

# Kermack en McKendricks model voor pest in Bombay en de reproduceerbaarheid van een type met seizoensinvloeden

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

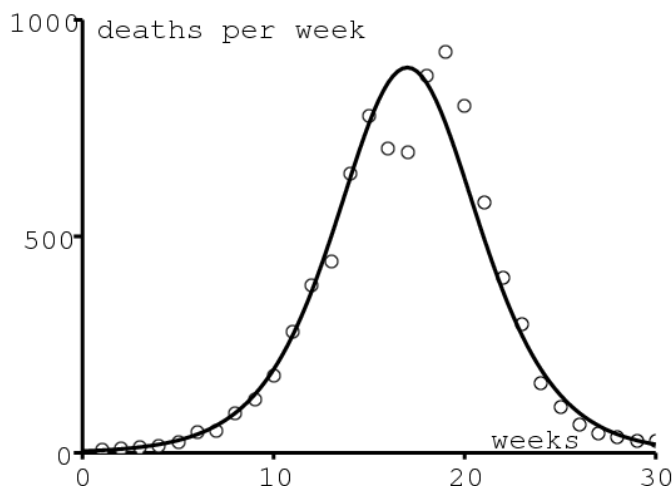
Cadi Ayyad University, Laboratory of Mathematics and Population Dynamics, Marrakech, Marokko

## Overzicht

De figuur die laat zien hoe het model van Kermack en McKendrick past bij de gegevens uit 1906 voor de pestepidemie in Bombay, is een van de meest gereproduceerde figuren in boeken over wiskundige modellering in de epidemiologie. In dit artikel laten we zien dat de aanname van constante parameters in dit model leidt tot onrealistische numerieke waarden voor deze parameters. Bovendien blijkt uit de destijds gepubliceerde rapporten dat epidemieën van de pest zich in Bombay met opmerkelijke seizoensinvloeden elk jaar voordeden van 1897 en in ieder geval tot 1911. De epidemie van 1906 is dus in werkelijkheid geen een goed voorbeeld van het stoppen van een epidemie omdat het aantal vatbare mensen onder een bepaalde drempel is gezakt, zoals voorgesteld door Kermack en McKendrick, maar een voorbeeld van een seizoensgebonden epidemie. We presenteren een seizoenmodel voor pest in Bombay en berekenen de netto reproductiviteiten geassocieerd met ratten en vlooiën. Daarbij wordt het idee van Roberts en Heesterbeek uitgebreid naar periodieke modellen.

## 1. Inleiding

De figuur die laat zien hoe het model van Kermack en McKendrick (1927; 1991) past bij de gegevens uit 1906 voor de pestepidemie in Bombay, is bekend bij modelbouwers van epidemiologie (Figuur 1). Het is gereproduceerd in boeken over wiskundige epidemiologie (Keeling en Rohani, 2008; Waltman, 1974), wiskundige biologie (Banks, 1994; Britton, 2003; Cavalli-Sforza en Feldman, 1981; Edelstein-Keshet, 2005; Hastings, 1997; Mangel, 2006; Murray, 2002; Olinick, 1978; Shigesada en Kawasaki, 1997), differentiaalvergelijkingen (Braun, 1993) en de geschiedenis van wiskundige modellering (Bacaer, 2011; Israel, 1996). De gegevens, waarvan Kermack en McKendrick (1927) de oorsprong niet specificeren, zijn afkomstig uit een onderzoeksrapport over de pest in India, gepubliceerd in 1907 (Advisory Committee, 1907b, p. 753).



Figuur 1. Wekelijks aantal doden door pest in Bombay tussen 17 december 1905 en 21 juli 1906 (Advisory Committee, 1907b, p. 753). De vergelijking van de curve is  $890 / \cosh^2(0,2t - 3,4)$  zoals in (Kermack en McKendrick, 1927).

Kermack en McKendrick haalden de belcurve van figuur 1 echter niet rechtstreeks uit hun oorspronkelijke model, een systeem van drie differentiaalvergelijkingen, omdat deze geen expliciete oplossing hadden. In plaats daarvan gebruikten ze een zekere benadering, waarvoor ze een expliciete oplossing kregen: het aantal sterfgevallen per tijdseenheid  $dz/dt$  was in de vorm

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

waar de drie parameters  $A$ ,  $B$  en  $\phi$  hangt op een gecompliceerde manier af van de parameters van het model. Het aanpassen van de gegeven gegevens  $A = 890$  per week,  $B = 0,2$  per week en  $\phi = 3,4$ . Kermack en McKendrick noemden ook verschillende aannames die hun model vereenvoudigden; hun model houdt bijvoorbeeld niet expliciet rekening met ratten en vlooiën die de pest doorgeven. Ze merkten op dat:

*" Geen van deze veronderstellingen is strikt vervuld en daarom kan de numerieke vergelijking slechts een zeer ruwe benadering zijn. Een goede fit is niet te verwachten, en er mogen geen conclusies worden getrokken over de werkelijke waarden van de verschillende constanten . "*

Ondanks dit voorbehoud is het wellicht de moeite waard om dit nader te bestuderen. Men kan zich in het bijzonder afvragen:

- Welke waarden van de parameters van het oorspronkelijke model komen overeen met de aanpassing van figuur 1?
- Wat is de reproduceerbaarheid  $R_0$  geassocieerd?

We ontvingen deze vragen van Yann Dartois, een wiskundeleraar die zijn studenten een simulatie wilde laten zien van het oorspronkelijke systeem van differentiaalvergelijkingen en hoe het in de gegevens past, zonder de ingewikkelde berekeningen die tot de benadering leiden te hoeven uitleggen. (1). Relatief recentelijk (Dietz, 2009) probeerde ook de parameters van het model te vinden en te berekenen  $R_0$ . Er zijn echter enkele fouten gemaakt in de berekeningen en er werd niets bijzonders opgemerkt.

In paragraaf 2 herinneren we ons aan de historische context en de formules verkregen door Kermack en McKendrick. In paragraaf 3 presenteren we de berekeningen waarmee we de waarden van de parameters uit de aanpassing kunnen vinden, we passen ze toe op het geval van de pest in Bombay en we leggen uit dat de verkregen waarden vrij onrealistisch zijn. We moeten daarom de aanname van constante waarden voor de parameters in twijfel trekken. Paragraaf 4 bespreekt de rol van seizoensinvloeden, die zeker verantwoordelijk is voor de achteruitgang van de epidemie in 1906, en stelt een periodiek model voor deze pestepidemie voor. Het model omvat vlooiën, ratten en mensen zoals in (Keeling en Gilligan, 2000; Keeling en Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009). Merk echter op dat (Monecke et al., 2009) beschouwt alleen epidemieën van één jaar zonder rekening te houden met seizoensinvloeden. Een van de modellen in (Keeling en Gilligan, 2000) was seizoensgebonden, maar keek naar de eeuwschaal, dus dat

*' De effecten van de seizoensschommelingen worden gemiddeld genomen. '*

Hoofdstuk 5 geeft eerst een definitie van de reproduceerbaarheid van een type voor periodieke modellen. Dit wordt toegepast op het model in de vorige sectie. Dit breidt het werk van Roberts en Heesterbeek aan modellen in een constante omgeving uit (Heesterbeek en Roberts, 2007; Roberts en Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007). Sectie 6 koppelt de reproduceerbaarheid van een type uit ons periodiek model aan de reproduceerbaarheid van een gereduceerd model. In het laatste deel worden enkele mogelijke wegen voor toekomstige werkzaamheden genoemd.

## 2. builenpest in Bombay en de formules verkregen door Kermack en McKendrick

De builenpest verscheen in Bombay, nu Mumbai, in augustus 1896 (Gatacre, 1897). Het werd endemisch en kwam de volgende jaren terug met een sterk seizoenskarakter, zoals we zullen zien in sectie 4. De pest verspreidde zich ook over India, wat tussen 1898 en 1918 meer dan tien miljoen doden veroorzaakte (Pollitzer, 1954, p.26). In januari 1905 richtten de staatssecretaris voor India, de Royal Society en het Lister Institute een adviescommissie op. De werkcommissie was gevestigd in Bombay. De commissie heeft tal van laboratoriumexperimenten en veldstudies uitgevoerd om alle aspecten van de ziekte te bestuderen. Als resultaat, maar liefst vierentachtig "Plague Study Reports in India", met honderden tabellen, diagrammen en kaarten, Journal of Hygiene. Dit tijdschrift is inmiddels gedigitaliseerd en is gratis beschikbaar op [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/326/). De meeste informatie in ons artikel komt uit deze rapporten.

De seizoenspestepidemie van 1906, die duurde van januari tot juli 1906, was de eerste epidemie die de commissie bestudeerde en ook de epidemie die de meeste aandacht kreeg. Maar in werkelijkheid was het van "matige ernst". De commissie kon de rol van ratten en hun vlooiën in de verspreiding van de pest definitief vaststellen. Opgemerkt kan worden dat de heer Kesava Pai, met wie McKendrick in 1911 een artikel zou schrijven, en de directeur van het Pasteur Institute of India in Kasauli, waar McKendrick tussen 1905 en 1920 zou werken, lid waren van de commissie.

In (Kermack en McKendrick, 1927) bestudeerden Kermack en McKendrick een wiskundig model met drie compartimenten:  $x(t)$  Gezonde mensen,  $y(t)$  mensen besmet met pest en  $z(t)$  dode of immuun mensen. De vergelijkingen waren

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

$k > 0$  is een soort contact rate en  $\ell > 0$  sterfte of genezingspercentage. De auteurs konden aantonen dat als de beginvoorwaarden er zijn  $x(0) = x_0, y(0) = y_0$  en  $z(0) = 0$ ,

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

een vergelijking die geen expliciete oplossing lijkt te hebben. Ze gingen ervan uit dat de dimensieloze uitdrukking  $kz(t)/\ell$  blijft relatief klein en gebruikte de benadering  $e^{-u} \simeq 1 - u + u^2/2$  krijgen

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

Deze Riccati-vergelijking heeft een expliciete oplossing  $z(t)$  dat geeft een aantal sterfgevallen per tijdseenheid gelijk aan (1), waar

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

Merk op met (1) dat  $A$  is het maximum van  $dz/dt$  (ongeveer 900 per week in figuur 1) en dat  $t^* = \phi/B$  is het moment waarop het maximum is bereikt (19 weken na de start in figuur 1). Er is dus eigenlijk maar één onbekende parameter in het aanpassingsproces, zeg  $B$ , en Kermack en McKendrick hebben waarschijnlijk verschillende waarden geprobeerd. Na een eerste schatting van  $B$  realiseerden ze zich waarschijnlijk dat hun aanpassing aan de hele curve kon worden verbeterd door de parameters enigszins te wijzigen:  $A = 890$  per week  $t^* = \phi/B = 17$  weken. Uiteindelijk kozen ze voor  $B = 0,2$  per week en dus  $\phi = 3,4$ . Het model heeft echter vier parameters:  $x_0, y_0, k$  en  $\ell$ . Hoe kan ik vier onbekende parameters afleiden uit slechts drie vergelijkingen?

## 3. Parameterwaarden

Met  $R = kx_0/\ell$ , men heeft

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

Dus  $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$  en

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

Maar de vergelijkingen voor  $A$  en  $B$  geef dat ook aan  $\ell = 2B/Q$  en

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

Met vergelijkingen (3) en (4) verkrijgen we

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

De enige positieve wortel van deze kwadratische vergelijking in  $R$  is

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

We hebben vier onbekenden maar drie vergelijkingen. Verschillende keuzes voor parameters  $(x_0, y_0, k, \ell)$  komen overeen met hetzelfde triplet  $(A, B, \phi)$ . We zouden kunnen besluiten om een van de parameters vast te stellen: de gemiddelde infectieuze periode van de pest  $1/\ell$ , de oorspronkelijke grootte  $x_0$  van de gezonde bevolking in Bombay in 1905 of het aanvankelijke aantal besmette mensen  $y_0$ . Het lijkt niet mogelijk om  $k$  a priori te repareren.

In eerste instantie zou je kunnen denken dat de keuze van de besmettelijke periode relatief eenvoudig is. Volgens (Advisory Committee, 1907b, p. 765), is de gemiddelde duur van de ziekte in dodelijke gevallen ongeveer 5,5 dagen. Er is echter ook een incubatietijd van gemiddeld ongeveer 3 dagen (Advisory Committee, 1907b, p. 765). Ten slotte mogen we niet vergeten dat model (2) een vereenvoudiging is van het infectieproces. Geïnfecteerde ratten infecteren hun vlooiën, die andere ratten en af en toe mensen infecteren. De pestepidemie bij mensen wordt volledig bepaald door de epizootie bij ratten, slechts een paar dagen te laat (Advisory Committee, 1907b, figuur III).

Stel je dan voor dat het systeem (2) een model is voor de pest bij ratten. In laboratoriumexperimenten stierven Bombay-ratten waaraan de pest effectief werd overgedragen, gemiddeld 9 dagen na hun eerste blootstelling aan geïnfecteerde vlooiën (Advisory Committee, 1906a, p. 445). Maar nogmaals, we mogen niet vergeten dat deze duur weinig te maken heeft met de "schijnbare besmettelijke periode", aangezien vlooiën alleen ratten achterlaten als ze al dood zijn. Volgens (Advisory Committee, 1908, p. 285), hebben experimenten aangetoond dat vlooiën gedurende het pestseizoen twee weken besmettelijk kunnen blijven, maar slechts één week buiten dat seizoen. Er zijn dus aanzienlijke seizoensvariaties, waarop we in paragraaf 4 zullen terugkomen. Bijgevolg, binnen het kader van een autonoom model zo eenvoudig als (2), de keuze van  $1/\ell$  is niet makkelijk.

Overweeg nu de oorspronkelijke maat  $x_0$  van de gezonde bevolking in Bombay in december 1905. In die tijd was de bevolking van Bombay bijna volledig geconcentreerd op "Bombay Island" en zijn 22 vierkante mijl. De volkstelling van februari 1906 had een bevolking van ongeveer een miljoen inwoners (Advisory Committee, 1907b, p. 726). We kiezen  $x_0 = 10^6$ . Vergelijking (4) laat dat zien  $R$  is oplossing van de kwadratische vergelijking

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

Numeriek krijgen we  $R \simeq 202$  en  $R \simeq 1,005$ . Maar (5) laat dat zien  $y_0 = AR(R-1)/(B \sinh(2\phi))$ . Dit geeft  $y_0 \simeq 446\,000$  en  $y_0 \simeq 0,06$ . beide oplossingen zijn absurd, de eerste omdat de epidemie van 1906 ongeveer 10.000 mensen heeft gedood, de tweede omdat  $y_0$  is een aantal mensen. Het is dus niet mogelijk om de hele populatie als populatie in gevaar te brengen.

Rest ons te controleren of we realistische waarden voor de parameters verkrijgen met een keuze uit  $y_0$ . Laten we bijvoorbeeld zeggen  $y_0 = 1$  aan het begin van de epidemische curve. In feite (Kermack en McKendrick, 1927) (zie figuur 1) specificeert niet welke gebeurtenis overeenkomt met het moment  $t = 0$ . Eenmaal gekozen  $y_0$  geeft vergelijking (6)  $R$ . We kunnen rekenen  $Q = (R-1)/\tanh(\phi)$  en  $\ell = 2B/Q$ . Tenslotte  $x_0$  wordt gegeven door (3) en  $k = R\ell/x_0$ . Met  $y_0 = 1$ , we verkrijgen  $\ell \simeq 4,32$  per week,  $x_0 \simeq 57\,368$  en  $k \simeq 0,0000823$  per week. Merk op dat de gemiddelde infectieuze periode zou zijn  $1/\ell \simeq 0,23$  week, dat wil zeggen 1,6 dagen. De risicopopulatie zou zijn  $N = x_0 + y_0 \simeq 57\,369$ . Reproduceerbaarheid zou zijn  $R_0 = kN/\ell \simeq 1,09$  en numeriek bijna gelijk aan  $R$ . Deze  $R_0$  lijkt vrij klein in vergelijking met typische waarden voor andere infectieziekten (Anderson en mei, 1991; Keeling en Rohani, 2008, p. 21), vooral omdat de pestepidemie niet wordt veroorzaakt door een trage toename van de bevolkingsdichtheid tot de drempel  $R_0 = 1$  maar vrijwel zeker bij aankomst per boot van besmette ratten. De derde pestpandemie begon in 1894 in Hong Kong. Echter, als de "schijnbare infectieuze periode"  $1/\ell$  (waarvan de interpretatie moeilijk is, zoals we hierboven zagen) is ook erg kort, de verdubbelingstijd  $\log(2)/(kx_0 - \ell)$  aan het begin van de epidemie kost het een redelijke waarde, ongeveer 13 dagen. Een groter probleem ontstaat wanneer we de bevolking als risico beschouwen  $N \simeq 57\,000$ . Met rapporten over de geografische verspreiding van pestgevallen bij mensen (Advisory Committee, 1907b, kaart I, p. 727 en p. 787-794), lijkt het erop dat alle dichtbevolkte gebieden van Bombay Island zijn getroffen door de epidemie. Er is geen duidelijke reden waarom slechts 57.000 mensen risico lopen als de totale bevolking rond de één miljoen is.

Je kunt je afvragen of het een iets andere keuze is dan  $y_0$  (verondersteld een geheel getal te zijn) kan leiden tot redelijkere parameterwaarden. Dit wordt weergegeven in tabel 1, waar we opnemen  $R_0$  liever dan  $k$ . De overeenkomstige epidemische curven (niet getoond) blijven allemaal dicht bij die van figuur 1, maar de benadering verslechtert naarmate  $y_0$  neemt toe.

Tabel 1. Gevoeligheid van de

parameters voor de keuze van

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

Tabel 1 lijkt te suggereren dat ons schattingsproces niet echt robuust is. Maar laten we dat onthouden  $R_0$  wordt verondersteld iets boven 1 te liggen, waarbij het model erg gevoelig is voor kleine veranderingen in parameterwaarden. In alle gevallen zijn de verschillende waarden van  $x_0$  en  $N = x_0 + y_0$  in tabel 1 zijn allemaal veel te klein om realistisch te zijn.

Tot dusver is er impliciet van uitgegaan dat alle infecties tot de dood leiden. Maar (Advisory Committee, 1907b, p. 762) vermeldt 11010 sterfgevallen onder 12245 infecties, dat is 90% van de sterfte. Omdat  $z(t)$  omvat zowel de doden als de genezen, de curve voor  $dz/dt$  (figuur 1) moet worden geschaald met een nieuw maximum  $A$  gelijk aan  $890/90\% \simeq 989$ , de instellingen  $B$  en  $\phi$  identiek blijven. Met  $y_0 = 1$  zijn de nieuwe parameters  $x_0 \simeq 69\,183$ ,  $1/\ell \simeq 1,5$  dagen en  $R_0 \simeq 1,08$ . Er is weinig verschil met het geval waar 100% sterfte is. de geschatte populatie blijft te klein.

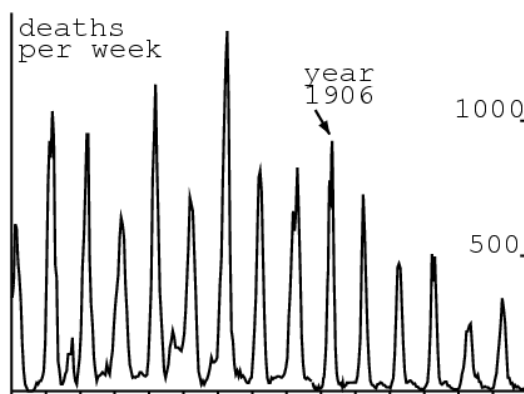
Samenvattend lijkt het erop dat aanpassing van de epidemische curve onder aanname van constante parameters leidt tot onrealistische parameterwaarden. Het is niet genoeg, zoals Kermack en McKendrick (1927, p. 715) schrijven, dat

*" De berekende curve, die impliceert dat de tarieven tijdens de epidemie niet varieerden, komt ruwweg overeen met de waargenomen cijfers. "*

## 4. Seizoensgebondenheid

De oplossing voor het probleem in de vorige sectie is eigenlijk heel eenvoudig. Model (2) moet worden opgegeven. De curve in figuur 1 kan worden verkregen met meer realistische parameterwaarden door seizoensinvloeden op te nemen. Ons doel is nu om een realistisch seizoensmodel van de pestepidemie te ontwikkelen en de bijbehorende reproduceerbaarheid te schatten. We zullen de twee belangrijkste gastheren, ratten en vlooiën, opnemen waarvoor de reproduceerbaarheid van een type,  $T$ , een betere maat is voor de inspanning die nodig is om de epidemie onder controle te houden. We gaan daarom ook in op de berekening van  $T$  voor seizoensmodellen, die mogelijk breder van belang zijn.

De pest verscheen in Bombay in augustus 1896, maar de eerste echte epidemie begon in het voorjaar van 1897. Het werd endemisch. Sterfgevallen als gevolg van de pest werden bijna elke maand geregistreerd tot ten minste 1911, met pieken in maart of april van elk jaar (figuur 2). Tussen december en juni werd stevast een hoge sterfte waargenomen, een lage sterfte tussen juli en november. De pest bleef tot 1923 veelvuldig in Bombay (Pollitzer, 1954, p. 28). Deze reguliere seizoensinvloeden verschillen sterk van de pestepidemieën in de 14e tot de 18e eeuw in Europa, die onregelmatig plaatsvonden en het onderwerp waren van eerdere modellen (Keeling en Gilligan, 2000; Keeling en Gilligan, 2000; Monecke et al., 2009).



Figuur 2. Wekelijks aantal doden door pest in Bombay tussen januari 1897 en december 1911. Gegevens zijn afkomstig van (Advisory Committee, 1907b, p. 753), (Advisory Committee, 1908, figuur I), en (Advisory Committee, 1912, p. 222–226).

((Advisory Committee, 1908; St John Brooks, 1917) bestudeerde de oorsprong van deze seizoensgebondenheid. Een vergelijking met meteorologische statistieken toonde aan dat de epidemie niet kon doorgaan als de gemiddelde temperatuur hoger was dan  $80^\circ\text{F}$  of  $26,7^\circ\text{C}$ . Een soortgelijke conclusie werd getrokken voor andere delen van India, waarbij vochtigheid een ondergeschikte rol speelde (St. John Brooks, 1917). Plaagbacillen zijn gevoelig voor temperatuur. Laboratoriumexperimenten hebben aangetoond dat het aandeel vlooiën in de maag waaruit een overvloedige vermenigvuldiging van pestbacillen optreedt, bij koud weer meerdere malen groter kan zijn dan bij warm weer (Advisory Committee, 1908, p. 283-285). Correlatief kunnen vlooiën bij koel weer veel langer besmettelijk blijven dan bij warm weer. Vergelijkbare resultaten werden verkregen met een koude kamer of een verwarmde kamer.

Een andere factor was de seizoensgebonden aanwezigheid van rattenvlooiën. Tussen januari en maart konden er meer worden gevangen met cavia's als appts dan in de andere maanden van het jaar (Advisory Committee, 1908, p. 296). Het gemiddelde aantal vlooiën dat werd

aangetroffen bij ratten die tussen februari en mei werden gevangen, was ook het hoogste (Advisory Committee, 1908, p. 297). Variaties in de overvloed aan vlooiën kunnen echter het gevolg zijn van vlooiën die dode pestratten achterlaten om een nieuwe gastheer te vinden.

De seizoensgebondenheid van de vruchtbaarheid van ratten, geschat op basis van het aantal jonge ratten en zwangere ratten onder gevangen ratten, leek minder belangrijk (Advisory Committee, 1907b, p. 748). Echter, de populaties van ratten fluctueerden zeker vanwege de sterfte als gevolg van de pest.

Met al deze elementen is het duidelijk dat de daling van de epidemie van 1906 in juni niet moet worden toegeschreven aan de daling van het aantal gezonde mensen onder een bepaalde drempel, zoals voorgesteld door het model van Kermack en McKendrick, maar simpelweg om een seizoensfactor die van invloed is op bacillen en vlooiën. Als alternatief model zouden we kunnen proberen om dezelfde vergelijkingen te behouden (2) maar met periodieke coëfficiënten. Maar op dit moment lijkt een iets complexer en realistischer model passend. We zullen de nu standaard notatie gebruiken ( $S, I, R$ ) in plaats van  $(x, y, z)$ .  $S(t)$  is het aantal gezonde ratten,  $I(t)$  het aantal geïnfecteerde ratten en  $R(t)$  het aantal geïmmuniseerde ratten.  $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$  is het totale aantal levende ratten. Meer specifiek zal alleen de zwarte rat worden overwogen, hoewel uit rapporten duidelijk blijkt dat de pestepidemie bij deze ratten altijd, met slechts een paar weken verschil, werd voorafgegaan door een vergelijkbare epizoötie bij bruine ratten.  $F(t)$  is het aantal vrijlevende besmette vlooiën, dat wil zeggen die nog niet op een rat of op een mens zijn gefixeerd.  $H(t)$  is het aantal geïnfecteerde mensen.  $D(t)$  is de incidentie van pestdoden bij mensen. Gezonde mensen en gezonde vlooiën worden niet in aanmerking genomen omdat ze waarschijnlijk in overmaat waren: er moet aan worden herinnerd dat er jaarlijks bij een bevolking van een miljoen mensen ongeveer 10.000 sterfgevallen als gevolg van de pest bij de mens vielen. Omdat builenpest voornamelijk een epizoötie is bij ratten, waarbij mensen slechts af en toe een rattenvlooiën zijn, wordt er rekening gehouden met het aantal gevoelige en immuunratten. We vatten het infectieproces als volgt samen:

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

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

$$\frac{dR}{dt} = \varepsilon' m' I - mR, \quad (9)$$

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

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

Tabel 2 geeft de betekenis van de parameters en hun numerieke waarden.

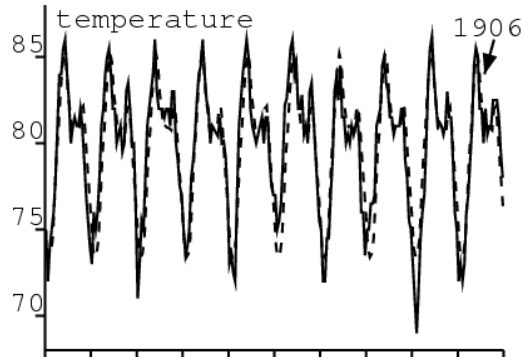
Tabel 2. Parameterwaarden.

$b(P)$	vruchtbaarheid van ratten $b(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{maand}$	(Leslie, 1945)
		$K = 50\,000$	aanpassing
$1/m$	levensverwachting van ratten	$m = 0,03/\text{maand}$	(Leslie, 1945)
$1/c$	tijd voor gratis vlooiën om een gastheer te vinden	$c = 30/\text{maand}$	Advisory Committee, 1907a, p. 475
$\omega$	aandeel vrije vlooiën dat een menselijke gastheer vindt	$\omega = 2\%$	aanpassing
$\pi(\theta)$	kans op overdracht van de vlo op ratten of mensen ( $\theta$ in ° F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$	Advisory Committee, 1908, p. 283
		$\pi_0 = 90\%$	aanpassing
$\theta(t)$	temperatuur (° F)	figuur 3	Advisory Committee, 1908, figuur I
$1/m'$	duur van de pest bij ratten	$m' = 3/\text{maand}$	Advisory Committee, 1906a, p. 445
$\varepsilon$	percentage ratten dat herstelt zonder immuniteit	$\varepsilon = 10\%$	Advisory Committee, 1908, p. 284
$\varepsilon'$	aandeel immuunherstellende ratten	$\varepsilon' = 10\%$	Advisory Committee, 1908, p. 284
$f$	gemiddeld aantal vlooiën per rat	$f = 4$	Advisory Committee, 1907b, p. 752
$\pi'$	kans op overdracht van rat naar vlo	$\pi' = \pi_0$	hypothese
$1/a$	duur van de pest bij mensen	$a = 4/\text{maand}$	Advisory Committee, 1906b, p. 526
$\sigma$	sterfte	$\sigma = 90\%$	Advisory Committee, 1907b, p. 762

Hier zijn enkele opmerkingen over het model en de parameters:

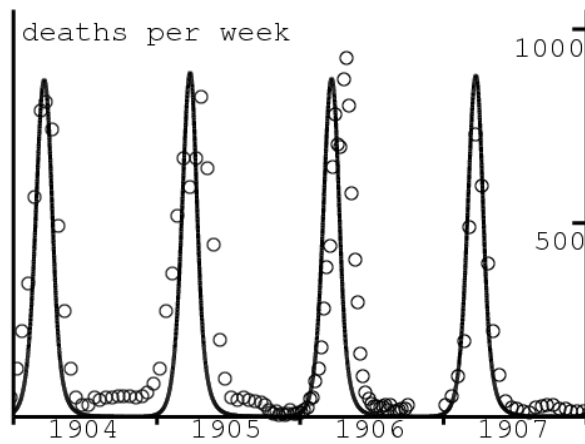
- De lezer merkt mogelijk de gelijkenis tussen dit model en intra-hostmodellen voor HIV-infectie, geïnfecteerde ratten die vlooiën vrijgeven wanneer ze sterven, omdat geïnfecteerde CD4-cellen HIV-virionen vrijgeven wanneer ze exploderen (Nowak en May, 2000).
- Het model is geschikt voor builenpest, veruit de meest voorkomende in India (Pollitzer, 1954, p. 28), maar natuurlijk niet voor longpest, de belangrijkste vorm van de epidemie in Harbin (Dietz, 2009). Longpest kan rechtstreeks tussen mensen worden overgedragen.

- Laboratoriumexperimenten hebben aangetoond dat directe overdracht van builenpest niet kan plaatsvinden zonder vlooiën (Advisory Committee, 1906a, p. 466).
- De gegevens in het klassieke artikel van PH Leslie (1945) hebben betrekking op de bruine rat (merk op dat  $\log(2)/m \simeq 23$  is de halfwaardetijd). Maar experimentele boerderijen van zwarte ratten, waarvan de populatie groeit  $e^{(r-m)t}$ , gaf vergelijkbare resultaten (Advisory Committee, 1911, p. 199). De parameter  $K$  in de uitdrukking van  $b(P)$ , die gerelateerd is aan de grootte van de ratpopulatie, is een gratis parameter die is gebruikt voor aanpassing aan de pestcurve bij mensen.
- We namen de gemiddelde tijd voor de vlooiën om een gastheer te vinden  $1/c \simeq 1$  dag, vanwege de volgende waarneming: " *in een gebouw in Bombay, waar een ernstige sterfte onder ratten was gevallen, bleek te zijn veroorzaakt door de pest, hadden we in grote aantallen rattenvlooiën op de benen genomen van mannen die enkele van de kamers in dit gebouw zelfs voor een korte tijd* (Advisory Committee, 1907a, p. 475). Nemen  $1/c \simeq 0,5$  dag maakt bijna geen verschil (zie ook rubriek 6 hieronder).
- De proportie  $\omega$  van gratis vlooiën die een menselijke gastheer vinden, hangt af van de sanitaire omstandigheden in Bombay (Advisory Committee, 1907b). Het werd gebruikt als een parameter om aan te passen en merkte op dat het aantal sterfgevallen als gevolg van de pest bijna evenredig is met  $\omega$ .
- De kans op overdracht  $\pi(\theta)$  modelleert de temperatuurafhankelijkheid van de ontwikkeling van bacillen in de maag van vlooiën. We kozen voor een soepele functie met een relatief duidelijke drempel bij  $80^\circ\text{F}$  zodat, zoals aangegeven (Advisory Committee, 1908, p. 283), vlooiën hebben ongeveer de helft meer kans om de pest door te geven bij warm weer dan bij koud weer. Maximale kans op overdracht  $\pi_0$  is een gratis parameter die is gebruikt om de pestcurve bij mensen aan te passen. (Gatacre, 1897, p. 11) vermeldt een kans op overdracht door een beet van minder dan 15%; merk echter op dat  $\pi(\theta)$  is de waarschijnlijkheid van wereldwijde transmissie, wat de meerdere beten van de vlo op zijn gastheerrat impliceert.
- Figuur 3 toont de gemiddelde temperatuur geregistreerd in Bombay van januari 1897 tot december 1906 met een tijdsstap van twee weken. Het ligt dicht bij een periodieke functie. Voor ons model maken we de vereenvoudigende aanname dat  $\theta(t)$  is een echte periodieke functie met een punt  $\tau = 1$  jaar en met waarden verkregen door het gemiddelde te nemen van de tien jaar aan gegevens in figuur 3. Merk op dat er geen duidelijke correlatie is tussen de afwijking van de maandelijksse temperatuur van het gemiddelde en de variaties in grootte van de pieken van de seizoensgebonden epidemieën in figuur 2.
- Proporties  $\varepsilon'$  en  $\varepsilon$  geïnfecteerde ratten die de pest met of zonder immuniteit overleven, zijn niet eenvoudig in te schatten omdat veel van de ratten die bij laboratoriumexperimenten werden gebruikt al waren geïmmuniseerd. Maar soortgelijke experimenten, uitgevoerd op niet-geïmmuniseerde cavia's met gunstige temperatuuromstandigheden, suggereren dat 10-20% zou kunnen overleven (Advisory Committee, 1908, p. 283–284). Om het eenvoudiger te maken, gingen we ervan uit dat  $\varepsilon = \varepsilon' = 10\%$ . Op deze manier heeft een geïnfecteerde rat die de pest overleeft een kans van 50% om geïmmuniseerd te worden.
- Het aantal vlooiën dat op zwarte ratten wordt aangetroffen, varieert per seizoen (Advisory Committee, 1907b, p. 752; zie ook (Otten, 1932) voor Java-gegevens). We hielden alleen het gemiddelde  $f \simeq 4$  vlooiën per rat.
- Aangezien de rat een warmbloedig dier was, werd aangenomen dat de kans op overdracht van rattenust op de vlo niet afhangt van de buitentemperatuur en gelijk is aan de maximale kans op overdracht van de vlo op de rat:  $\pi' = \pi_0$ .



Figuur 3. Gemiddelde temperatuur in  $^\circ\text{F}$  in Bombay tussen januari 1897 en december 1906 (Advisory Committee, 1908, figuur I) en het periodieke gemiddelde in stippellijnen.

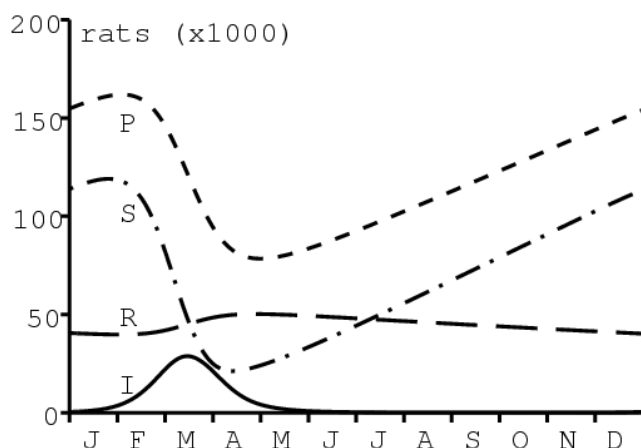
Samenvattend hebben we drie belangrijke gratis parameters behouden ( $K$ ,  $\omega$  en  $\pi_0$ ) om het aantal sterfgevallen als gevolg van de pest aan te passen. Deze parameters zijn met vallen en opstaan aangepast om een maximaal aantal sterfgevallen van minder dan 1000 per week te verkrijgen, om een epidemische piek in maart of april te hebben en om een seizoensgebonden epidemie te hebben die ongeveer 5 maanden duurt. We hebben uiteindelijk gekozen voor:  $K = 50\,000$ ,  $\omega = 2\%$  en  $\pi_0 = 90\%$ . De populatie zwarte ratten zonder de pest is dat dus  $S^* = K(r/m - 1) \simeq 620\,000$ , d.w.z. minder dan één zwarte rat per hoofd van de bevolking. Met onze keuze van parameterwaarden en met een geïnfecteerde rat die begin augustus 1896 werd geïntroduceerd, convergeert het model (7) - (10) naar een periodieke oplossing, die we vergelijken met de gegevens voor de jaren 1904-1907 in figuur 4.



Figuur 4. Wekelijks aantal pestdoden tussen januari 1904 en december 1907 en de component  $D(t)$  van de periodieke oplossing van het seizoensmodel.

De uitvoer van het model kan om de volgende redenen niet worden aangepast aan de hele tijdreeks in figuur 2. De eerste epidemische piek die door het model wordt geproduceerd na de introductie van een geïnfecteerde zaak, is vele malen groter dan de pieken van de volgende jaren, aangezien alle ratten in het begin gezond waren. Dit is niet wat we in figuur 2 waarnemen. We vinden mogelijke verklaringen in een rapport over de pest in Bombay (Gatacre, 1897), gepubliceerd in 1897, dat wil zeggen een jaar na het begin van de epidemie en enkele jaren voor de oprichting van het raadgevend comité en het werkcomité. Het rapport legt in detail uit hoe moeilijk het is om tot betrouwbare schattingen van de peststerfte in het eerste jaar van de epidemie te komen: enkele maanden, geschat werd dat het aantal sterfgevallen als gevolg van de pest (Figuur 2) minder dan een derde van de oversterfte bedroeg, berekend door de gemiddelde sterfte van voorgaande jaren af te trekken van de totale sterfte tijdens de epidemie (Gatacre, 1897, p 2). Integendeel, het rapport dat tien jaar later in 1907 werd gepubliceerd, heeft veel vertrouwen in de peststatistiek omdat de identificatie van pestgevallen routine was geworden (Advisory Committee, 1907b, p. 728-734). De omvang van de eerste epidemiepieken in figuur 2 is dus twijfelachtig. Een andere belangrijke factor is de afname van de bevolking van 850.000 tot 437.000 tussen december 1896 en februari 1897; mensen waren uit Bombay gevlucht om aan de pest te ontsnappen (Gatacre, 1897, p. 251). Deze migratie, dan beschouwd als "waarschijnlijk uniek in de geschiedenis van de wereld" verminderde zeker de omvang van de eerste epidemische piek. Enkele maanden na de eerste piek keerde de bevolking terug naar het normale niveau (Gatacre, 1897, plan 3). Ten slotte kunnen de kleinere epidemiepieken na 1907 (figuur 2) te wijten zijn aan de effectieve interventies die de commissie voorstelt nadat ze de epidemiologie van de pest zorgvuldig heeft begrepen. Dit alles heeft de neiging te rechtvaardigen waarom figuur 4 zich alleen richt op de periode 1904-1907.

Figuur 5 toont de periodieke oscillaties van de ratpopulatie. Merk op dat, in vergelijking met de ziektevrije situatie, de pest de totale populatie ratten ongeveer met 5 verdeelde. De vatbare ratpopulatie is ook erg klein tijdens het pestseizoen van februari tot april, maar begint eind april toe te nemen wanneer hogere temperaturen de transmissie verminderen. Deze stijging houdt aan tot januari. Het aantal gezonde ratten en de temperaturomstandigheden zijn dan gunstig voor een nieuwe epidemie. Het minimumaantal geïnfecteerde ratten gedurende een seizoen is 26, wat veel te klein is om in figuur 5 te worden gezien, maar waarschijnlijk voldoende om uitsterven te voorkomen als rekening wordt gehouden met stochasticiteit. Het aandeel geïmmuniseerde ratten  $R/P$  varieert tussen 25% in februari aan het begin van de seizoensgebonden epizoötie en 65% in mei aan het einde van de epizoötie. Deze veranderingen in immuniteit werden ook gezien in laboratoriumexperimenten (Advisory Committee, 1908, p. 292). Ten slotte kunnen we opmerken dat, in tegenstelling tot het model van (Monecke et al., 2009), waar vloeien alleen naar mensen zouden zoeken na de drastische vermindering van de populatie van ratten (zie in het bijzonder (Monecke et al., 2009, Figuur 3), de epidemie in Figuur 4 en de epizoötie in Figuur 5 overlappen elkaar grotendeels, de eerste slechts een paar weken achter de laatste. Dit wordt bevestigd door de gegevens over het aantal geïnfecteerde zwarte ratten (levend of dood) onderzocht in Bombay in 1905-1906 (Advisory Committee, 1907b, figuur III).



Figuur 5. Rattenpopulatie: gezond ( $S$ ), besmet ( $I$ ), immuun ( $R$ ) en totaal ( $P$ ).

Natuurlijk, zoals in het klassieke SIR-model met periodieke demografie, heeft het model (7) - (10) ook subharmonische oplossingen en misschien ook chaotische oplossingen voor verschillende parameterwaarden. Er is geen poging gedaan om een vertakkingsdiagram te tekenen. Deze potentiële complexiteit kan gedeeltelijk verklaren waarom de seizoensgebonden epidemiepieken in figuur 2 niet allemaal even groot zijn. Het idee hier was alleen om te laten zien dat een seizoensmodel de gegevens zou kunnen matchen met realistische parameterwaarden, in tegenstelling tot (Kermack en McKendrick, 1927).

## 5. De reproduceerbaarheid van een type met seizoensinvloeden

Laten we ons nu richten op de tweede vraag in de inleiding: wat is de reproduceerbaarheid van de pest in Bombay? We zullen het periodieke model van de vorige sectie gebruiken, dat ratten en vlooiën omvat. Zoals Roberts en Heesterbeek hebben opgemerkt voor infectieziekten met meer dan één gastdier (Heesterbeek en Roberts, 2007; Roberts en Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007), is het beter om te berekenen wat ze reproduceerbaarheid noemen voor elk ander hosttype. Laten we eerst enkele algemeenheden in herinnering brengen met betrekking tot de reproduceerbaarheid van een type in een constante omgeving voordat we het begrip uitbreiden naar periodieke modellen.

### 5.1 Constante omgeving

Overweeg een lineair autonoom model met  $n$  geïnfecteerde staten  $dJ/dt = (A - B)J(t)$ , met

- $J(t) = (J_1(t), \dots, J_n(t))^T$ ,
- $A$  is een transmissiematrix waarvan de elementen allemaal  $\geq 0$  zijn,
- $B$  is een overgangsmatrix die een inverteerbare M-matrix is (Berman en Plemmons, 1994; van den Driessche en Watmough, 2002).

Merk op dat (Diekmann et al., 2010)  $-B$  de transitie matrix noemt. We noemen dit het model  $(A, B)$ . Bedenk dat voor een matrix  $B$  met niet-diagonale elementen die  $\leq 0$  zijn, de volgende vier voorwaarden equivalent zijn:

- $B$  (of de getransponeerde matrix  $B^T$ ) is een inverteerbare M-matrix;
- alle eigenwaarden van  $B$  hebben een reëel deel  $> 0$
- $\exists d_1 > 0, \dots, d_n > 0$  met  $d_j B_{j,j} > \sum_{i \neq j} d_i |B_{i,j}| \forall j$
- $B$  is omkeerbaar en  $B^{-1}$  is een positieve matrix (Berman en Plemmons, 1994, pp. 134-137).

Reproduceerbaarheid is  $R_0 = \rho(K)$ , de spectrale straal van de positieve matrix  $K = AB^{-1}$ . Zie (Diekmann en Heesterbeek, 2000, p. 105) of (van den Driessche en Watmough, 2002).

Stel nu dat de controle wordt uitgevoerd op een niet-lege subset  $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, n\}$  van alle geïnfecteerde staten. Net als in (Roberts en Heesterbeek, 2003) definiëren we

- $P$ : de projectiematrix op deze subset, met  $P_{i,j} = 0$  als  $i \neq j$ ,  $P_{i,j} = 0$  als  $i = j \notin \mathcal{E}$ , en  $P_{i,i} = 1$  als  $i \in \mathcal{E}$
- $\mathcal{I}$ : de identiteitsmatrix van maat  $n$
- $\hat{A} = PA$  en  $A^* = (\mathcal{I} - P)A$ .

Met andere woorden, de rijen van de matrix  $\hat{A}$  wiens nummer is binnen  $\mathcal{E}$  zijn dezelfde als die in matrix  $A$ , terwijl de andere lijnen nul zijn. Dus  $A = \hat{A} + A^*$ . Omdat  $A^*$  is een positieve matrix, merk op dat  $\hat{B} = B - A^*$  heeft niet-diagonale elementen die  $\leq 0$  zijn. Voor de definitie van het type reproduceerbaarheid geassocieerd met  $\mathcal{E}$ ,  $T$ , zullen we aannemen dat  $\hat{B}$  is ook een omkeerbare M-matrix. Omdat  $B - (\mathcal{I} - P)A = (I - (\mathcal{I} - P)AB^{-1})B$ , deze aanname is gelijk aan  $\rho((\mathcal{I} - P)K) < 1$ , zoals in (Roberts en Heesterbeek, 2003). Omdat  $A - B = \hat{A} - \hat{B}$ , het is alsof je een lineair model hebt  $dJ/dt = (\hat{A} - \hat{B})J(t)$  met een transmissiematrix  $\hat{A}$  en een overgangsmatrix  $\hat{B}$ . Zie ook de discussie in (van den Driessche en Watmough, 2002). We komen tot de definitie:

*voor het model  $(A, B)$ , de reproduceerbaarheid van een type geassocieerd met  $\mathcal{E}$  is de reproduceerbaarheid van het model  $(\hat{A}, \hat{B})$ .*

Laten we nagaan of deze definitie samenvalt met die van Roberts en Heesterbeek (Roberts en Heesterbeek, 2003; Roberts, 2007; Heesterbeek en Roberts, 2007):

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

Het is inderdaad dezelfde formule als (Roberts en Heesterbeek, 2003, vergelijking (A3)), die op een iets andere manier werd verkregen. Laten we erop staan dat de berekening (11) nieuw lijkt.

Voor discrete-tijdmodellen van het formulier  $J(t+1) = (A+B)J(t)$  met positieve matrices  $A$  en  $B$  met  $\rho(B) < 1$  (zie bijvoorbeeld (Bacaër, 2009)), we hebben  $R_0 = \rho(K)$  met  $K = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$ . Een vergelijkbare berekening laat dat nogmaals zien

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

### 5.2 Periodieke omgeving

Laten we nu eens kijken naar een periodiek lineair systeem van periode  $\tau$

$$\frac{dJ}{dt} = (A(t) - B(t))J(t),$$

wat het model wordt genoemd  $(A(t), B(t))$ .

- $A(t)$  is een positieve continue transmissiematrix



- $B(t)$  is een continue overgangsmatrix met niet-diagonale elementen  $\leq 0$ .

Verder wordt aangenomen dat de dominante Floquet-multiplier  $\rho(X(\tau))$  van het systeem  $dX/dt = -B(t)X(t)$  met  $X(0) = \mathcal{I}$  is strikt minder dan 1.

Merk op dat als  $B(t)$  constant en gelijk aan  $B$ , dan  $\rho(X(\tau)) = \rho(\exp(-\tau B)) < 1$  al dan niet als alle eigenwaarden van  $B$  een reëel deel  $> 0$  hebben, met andere woorden, als  $B$  een inverteerbare M-matrix is.

Laten we teruggaan naar de periodieke zaak. Beschouw, zoals hierboven, een subset  $\mathcal{E}$  van  $\{1, \dots, n\}$  en de projectiematrix  $P$  die ermee correspondeert. We definiëren

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

Dus  $A(t) = \hat{A}(t) + A^*(t)$  en  $A(t) - B(t) = \hat{A}(t) - \hat{B}(t)$ . Merk opnieuw op dat de matrix  $\hat{B}(t)$  heeft niet-diagonale elementen  $\leq 0$ . Stel dat de dominante Floquet-multiplier is  $\rho(\hat{X}(\tau))$  van het systeem  $d\hat{X}/dt = -\hat{B}(t)\hat{X}(t)$  met  $\hat{X}(0) = \mathcal{I}$  is strikt kleiner dan 1. Hier is de definitie:

*de reproduceerbaarheid van een type geassocieerd met  $\mathcal{E}$  in het model  $(A(t), B(t))$  is de reproduceerbaarheid van het model  $(\hat{A}(t), \hat{B}(t))$ .*

Bedenk dat de definitie van reproduceerbaarheid voor periodieke modellen werd voorgesteld in (Bacaër en Guernaoui, 2006) en dat voor het specifieke geval van modellen die systemen van differentiaalvergelijkingen zijn, de Floquet-theorie kan worden gebruikt om te berekenen  $R_0$  (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Wang en Zhao, 2008). Inderdaad, als  $R_0 > 0$  (de zaak  $R_0 = 0$  komt niet voor bij een echte ziekte),  $R_0$  wordt gekenmerkt als het enige positieve getal, zoals het periodieke lineaire systeem  $dJ/dt = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$  heeft een dominante Floquet-multiplier gelijk aan 1. Meer in het algemeen  $R_0$  is de spectrale straal van een integrale operator op een ruimte van periodieke functies (Bacaër en Guernaoui, 2006) en wordt geïnterpreteerd als de asymptotische groeisnelheid per generatie (Bacaër en Ait Dads, 2011). Dus de reproduceerbaarheid van een type  $T$  is het enige positieve getal dat

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

heeft een dominante Floquet-vermenigvuldiger gelijk aan 1. Dit getal  $T$  heeft dezelfde drempelwaarde-eigenschappen als  $R_0$ : bijvoorbeeld gebruiken (Wang en Zhao, 2008, Stelling 2.2), we hebben  $T > 1$  als en alleen als het systeem  $dJ/dt = (\hat{A}(t) - \hat{B}(t))J(t)$  heeft een Malthusiaanse groeisnelheid  $> 0$ . Maar dit is gelijk aan de Malthusiaanse parameter van het systeem  $dJ/dt = (A(t) - B(t))J(t)$ . De ziektevrije toestand is dus instabiel als en alleen als  $T > 1$ .

In feite, zoals opgemerkt (Thieme, 2009), een formule van het formulier  $R_0 = \rho(\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1})$  blijft waar in het specifieke geval van periodieke differentiaalvergelijkingen, met  $(\mathcal{A}u)(t) = A(t)u(t)$  en  $(\mathcal{B}u)(t) = \frac{du}{dt} + B(t)u(t)$  voor elke periodieke functie van periode  $\tau$ ,  $u(t)$ . Coëfficiënten buiten diagonaal  $\leq 0$  van  $B(t)$  en de conditie  $\rho(X(\tau)) < 1$  verzekeren dat  $\mathcal{B}$  is inverteerbaar en het omgekeerde is een positieve operator (bijvoorbeeld  $(\mathcal{B}^{-1}u)(t) = \int_0^\infty \exp(-\int_{t-x}^t B(y) dy) u(t-x) dx$  als  $B(t)$  is een scalaire functie). Dus een formule voor  $T$  vergelijkbaar met (11) blijft waar, behalve dat het niet praktisch lijkt te zijn.

Voor periodieke modellen van periode  $\tau$  in discrete tijd

$$J(t+1) = (A(t) + B(t))J(t)$$

met positieve matrices  $A(t)$  en  $B(t)$  en  $\rho(B(\tau-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$  zoals in (Bacaër, 2009), wordt de reproduceerbaarheid van een type nog steeds gegeven door de reproduceerbaarheid van het equivalente model  $J(t+1) = (\hat{A}(t) + \hat{B}(t))J(t)$ , met  $\hat{A}(t) = PA(t)$ ,  $\hat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$ , en voorzigt dat  $\rho(\hat{B}(\tau-1) \cdots \hat{B}(1)\hat{B}(0)) < 1$ .

Ten slotte, voor periodieke modellen gestructureerd door tijd  $x$  verstreken sinds infectie, die de vorm hebben

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

de reproduceerbaarheid van een type kan worden gedefinieerd als het positieve reële getal  $T$  zodat het systeem (13) met de toestand aan de rand

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

heeft een null Malthusiaanse parameter (Thieme, 1984), of equivalent, een reproduceerbaarheid (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër en Ait Dads, 2011) gelijk aan 1, op voorwaarde dat het systeem (13) met de conditie aan de rand

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

heeft een negatieve Malthusiaanse parameter (of een reproduceerbaarheid  $< 1$ ). We kunnen gemakkelijk zien dat deze definitie samenvalt met (12) als  $A(t, x)$  en  $B(t, x)$  zijn niet afhankelijk van  $x$ .

### 5.3 Toepassing

Neem als voorbeeld het model in paragraaf 4. Het aantal ratten in de ziektevrije toestand is  $S^* = K(r/m - 1)$ . We definiëren

- $T_R$  : reproductieve prestaties geassocieerd met ratten
- $T_F$  : de reproduceerbaarheid geassocieerd met vlooiën
- $J(t)$  : de kolomvector  $(I(t), F(t))$ .

Door ons te concentreren op het gelineariseerde systeem voor geïnfecteerde ratten en vlooiën, zien we dat de periodieke lineaire systemen van differentiaalvergelijkingen, gedefinieerd door de volgende matrices, allemaal een dominante Floquet-multiplier hebben die gelijk is aan 1:

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

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

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

Met de waarden van de parameters in de vorige sectie krijgen we  $R_0 \simeq 1,3$  en  $T_R = T_F \simeq 1,8$  (preciezer  $T_R = T_F \simeq 1,78$ ).

Opgemerkt moet worden dat een soortgelijke berekening is gemaakt voor door vectoren overgedragen ziekten in (Bacaër, 2007). Wat reproduceerbaarheid werd genoemd, was eigenlijk de reproduceerbaarheid van een type  $T$  heette  $R_0$  en  $R_0$  heette  $r_0$ . In het specifieke geval van periodieke  $2 \times 2$ -systemen zoals (14) - (15), (Bacaër, 2007) heeft al aangetoond dat  $(R_0)^2 = T_R = T_F$ , zoals in het autonome geval (Roberts en Heesterbeek, 2003).

## 6. Langzaam snelle dynamiek en het SIR-model

In paragraaf 4 werd opgemerkt dat de curve voor het aantal sterfgevallen als gevolg van de pest niet gevoelig was voor de verandering in parameter  $c$ . De verklaring is simpel: de gemiddelde tijd die vlooiën nodig hebben om een nieuwe gastheer te vinden,  $1/c = 1$  dag of  $1/30$  van een maand, is de kortste tijdschaal in model (7) - (10). Bijgevolg kunnen we verwachten dat vergelijking (9) zich in de quasi-stationaire toestand bevindt:  $cF \simeq f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')m'I$ . We vervangen  $cF$  in vergelijkingen (7), (8) en (10). We verkrijgen het volgende gereduceerde systeem, waarbij geen sprake is van  $c$ :

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

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

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

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

We kunnen verifiëren dat de periodieke oplossing van dit systeem inderdaad erg dicht bij die van systeem (7) - (10) ligt met  $c = 30$  per maand en zelfs dichterbij als  $c = 60$  per maand (figuur niet getoond). Overweeg nu vergelijking (17). Aangezien er slechts één type verplichte host is in het gereduceerde systeem, reproduceerbaarheid  $R_0$  en de reproduceerbaarheid van een type  $T$  valt samen en is gelijk aan het tijdgemiddelde  $(1-\omega) [\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt] f\pi'(1-\varepsilon-\varepsilon')$ . (Bacaër en Guernaoui, 2006, vergelijking (31)) gaf een dergelijke formule met het gemiddelde (met een correcte definitie van  $R_0$ ). Numeriek krijgen we  $T \approx 1,79$ . We kunnen deze waarde niet biologisch onderscheiden van de waarde  $1,78$  verkregen in sectie 5 met Floquet's theorie.

Merk op dat (16) - (18) een soort periodieke versie is van het SIR-model (2) van Kermack en McKendrick, maar met demografie en een mogelijk rendement na herstel in de gezonde klasse. Het aantal sterfgevallen gegeven door (19) volgt de variaties van  $I(t)$  met vertraging  $1/a$  van een week.

## 7. Conclusie

Zelfs als we al in paragraaf 3 de twee vragen van de inleiding met betrekking tot de waarden van de parameters en de reproduceerbaarheid beantwoordden, bleek het door Kermack en McKendrick voorgestelde model echt niet goed te zijn. vanuit biologisch oogpunt. Zelfs als de epidemie van 1906 maar een paar maanden duurde, kan de invloed van seizoensinvloeden niet over het hoofd worden gezien. Daarom stelden we in paragraaf 4 een nieuw periodiek model voor. Aangezien het model twee verschillende hosts bevatte, werd de reproduceerbaarheid van een type berekend in plaats van  $R_0$  in paragraaf 5. We hebben het begrip reproduceerbaarheid van een type dus uitgebreid naar seizoensmodellen. Ten slotte hebben we in sectie 6 enkele opmerkingen toegevoegd over de reproduceerbaarheid van een type voor het model met twee hosts en de reproduceerbaarheid van een verkleind model met een enkele host.

Vanuit ons oogpunt zouden de problemen die Kermack en McKendricks model voor de pestepidemie in Bombay in 1906, een ziekte van tegenwoordig met een beperkt belang voor de volksgezondheid, met zich meebrengen, er niet toe doen als dit model werd alleen in leerboeken gebruikt als een van de beste voorbeelden om te laten zien hoe een wiskundig model het epidemische proces kan verklaren en zich kan aanpassen aan de gegevens. Het eerste probleem was de omvang van de risicopopulatie. Veel modellen besteden veel aandacht aan het schatten van reproduceerbaarheid, wat in eenvoudige modellen nauw verband houdt met de laatste fractie van de bevolking die uiteindelijk geïnfecteerd raakt. Maar voor welke populatie gelden deze berekeningen? Is het de bevolking van de buurt waar de epidemie begint, de bevolking van de stad, de regio of het hele land? Het lijkt erop dat er veel meer onzekerheid over bestaat  $N$  alleen aan  $R_0$ . Beide zijn nodig om de uiteindelijke omvang van de epidemie te voorspellen; en in zekere zin is  $N$  zelfs nog belangrijker omdat het de orde van grootte van de epidemie heeft.

Het tweede probleem was dat het Kermack- en McKendrick-model geen rekening hield met seizoensinvloeden, ook al is dit een van de meest voor de hand liggende kenmerken van figuur 2. Deze opmerking kan ook relevant blijken te zijn voor bepaalde hedendaagse studies over de influenza.

De seizoensgebondenheid van pestepidemieën heeft de afgelopen jaren opnieuw aandacht gekregen na controverse over de mogelijke implicatie van de bacil *Yersinia pestis* tijdens de 14e-eeuwse zwarte pest. De seizoensgebondenheid van de pestepidemieën van de vroege 20e eeuw in India en de interpretatie ervan in termen van temperatuurdrempel leken in tegenspraak met de Europese gegevens van de 14e tot de 18e eeuw (Cohn, 2002 en 2010; Welford en Bossak, 2009). Misschien moeten we in de toekomst proberen deze verschillen in seizoensinvloeden te verklaren met behulp van wiskundige modellen.

## Bedankt

Dit artikel werd gestimuleerd door vragen van Yann Dartois, van de Alfred Kastler middelbare school in Pontoise, door de presentatie van Mick Roberts over de reproduceerbaarheid van een type op de CMPD3-conferentie (Bordeaux, juni 2010), door een discussie met Hans Metz, en door professor Klaus Dietz, die een kopie stuurde van (Dietz, 2009).

## Bibliografische referenties

- 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 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%20MONO%2022%20\(chp1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO%20MONO%2022%20(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