复性而不是 R_0 因此，在第5节中，我们将类型的可复制性概念扩展到了季节性模型。最后，在第6节中，我们添加了一些注释，将具有两个宿主的模型类型的可重复性与具有单个宿主的简化模型的可重复性联系起来。

从我们的角度来看，由Kermack和McKendrick提出的1906年孟买鼠疫流行模型所造成的问题（今天这种疾病对公共卫生的关注程度有限）与该模型仅在教科书中用作最好的例子之一，以展示数学模型如何解释流行过程并适应数据。第一个问题是尺寸 N 处于危险中的人口。许多模型都非常重视估计可重复性，在简单模型中，可重复性与最终被感染的人群的最后部分密切相关。但是这些计算适用于哪些人口？是流行病开始的社区的人口，还是城市，地区或整个国家的人口？似乎 N 的不确定性比 N 的不确定性大得多 R_0 。两者都是预测疫情最终规模的必要条件。从某种意义上说， N 对于具有这种流行病的数量级更为重要。

第二个问题是，即使这是图2的最明显特征之一，Kermack和McKendrick模型也没有考虑到季节性。这一论点也可能被证明与某些有关该模型的当代研究有关。感冒

鼠疫耶尔森菌在14世纪的黑鼠疫中可能引起争议，近年来鼠疫的季节性受到了新的关注。印度20世纪初期的鼠疫流行季节及其对温度阈值的解释似乎与14至18世纪的欧洲数据相矛盾（Cohn, 2002和2010；Welford和Bossak, 2009）。将来，也许我们应该尝试使用数学模型来解释这些季节性差异。

致谢

蓬图瓦兹的Alfred Kastler高中的Yann Dartois提出了问题，而Mick Roberts在CMPD3会议上（2010年6月，波尔多）通过与Hans Metz的讨论，就该类型的可再现性发表了演讲，并由克劳斯·迪茨（Klaus Dietz）教授发送了一份副本（Dietz, 2009年）。

参考文献

- 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年
- 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 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