



**ANTON DE KOM UNIVERSITEIT VAN SURINAME**  
INSTITUTE FOR GRADUATE STUDIES AND RESEARCH

Een wiskundige analyse van de detectie van de dengue epidemie  
aan de hand van historische gegevens

Master thesis ter afronding van de opleiding wiskunde

18 januari 2014  
Paramaribo, Suriname

Door: Joan Ch. H. Kerster

Begeleider: Dr. ir. Rabin Neslo

## Voorwoord

Deze thesis is een onderdeel van de Master Wiskunde van de Anton de Kom Universiteit van Suriname. In deze thesis doe ik een onderzoek met historische data, om na te gaan of men met wiskundige modellen een epidemie kan vaststellen.

Ik heb ter afronding van mijn studie niet gekozen voor literatuuronderzoek maar voor een mathematische toepassing om zodoende een bijdrage te kunnen leveren aan de wetenschap in Suriname.

Toen ik van mijn begeleider de opdracht kreeg om een onderzoek te doen naar infectieziekten trok dit onderwerp mij bijzonder aan. In samenspraak met de afdeling epidemiologie van het Bureau Openbare Gezondheidsdienst (B.O.G.) en mijn begeleider is dit onderzoek tot stand gekomen.

Ik wil graag een ieder die mij heeft bijgestaan bij het tot stand komen van dit werkstuk heel hartelijk bedanken. In het bijzonder wil ik drs. Wim Bakker en dr. Jubitana van het B.O.G., de cursusleider voor de Master Wiskunde, dr. Shanti Venetiaan en mijn begeleider, dr. ir. Rabin Neslo, bedanken voor hun ondersteuning.

## Samenvatting

### *Achtergrond*

Een infectieziekte is een ziekte die optreedt als gevolg van pathogene micro-organismen, zoals bacteriën, virussen, parasieten en schimmels. Een infectieziekte kan direct of indirect worden verspreid door zowel mensen als dieren. Een veel voorkomende infectieziekte in Suriname is dengue, ook wel knokkelkoorts genoemd, die veroorzaakt wordt door het denguevirus. Dit virus wordt van mens tot mens overgebracht door een besmette dengue muskiet. Van het denguevirus zijn er 4 verschillende typen die allen worden overgebracht door o.a. de Aëdes aegypti. Na een infectie met één van de vier typen is men levenslang immuun tegen die type, maar niet tegen andere varianten. Een infectie met een van de andere typen kan ernstiger verlopen.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de klassieke dengue en de ernstige dengue.

De klassieke dengue gaat gepaard met koorts, lichaamsspijnen en wordt vaak gezien als griep. Deze duurt na de incubatie periode (6 tot 7 dagen) maar heel kort. Bij de ernstige, hemorragische dengue treedt er een hoge koorts (dengue haemorrhagic fever(DHF)) op met bloedingsneigingen en kan leiden tot het “dengue shocksyndroom” (DSS). De hemorragische dengue treedt waarschijnlijk op bij een tweede infectie die veroorzaakt is door een ander type virus. In Suriname komt de dengue muskiet vooral in en rondom Paramaribo voor.

In tegenstelling tot andere muskieten steekt de Aëdes aegypti overdag. Haar piek periode is vroeg in de ochtend en in de late middag vóór schemering. In elke voedingsperiode steekt ze meerdere mensen. De muskiet besmet zichzelf door een dengue patiënt met koorts te steken. Nadat ze besmet is, duurt het nog 1 à 2 weken voordat het virus zich in de muskiet ontwikkelt. Een geïnfecteerde muskiet is voor de rest van haar leven geschikt om het virus over te brengen. De dengue muskiet leeft 3 maanden. De eitjes komen alleen in water tot ontwikkeling. Eitjes die op de rand van een container zijn gelegd kunnen jaren in een slaaptoestand verkeren totdat ze in contact komen met water.

### *Onderzoeksvraag*

In Suriname worden de ziekenhuizen vrijwel dagelijks geconfronteerd met patiënten die mogelijk besmet zijn met het dengue virus. Het Bureau voor Openbare Gezondheidszorg (B.O.G.) heeft met de ziekenhuizen een afspraak dat de gegevens van deze patiënten per dag worden doorgegeven. Uit deze gegevens kunnen de dengue gevallen per tijdseenheid worden bekeken. Ook de eventuele veranderingen die per tijdseenheid kunnen optreden zullen onder de loep

worden genomen. Met dit onderzoek zal worden nagegaan in hoeverre een dengue epidemie kan worden vastgesteld. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de historische gegevens.

De onderzoeksvraag is: het kunnen detecteren van een dengue epidemie aan de hand van historische gegevens.

### *Doel*

Dit onderzoek moet er voor zorgen dat het B.O.G en de beleidmakers kunnen voorspellen wanneer er toenemende dengue gevallen worden verwacht en welke optimale strategie toe te passen bij opkomende dengue gevallen met als doel maatregelen te treffen om het aantal infecties te minimaliseren. Een epidemie kan hierdoor voorkomen worden. Verder is het ook belangrijk te weten hoe men omgaat met de huidige dengue gevallen.

### *Aanpak van het onderzoek*

Alvorens de onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de beschikbare data eerst toegepast op het SIR model omdat de componenten  $S$  (Susceptibles),  $I$  (Infected) en  $R$  (Removed) uit de gegevens van het B.O.G. vastgesteld kunnen worden. Deze data wordt ook in een tijdreeks uitgezet die in zijn componenten wordt onderverdeeld. Met deze twee mathematische modellen wordt een mogelijke dengue epidemie vastgesteld.

### *Gegevensverzameling*

De data omtrent de voorkomens van dengue zijn bij het Bureau Openbare Gezondheidszorg (B.O.G.) opgevraagd en hebben betrekking op de dengue gevallen die zich bij de ziekenhuizen hebben aangemeld. Van deze patiënten is ook de datum van de ziekte bekend. De data hebben betrekking op de periode 2002 tot en met 2012. Ook de gegevens over de verdeling van de Surinaamse populatie en de bevolkingsgroei zijn opgevraagd bij het Algemeen Statistiek Bureau (A.B.S.) en het Centraal Bureau voor Burgerzaken (CBB).

### *Resultaten*

Uit de resultaten is gebleken dat alleen in de epidemie jaren het reproductiegetal  $> 1$  en bij de simulatie met het SIR model (II) is er zichtbaar een verandering in de grafieken in de epidemie jaren opgetreden terwijl de Runge – Kutta methode van de vierde orde die gebruikt wordt bij de simulatie niet stabiel en consistent blijkt te zijn. In de simulatie met het SIR model(II) voor de volledige onderzoeksperiode, de jaren 2002-2012, is er geen beeld te schetsen van de werkelijke situatie terwijl in de tijdreeks voor die jaren een periodiek verloop van de dengue epidemie duidelijk zichtbaar is. De constante waarde voor  $\beta$  die gebruikt is bij de Runge-Kutta methode en de simulatie met het SIR model (II) geeft waarschijnlijk het vertekend beeld.

## *Conclusie*

Geconcludeerd kan worden dat tot dusver het reproductiegetal en het SIR model (II) gebruikt kunnen worden om een dengue epidemie te detecteren. Echter wordt voor een vervolg studie aanbevolen de parameter  $\beta$  niet als constante te gebruiken maar als functie van de tijd. De tijdreeks geeft het juist beeld en een cyclus van drie jaren is ook in de “trend” van de tijdreeks duidelijk waar te nemen.

# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b>	<b>1</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>2</b>
<b>Inhoudsopgave</b>	<b>5</b>
<b>Lijst van figuren</b>	<b>6</b>
<b>Lijst van tabellen</b>	<b>6</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>2. Wiskundige modellen</b>	<b>9</b>
2.1. Gewone differentiaalvergelijkingen (O.D.E.'s)	9
2.2. Het SIR model (I)	10
2.3. Het SIR model (II)	15
2.4. Het SIR model (III)	16
2.5. Het SEIR model	16
2.6. Numerieke oplossingen van gewone differentiaalvergelijkingen	17
2.6.1. De Runge – Kutta methode	18
2.6.2. De niet-standaard eindige differentiemethode	19
2.6.3. NSFDCCL stelsel van het predictor-corrector type	24
2.7. Tijdreeks analyse	25
<b>3. Onderzoeksresultaten</b>	<b>28</b>
3.1. De parameters	29
3.2. Het SIR model (II)	32
3.3. De Runge-Kutta methode	42
3.4. De tijdreeks analyse	45
<b>4. conclusie</b>	<b>50</b>
<b>5. Appendix A</b>	<b>53</b>
<b>6. Appendix B</b>	<b>63</b>
<b>7. Literatuurlijst</b>	<b>77</b>

## Lijst van figuren

Figuur 1: De drie compartimenten in het SIR model .....	10
Figuur 2: Het systeem van ODEs met $\beta = 0.750000, v = 15, S_0 = 49995, I_0 = 5$ en $R_0 = 0$ . $Re = 3.5$ .....	12
Figuur 3: Het SIR model met vaccinatie .....	13
Figuur 4: Het SIR model voor dengue 2002 .....	32
Figuur 5: Het SIR model voor dengue 2005 .....	33
Figuur 6: Het SIR model voor dengue 2009 .....	34
Figuur 7: Het SIR model voor dengue 2012 .....	35
Figuur 8: De grafieken van $I(t)$ en $R(t)$ voor dengue 2012 .....	36
Figuur 9: De grafiek van de geïnfecteerden voor dengue 2002 .....	37
Figuur 10: De "Infected" functie, $I(t)$ voor dengue 2005 .....	38
Figuur 11: De "Infected" functie, $I(t)$ , voor dengue 2009 .....	39
Figuur 12: De "Infected" functie, $I(t)$ , voor dengue 2012 .....	40
Figuur 13: Het SIR model voor dengue 2002-2012 .....	41
Figuur 14: De "Infected" functie, $I(t)$ , voor dengue 2002-2012 .....	42
Figuur 15: De tijdreeks voor "Infected" dengue 2002-2012 .....	46
Figuur 16: Autocorrelatie en partiële autocorrelatie van de "Infected" functie dengue 2002-2012 .....	48
Figuur 17: Decompositie van de "Infected" functie voor dengue 2002-2012 .....	49
Figuur 18: Het SIR model voor dengue 2003 .....	64
Figuur 19: Het SIR model voor dengue 2004 .....	66
Figuur 20: Het SIR model voor dengue 2006 .....	68
Figuur 21: Het SIR model voor dengue 2007 .....	70
Figuur 22: Het SIR model voor dengue 2008 .....	72
Figuur 23: Het SIR model voor dengue 2010 .....	74
Figuur 24: Het SIR model voor dengue 2011 .....	76

## Lijst van tabellen

Tabel 1: parameters voor het SIR model (II) voor de jaren 2002 - 2012 .....	31
Tabel 2: de werkelijke en de geschatte waarde voor $I$ en $S$ voor 2002 .....	45
Tabel 3: de werkelijke en de geschatte waarde voor $I$ en $S$ voor 2005 .....	45
Tabel 4: de autocorrelatie voor 2002-2012 .....	47

## 1. Inleiding

Dengue is een infectieziekte die wordt veroorzaakt door een virus, dat door een besmette dengue muskiet, *Aedes aegypti*, wordt verspreid. Van het denguevirus zijn er 4 verschillende varianten. Na een infectie met één van de vier typen is er levenslang weerstand tegen die variant opgebouwd, maar niet tegen de overige drie. Een infectie met een van de andere varianten kan ernstiger verlopen.

In het verleden hebben infectieziekten, voornamelijk dengue, verzwakkingen bij de mens veroorzaakt en een enkele keer zelfs geleid tot de dood. In Suriname zijn er vrijwel dagelijks patiënten die koorts hebben en die mogelijk besmet zijn met het dengue virus. Het Bureau voor Openbare Gezondheidszorg (B.O.G.) houdt alle dengue gevallen die zich bij de ziekenhuizen hebben aangemeld bij. Dengue meldt zich vaak aan als een “griepje” maar patiënten gaan vaak genoeg voor een “griepje” niet naar de arts. De meeste mensen zijn dan gedurende een week ziek en worden vanzelf beter. Het gevolg hiervan is dat er geen laboratoriumonderzoek wordt verricht en ook de diagnose van een arts wordt niet overwogen. Het aantal dengue gevallen zal in werkelijkheid dus veel hoger liggen.

In dit onderzoek wordt er uitsluitend gebruik gemaakt van de dengue data van het B.O.G. verkregen. Hierin is alleen de data van Paramaribo gebruikt. De data van de jaren 2002, 2005, 2009 en 2012 zijn onderzocht en gesimuleerd omdat het aantal dengue gevallen in die jaren het hoogst lag. Volgens het B.O.G. waren de jaren 2005 en 2012 de dengue jaren van de afgelopen 12 jaren. De gegevens van de jaren 2002 – 2012 zijn in een tabel verwerkt.

Uit de gegevens worden de dengue gevallen op dag basis bekeken. Met dit onderzoek zal worden nagegaan in hoeverre een dengue epidemie kan worden vastgesteld.

De onderzoeksvraag is: het kunnen detecteren van een dengue epidemie aan de hand van historische gegevens. De overige vragen die bij deze thesis een belangrijke rol hebben gespeeld zijn:

*Zijn er bestaande modellen waarin de data kan worden toegepast?*

*Wanneer is er sprake van een epidemie*

*Kan een epidemie worden voorkomen*

*Kan een epidemie worden voorspeld*

*Waarom eindigt een epidemie*



Het doel van dit onderzoek is dat het B.O.G en de beleidmakers kunnen voorspellen wanneer er toenemende dengue gevallen worden verwacht en welke optimale strategie toe te passen bij opkomende dengue gevallen zodat de nodige maatregelen om het aantal infecties te minimaliseren getroffen kunnen worden. Een epidemie kan hierdoor voorkomen worden.

Voor dit onderzoek is er wiskunde literatuur bestudeerd. De bestaande wiskundige modellen die zijn geraadpleegd zijn de verschillende SIR (Susceptible Infected Removed) modellen en het SEIR model. Het standaard SIR model (I) voor een gesloten populatie is beschreven door Howard Weiss in 2013 [32], en is uitgebreid met het SIR model (II) door Kermack, W en McKendrick, A beschreven in 1932/1933 [40] door toevoeging van de bevolkingsgroei. In het SIR model (III), geplubliceerd door Nishiura, Hiroshi in 2006 [22] komt ook de populatie van de muskiet aan de orde en in het SEIR (Susceptible Exposed Infected removed) model is een latente periode (Exposed) toegevoegd. Omdat er geen gegevens over de muskiet, zoals de populatie en het aantal geïnfecteerden, beschikbaar zijn, is in dit werkstuk geen gebruik gemaakt van het SIR model (III). Uit onderzoek is gebleken dat de latente periode van korte duur is en daarom vaker wordt weggelaten. De data is daarom niet toegepast op het SEIR model. Omdat uit de gegevens van het BOG de Susceptibles, Infected en Removed groepen duidelijk vast te stellen zijn en omdat uit de data van het CBB, de bevolkingsgroei berekend kan worden, is het SIR model (II) het meest geschikte model.

Deze modellen zijn allen gebaseerd op verschillende gewone differentiaalvergelijkingen (Ordinary Differential Equation; O.D.E.s) en de onderwerpen die daarmee gepaard gaan. Omdat deze differentiaalvergelijkingen vaak niet analytisch opgelost kunnen worden zijn verder verschillende numerieke methoden voor het oplossen van differentiaalvergelijkingen en hun gevolgen bekeken. Voor de verdere verwerking van de gegevens is gebruik gemaakt van het R programma, die voor het oplossen van de differentiaalvergelijkingen gebruik maakt van de Runge - Kutta methode van de vierde orde. Deze methode is handmatig uitgewerkt met de beschikbare data. Omdat er uit het onderzoek met het SIR model en de Runge – Kutta methode van de vierde orde gebleken is dat het model niet stabiel is, is ook de tijdreeks analyse onderzocht. Deze onderwerpen zijn allen in hoofdstuk 2 beschreven.

Alvorens de onderzoeksvraag te beantwoorden is de beschikbare data dus eerst toegepast op het SIR model (II), de Runge – Kutta methode van de vierde orde en de tijdreeks analyse. Met deze mathematische modellen kan een mogelijke dengue epidemie worden vastgesteld.

Hoofdstuk 1 presenteert de Inleiding en hoofdstuk 2 de relevante literatuur. In hoofdstuk 3 worden de parameters voor het SIR model(II) berekend en de overige onderzoeksresultaten gepresenteerd. In hoofdstuk 4 is de conclusie beschreven. De hoofdstukken 5 en 6 bevatten de R code die gebruikt is en de simulatie. In hoofdstuk 7 is de lijst van de geraadpleegde literatuur aangegeven.

## 2. Wiskundige modellen

De beschikbare data is onder te verdelen in drie groepen nl de vatbare personen, de geïnfecteerden en de personen die niet meer besmettelijk zijn. Deze drie groepen kunnen als functies in de tijd worden beschreven. Omdat er veranderingen in de tijd plaatsvinden in elk van deze drie functies, zijn differentiaalvergelijkingen een geschikte methode om dit probleem te beschrijven en te analyseren.

In dit hoofdstuk worden wiskundige modellen, die veranderingen in de tijd beschrijven met behulp van gewone differentiaalvergelijkingen, uitgewerkt. In paragraaf 2.1 wordt algemeen de gewone differentiaalvergelijkingen (Ordinary Differential Equaton; ODE) besproken. Het SIR model met verschillende uitbreidingen komen in de paragrafen 2.2, 2.3 en 2.4 aan de orde. Ook het SEIR model is bestudeerd en is in 2.5 uitgewerkt. De differentiaalvergelijkingen in deze modellen zijn met numerieke technieken op te lossen. Het computerprogramma R (een programmeertaal) dat hiervoor gebruikt is, maakt gebruik van de 4<sup>e</sup> orde Runge – Kutta methode. Deze numerieke methode en anderen wordt beschreven in paragraaf 2.6. Uit de data van de jaren 2002 – 2012 blijkt dat in sommige jaren een drastische verandering in de tijd plaats vindt. Omdat de bovengenoemde modellen aan verschillende voorwaarden moeten voldoen is de data per jaar bekeken. Deze modellen geven na simulatie voor een tijdsloop van 11 jaren, 2002 – 2012, aan dat er juist geen verandering plaats vindt. Hetgeen niet overeen komt met de data. De tijdreeks analyse bleek voor een langere tijdsloop een betere toepassing te zijn. Deze is in paragraaf 2.7 opgenomen in dit hoofdstuk.

### 2.1. Gewone differentiaalvergelijkingen (O.D.E.'s)

Een differentiaalvergelijking voor een functie is een vergelijking waarin eventueel de functie zelf voorkomt en zijn afgeleiden. Is het een functie met één onafhankelijke veranderlijke dan spreekt men van een gewone differentiaalvergelijking. Zijn er meerdere onafhankelijke veranderlijke dan spreekt men van een partiële differentiaalvergelijking. De afgeleiden die hierin voorkomen zijn partiële afgeleiden. [39]

Differentiaalvergelijkingen komen ook wel in een stelsel voor. In een dergelijk stelsel komen meestal meerdere onbekende functies, die een onderling verband hebben, voor.

Bij het modelleren van data worden gegevens veelal omgezet in stelsels gewone differentiaalvergelijkingen (O.D.E.'s) met begin- of randvoorwaarden.

De algemene vorm voor de gewone differentiaalvergelijking van de eerste orde is

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

Met de beginvoorwaarde

$$y(x_0) = y_0$$

## 2.2. Het SIR model (I)

Het SIR (Susceptibles, Infected, Removed) model door Howard Weiss beschreven in 2013, [32], wordt toegepast op direct overdraagbare infectieziekten, veroorzaakt door bacteriën, virussen en schimmels en wordt veelal gebruikt door de Openbare Gezondheidszorg.

In dit model wordt de populatie  $N$  verdeeld in 3 compartimenten:

- Susceptible individuals  $S(t)$ ; mensen die vatbaar zijn. Deze mensen zijn nooit eerder ziek geweest. Eenmaal besmet, verhuizen ze naar het volgende compartiment.
- Infected individuals  $I(t)$ ; mensen die besmet zijn. Deze kunnen de ziekte verspreiden door de vatbare personen te besmetten. Na besmet te zijn geweest verhuizen ze naar het volgende compartiment.
- Removed individuals  $R(t)$ ; mensen die niet meer besmettelijk zijn. Deze kunnen zijn gestorven aan de ziekte, zijn geïsoleerd of zijn genezen.



Figuur 1: De drie compartimenten in het SIR model

Omdat  $N$  verdeeld is in deze 3 compartimenten geldt:  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ .

Het SIR model is het stelsel van de volgende 3 differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \nu I \quad (2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I \quad (3)$$

waarbij  $\beta$  de overdrachtssnelheid voorstelt,  $\nu > 0$  is de snelheid van herstel en  $D = \frac{1}{\nu}$  is de duur van de infectie. Elk van deze drie differentiaalvergelijkingen geeft de verandering per tijdseenheid aan.

De drie differentiaalvergelijkingen geven de snelheid van de veranderingen van de drie functies aan. In de eerste differentiaalvergelijking wordt de verandering bepaald door het aantal mensen dat ziek wordt ( $\beta$ ). Omdat de verandering afhankelijk is van het aantal vatbare personen en het aantal geïnficeerden is  $\beta SI$  het aantal nieuwe geïnficeerden per tijdseenheid en dit correspondeert met de homogene mix van de klassen  $S$  en  $I$ . Uit de  $S$  klasse zullen de nieuw geïnficeerden ( $\beta SI$ ) worden afgetrokken en vervolgens in de  $I$  klasse worden opgeteld. De tweede differentiaalvergelijking is verder ook afhankelijk van de snelheid van herstel ( $\nu$ ) van de geïnficeerden ( $\nu I$ ). Deze worden uit de  $I$  klasse gehaald (afgetrokken) en komen in de  $R$  klasse terecht.

De verandering in de functies  $S(t)$ ,  $I(t)$  en  $R(t)$  vindt als volgt plaats:

$$S_{nieuw} = S_{oud} + \frac{dS}{dt} \Delta t$$

$$I_{nieuw} = I_{oud} + \frac{dI}{dt} \Delta t$$

$$R_{nieuw} = R_{oud} + \frac{dR}{dt} \Delta t$$

Volgens dit model zijn er verschillende veronderstellingen:

- een grote en gesloten populatie (geen immigratie of emigratie)
- de uitbraak is van korte duur
- geen natuurlijke geboorte en geen natuurlijke dood
- na besmetting is de persoon direct besmettelijk
- genezen van de infectieziekte geeft een levenslange immuniteit
- een gemengde groep ( $S$ ,  $I$  en  $R$ ) van personen

De grootte van de populatie  $N$  is constant en de som van de differentiaalvergelijkingen is dus 0.

Veronderstel dat elke geïnficeerde  $\kappa$  contacten heeft per tijdseenheid. Dan behoren  $\kappa \frac{S}{N}$  van deze contacten tot de vatbare personen. Als  $\tau$  dat deel van contacten is dat overdraagt, dan zal elke geïnficeerde  $\tau \kappa \frac{S}{N}$  vatbare personen per tijdseenheid infecteren.  $\beta = \frac{b}{N}$  met  $b = \kappa \tau$ .  $\tau$  heet de *transmissibility* van de infectieziekte.

$R_e$  is de drempelwaarde of het omslagpunt.  $R_e$  bepaalt of een infectieziekte snel zal afsterven of dat die ziekte een epidemie zal veroorzaken.

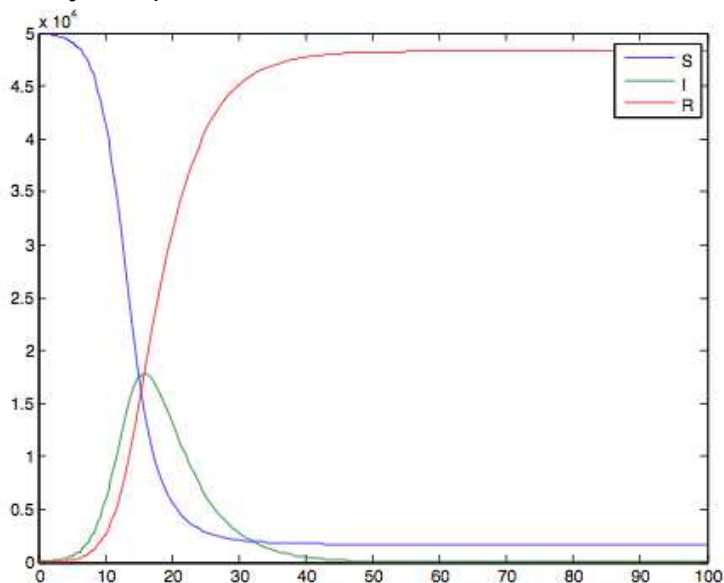
De definitie voor het effectief reproductiegetal is  $R_e = \frac{S(0)}{N} \frac{b}{v}$  en voor het fundamenteel reproductiegetal  $R_0 = \frac{b}{v}$ .

Als in het begin wordt gesteld dat  $S(0) = N - 1$ ,  $I(0) = 1$  en  $R(0) = 0$ , dan zal  $R_e \approx R_0$ .

In het artikel van Howard Weiss (2013) [32], wordt de volgende stelling bewezen:

*Lemma 1:*

1. Als  $R_e \leq 1$ , dan zal  $I(t)$  monotoon dalen tot 0 als  $t \rightarrow \infty$
2. Als  $R_e > 1$ , dan begint  $I(t)$  te stijgen, bereikt een maximum en daalt daarna tot 0 als  $t \rightarrow \infty$ .



**Figuur 2:** Het systeem van ODEs met  $\beta = \frac{0.7}{50000}$ ,  $v = \frac{1}{5}$ ,  $S(0) = 49995$ ,  $I(0) = 5$  en  $R(0) = 0$ .  $R_e = 3.5$

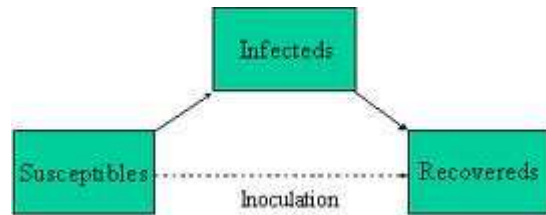
Het getal  $R_e$  wordt door “Public Health” als volgt geïnterpreteerd:

Omdat  $R_e = \frac{S(0)}{N} \frac{b}{v} = \frac{D\kappa\tau S(0)}{N}$  is  $R_e$  het product van: de duur van de infectie, het aantal contacten dat een geïnfekteerde heeft met de vatbare personen per tijdseenheid en het transmissiecijfer.  $R_e$  is daarom het aantal nieuwe infecties veroorzaakt door elke geïnfekteerde aan het begin van de uitbraak.

Als bijvoorbeeld aan het begin elke geïnfekteerde, drie vatbare personen infecteert en elk van deze drie weer drie andere vatbare personen infecteert, enz. dan zal het aantal infecties exponentieel groeien.

De vraag die onderzoekers bezig houdt is: kan een epidemie worden voorkomen als slechts een deel van de vatbare personen wordt gevaccineerd?

Omdat men in verschillende landen experimenteert met een vaccin voor dengue is het relevant om deze vraag te bekijken.



Figuur 3: Het SIR model met vaccinatie

Als verondersteld wordt dat het vaccin 100 % effectief is en dat de fractie van de vatbare personen die gevaccineerd worden  $\rho$  is, dan zullen  $\rho S(0)$  gevaccineerden direct naar de “removed” klasse worden overgebracht. De grootte van de vatbare klasse is geworden  $(1 - \rho)S(0)$ . De eis om een epidemie te voorkomen is dan

$$(1 - \rho)S(0) \frac{\beta}{\nu} \leq 1.$$

Omdat  $R_e = \frac{S(0)\beta}{\nu}$ , zal er een epidemie worden voorkomen als  $\rho \geq 1 - \frac{1}{R_e}$ . De volledige populatie hoeft dus niet gevaccineerd te worden. Als bijvoorbeeld  $R_0 = 1.3$  en men wil een epidemie voorkomen, dan is het voldoende om  $\left(1 - \frac{1}{1.3}\right) \times 100 \% \approx 23\%$  te vaccineren.

Als  $\epsilon$  de effectiviteit van het vaccin aangeeft, waarbij  $0 < \epsilon < 1$ , dan zal er een epidemie worden voorkomen als

$$\rho \geq \frac{1}{\epsilon} \left(1 - \frac{1}{R_e}\right)$$

Als in het vorig voorbeeld het vaccin 60 % effectief is, dan zal men minstens  $\frac{23\%}{0.6} \approx 39\%$  van de populatie moeten vaccineren. Bij pokken met  $R_0 = 5$ , zal men 80 % van de populatie moeten vaccineren. Omdat uit onderzoek gebleken is dat bij Malaria  $R_0 > 100$ , zal men 99 % van de populatie moeten vaccineren, ondanks het feit dat het malariavaccin 100 % effectief is.

Hoewel er nog geen vaccin tegen dengue bestaat, kan voor de nabije toekomst hiermee rekening worden houden. Men verwacht dat in 2015 voor de eerste keer een vaccin tegen dengue beschikbaar zal zijn. In Cuba wordt er gewerkt aan een immunogeen. Het onderzoek wordt nu gedaan op muizen en zal binnenkort ook worden toegepast op niet-menselijke primaten (zoogdieren). Ook in Brazilië zal er in de komende vijf jaar op driehonderd vrijwilligers een vaccin worden getest. In januari 2014 zijn de testen op tientallen vrijwilligers onder leiding van het Nationaal Instituut voor Allergie en Infectieziekten (NIAID) van de Verenigde Staten gepubliceerd. Franse en Thaise onderzoekers hebben aangegeven dat er een dengue-vaccin is dat tegen 3 van de 4 varianten van het denguevirus beschermt. Dit resultaat is het gevolg van een test op ruim vierduizend kinderen in Thailand die tussen de vier en elf jaar oud zijn. Belangrijk is dat de symptomen veroorzaakt door de overgebleven variant niet erger werden bij toediening van het vaccin [36]. In ieder geval zal de wereld nog niet verholpen zijn van het dengue virus omdat het vaccin niet tegen alle varianten beschermt.

Voor het maximaal aantal geïnfecteerden is een formule afgeleid. Een uitdrukking voor de geïnfecteerden kan worden verkregen uit de volgende deling (zie vergelijkingen (1) en (2)):

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dI} &= \frac{-\beta SI}{\beta SI - vI} = \frac{-\beta S}{\beta S - v} \\ \Rightarrow (\beta S - v)dS &= -\beta S dI \\ \int \frac{\beta S - v}{\beta S} dS &= - \int dI \Leftrightarrow \int \left(1 - \frac{v}{\beta S}\right) dS = - \int dI \\ \Leftrightarrow I + S - \frac{v}{\beta} \ln S &= C\end{aligned}$$

Voor iedere  $t > 0$  geldt:

$$I(t) + S(t) - \frac{v}{\beta} \ln S(t) = I(0) + S(0) - \frac{v}{\beta} \ln S(0) \quad *$$

Voor het maximum geldt (zie vergelijking (2)):

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - vI = 0 \text{ dus } S = \frac{v}{\beta}$$

Zodat voor het maximaal aantal geïnfecteerden geldt:

$$I_{max} + \frac{v}{\beta} - \frac{v}{\beta} \ln \frac{v}{\beta} = I(0) + S(0) - \frac{v}{\beta} \ln S(0)$$

Als het SIR model start met  $I(0) = 1$  en  $S(0) = N - 1$  dan geldt nu:

$$\begin{aligned}I_{max} &= 1 + N - 1 - \frac{v}{\beta} - \frac{v}{\beta} \ln \left( \frac{S(0)}{\frac{v}{\beta}} \right) \\ \frac{I_{max}}{N} &= 1 - \frac{v}{\beta N} - \frac{v}{\beta N} \ln R_0\end{aligned}$$

Omdat  $R_0 = \frac{\beta N}{v}$  is

$$\frac{I_{max}}{N} = 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{R_0} \ln R_0$$

Een andere vraag waarmee onderzoekers zich hebben bezig gehouden is: waarom eindigt een epidemie?

Om antwoord te kunnen geven op de vraag is het volgende lemma in [32] bewezen:

*Lemma 2:*

De grenswaarde van de ‘‘Susceptible individuals’’  $S(\infty) \geq S(0) \exp(-R_0) > 0$ .

Dus een epidemie eindigt niet vanwege  $S(\infty) = 0$ . Bij een epidemie neemt het aantal vatbare personen af en ook de snelheid waarmee nieuwe infecties ontstaan. De snelheid waarmee de personen herstellen overschrijdt de snelheid waarmee de infectie zich voordoet. Dus  $I(t)$  begint

te dalen. De epidemie eindigt dus vanwege een gebrek aan geïnfecteden en niet vanwege een gebrek aan vatbare personen. De grootte van een epidemie is als volgt te bepalen:

$$\frac{S(\infty)}{N} = \frac{S(0)}{N} \exp\left(\frac{-b\left(1 - \left(\frac{S(\infty)}{N}\right)\right)}{v}\right)$$

$$\ln\left(\frac{S(\infty)}{N}\right) = R_0\left(\frac{S(\infty)}{N} - 1\right)$$

Het deel dat geïnfectedeerd raakt is

$$1 - \frac{S(\infty)}{N}$$

De 5 belangrijke epidemiologische rollen van  $R_e$ :

1. Een epidemie zal zich voordoen als  $R_e > 1$ .
2. Het aantal geïnfectedeerd begint exponentieel te groeien bij  $(R_e - 1)v$ .
3. De kritieke vaccinatie drempel is  $\frac{1}{\epsilon}\left(1 - \frac{1}{R_e}\right)$
4. Met een volledig vatbare beginsituatie, voldoet  $I_{max}$  aan:  $\frac{I_{max}}{N} = 1 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{R_0} \ln R_0$
5. Met een volledig vatbare beginsituatie, is het percentage vatbare personen aan het eind van de epidemie gelijk aan de wortel van de vergelijking:  $\ln\left(\frac{S(\infty)}{N}\right) = R_0\left(\frac{S(\infty)}{N} - 1\right)$

### 2.3. Het SIR model (II)

Het SIR model kan afhankelijk van de wijzigingen in de veronderstellingen worden uitgebreid. Kermack, W en Mckendrick, A ontwikkelde in 1932/1933 het SIR model waarbij er rekening wordt gehouden met natuurlijke dood en natuurlijke geboorte [35]. Het stelsel voor het SIR model ziet er dan als volgt uit:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \mu S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + v) I \\ \frac{dR}{dt} = v I - \mu R, \end{cases} \quad (4)$$

waarbij  $\beta$  de overdrachtssnelheid voorstelt,  $v$  is de snelheid van herstel en  $\mu$  is het sterftcijfer en er wordt aangenomen dat dit gelijk is aan het geboortecijfer om de populatie constant te houden.  $N$  is de totale populatie. Als in de beginsituatie de volledige populatie vatbaar is, dan is

$$R_0 = \frac{\beta N}{\mu + v} = \frac{b}{\mu + v}.$$



## 2.4. Het SIR model (III)

Nishiura, Hiroshi beschreef in 2006 [22] het SIR model dat is uitgebreid tot een model waarbij de populatie van de vector muskiet heel belangrijk is. Terwijl de populatie van de mens wordt verdeeld in drie (3) compartimenten, Susceptible ( $S_h$ ), Infected ( $I_h$ ) en Removed ( $R_h$ ) wordt de populatie van de muskiet verdeeld in twee (2), Susceptible ( $S_v$ ) en Infected ( $I_v$ ). Dit model is aanvankelijk voorgesteld door Dietz en Bailey (1976) en bestaat uit 5 differentiaalvergelijkingen:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_h}{dt} = \mu_h(N_h - S_h) - \frac{\beta_h b}{N_h + m} S_h I_v \\ \frac{dI_h}{dt} = \frac{\beta_h b}{N_h + m} S_h I_v - (\mu_h + v) I_h \\ \frac{dR_h}{dt} = v I_h - \mu_h R_h \\ \frac{dS_v}{dt} = A - \frac{\beta_v b}{N_h + m} S_v I_h - \mu_v S_v \\ \frac{dI_v}{dt} = \frac{\beta_v b}{N_h + m} S_v I_h - \mu_v I_v \end{array} \right.$$

waarbij  $\mu_h$  en  $\mu_v$  het geboortecijfer respectievelijk voor de mens en de muskiet voorstelt,  $b$  is het gemiddeld aantal beten per muskiet per dag,  $m$  is het aantal gastheren beschikbaar als bloedbron en  $\beta_h$  en  $\beta_v$  de overdrachtssnelheid van respectievelijk muskiet naar mens en mens naar muskiet.  $A$  is een toename van muskieten. Dus  $A$  wordt verondersteld een constant aantal muskieten te zijn dat constant toe treedt tot de populatie. Verder wordt er duidelijk een onderscheid gemaakt tussen de variabelen die staan voor de mens ( $h$ ) en voor de muskiet ( $v$ ).

## 2.5. Het SEIR model

Het SEIR (Susceptible Exposed Infectious Recovered) model verschilt met het SIR model in de toevoeging van een latente periode. Ook wel de incubatie periode genoemd. In de "Exposed" klasse zijn de mensen allen geïnfecteerd maar nog niet besmettelijk. De populatie is nu verdeeld in 4 compartimenten:

- Susceptible individuals  $S(t)$ ; mensen die vatbaar zijn.
- Exposed individuals  $E(t)$ ; personen die zijn blootgesteld, hebben contact gehad met een besmet persoon, zijn dus geïnfecteerd maar zijn zelf niet besmettelijk (de symptomen zijn nog niet zichtbaar). Dit is de latente periode.

- Infectious individuals  $I(t)$ ; mensen die besmettelijk zijn. Deze kunnen de ziekte verspreiden.
- Recovered individuals  $R(t)$ ; mensen die hersteld zijn van de ziekte.

Omdat  $N$  verdeeld is in deze 4 compartimenten geldt:  $S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = N$ .

Het SEIR model is het stelsel van de volgende 4 differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dS}{dt} = \mu(N - S) - \beta SI$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta SI - (\mu + \sigma)E$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R$$

waarbij  $\beta$  aangeeft hoe vaak een vatbaar - geïnfecteerde contact, resulteert in een nieuwe blootstelling.  $\sigma$  is de snelheid waarmee een blootgestelde persoon besmettelijk wordt.  $\gamma$  geeft de mate aan hoe snel een geïnfecteerde herstelt. De herstelde personen verhuizen vervolgens naar de "recovered" klasse.  $\mu$  is het natuurlijk sterftcijfer en staat los van de ziekte. Ook dit model gaat uit van een populatie die constant is. De kans om de latente periode te overleven en om de klasse van de geïnfecteerden in te gaan is gelijk aan  $\frac{\sigma}{\sigma + \mu}$ . Het fundamenteel reproductiegetal  $R_0 = \frac{\sigma}{\sigma + \mu} \frac{\beta N}{\gamma + \mu}$ .

## 2.6. Numerieke oplossingen van gewone differentiaalvergelijkingen

Numerieke oplossingen zijn in dit hoofdstuk bekeken omdat al heel gauw bleek dat verschillende computerprogramma's bij het oplossen van wiskundige modellen gebruik maken van numerieke methoden.

Vele problemen in de wetenschap worden herleid tot het probleem om differentiaalvergelijkingen, die voldoen aan bepaalde condities, op te lossen. De analytische methode van oplossen is slechts voor bepaalde differentiaalvergelijkingen mogelijk. Voor de overige differentiaalvergelijkingen is een numerieke methode van oplossen noodzakelijk. In deze methode worden de oplossingen van de differentiaalvergelijkingen getalsmatig benaderd.

Hierbij wordt gebruik gemaakt van het optellen, aftrekken, vermenigvuldigen en delen. Bij elke benadering worden er fouten gemaakt. Het doel is een methode te vinden waarbij de benaderingsfout klein is.

De numerieke methoden voor het oplossen van gewone differentiaalvergelijkingen die zullen worden toegepast op het SIR model zijn: de niet-standaard eindige differentiële methode van een predictor-corrector en de Runge-Kutta methode.

In deze methoden wordt de waarde van  $y$  berekend met behulp van gelijke intervallen  $h$  voor de onafhankelijke variabele. Deze intervallen moeten klein worden gehouden om de oplossing zo accuraat mogelijk te kunnen schatten.

Een differentiaalvergelijking van de  $n^{\text{de}}$  orde zal  $n$  willekeurige constanten in zijn algemene oplossing hebben. Om de numerieke oplossing van zo een vergelijking te kunnen bepalen, hebben we  $n$  condities nodig.

### 2.6.1. De Runge – Kutta methode

Om deze numerieke methode te beschrijven beschouwen we de algemene differentiaalvergelijking:

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

Met de beginvoorwaarde

$$y(x_0) = y_0$$

De Runge – Kutta methode maakt gebruik van de gewijzigde Euler's methode:

$$y_1 = y_0 + \frac{h}{2} [f(x_0, y_0) + f(x_1, y_1)] \quad (7)$$

Substitueer  $y_1 = y_0 + hf(x_0, y_0)$  in het rechterlid van vergelijking (7) dan ontstaat de volgende vergelijking:

$$y_1 = y_0 + \frac{h}{2} [f_0 + f(x_0 + h, y_0 + hf_0)],$$

waarbij  $f_0 = f(x_0, y_0)$ . Laat nu

$$k_1 = hf_0 \quad \text{en} \quad k_2 = hf(x_0 + h, y_0 + k_1)$$

dan kan vergelijking (7) vervangen worden door

$$y_1 = y_0 + \frac{1}{2}(k_1 + k_2)$$

Dit is de “second-order Runge-Kutta” formule. Er zijn verschillende formules voor Runge-Kutta van de tweede orde. Ook formules van hogere orde bestaan. De meest gebruikte is de Runge-Kutta van de vierde orde, die als volgt is gedefinieerd:

$$y_1 = y_0 + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (8)$$

waarbij

$$\left. \begin{aligned} k_1 &= hf(x_0, y_0) \\ k_2 &= hf\left(x_0 + \frac{1}{2}h, y_0 + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= hf\left(x_0 + \frac{1}{2}h, y_0 + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= hf(x_0 + h, y_0 + k_3) \end{aligned} \right\}$$

waarbij de fout van  $h^5$  is.

De gewone globale fout  $\tau_n$  is het verschil van de exacte gegevens en de oplossingen verkregen van een numerieke methode. In [31] “Numerieke Methoden voor Differentiaalvergelijkingen” van C. Vuik, P. van Beek, F. Vermolen, J. van Kan (2004), TU Delft wordt een schema convergent genoemd als voor de globale (afbreek)fout geldt:  $\tau_n \rightarrow 0$  voor  $h \rightarrow 0$ . Voor  $\tau_n$  is het volgende lemma in Vuik als stelling gedefinieerd en bewezen:

*Lemma 3:*

Als de numerieke methode stabiel en consistent is, dan zal de numerieke oplossing convergeren naar de exacte oplossing voor  $h \rightarrow 0$ .

### 2.6.2. De niet-standaard eindige differentiemethode

De “non-standard finite difference” (NSFD) methode voor de numerieke integratie van differentiaalvergelijkingen [20] is voor het eerst gepubliceerd door Mickens (R. E. Mickens 1989). De basisregels en hun applicatie voor specifieke niet lineaire vergelijkingen om dergelijke stelsels te construeren komt in verschillende publicaties voor. Deze methode is geconstrueerd

en getest in een brede scala van niet-lineaire dynamische systemen<sup>1</sup>. Deze bieden voldoende bewijs dat NSFD stelsels een groeiende toepasbaarheid genieten als de praktische gebruikers van numerieke technieken voor differentiaalvergelijkingen zich bewust worden van de voordelen en de kracht van deze methoden. In het artikel van Arenasa, González-Parrab en Chen-Charpentier (*An accurate nonstandard scheme of predictor-corrector type for a SIR epidemic model*, 2009) [6] wordt er een niet-standaard eindige differentie numeriek stelsel van het type predictor – corrector voor het klassieke SIR epidemie model ontwikkeld. Dit stelsel is ontworpen met als doel het verkrijgen van dynamische samenhang tussen de discrete oplossing en de oplossing van het continue model. Om een nauwkeurig numeriek stelsel te vinden moeten essentiële eigenschappen van het continue model worden overgebracht naar het discrete stelsel. Het NSFD stelsel voldoet aan een aantal belangrijke eigenschappen in verband met de wiskundige modellering van epidemieën, zo als het positief zijn, de begrensdsheid, de monotonie, de stabiliteit en het behoud van de frequentie van de schommelingen. Verder moet dit stelsel ook voldoen aan de “conservation law” (de populatie is constant) dat een van de voorwaarden is van het SIR model.

Het SIR model dat hier gebruikt zal worden is het stelsel (zie 2.3 Het SIR model (II) ) :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu N - \mu S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \nu) I \\ \frac{dR}{dt} = \nu I - \mu R \end{cases} \quad (1)$$

Omdat de populatie constant verondersteld wordt geldt dus  $S(t) + I(t) + R(t) = N$ .

De steady states (standvastige staat) voor het SIR stelsel zijn het ziektevrije punt  $(1, 0, 0)$  en het endemisch punt  $\left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu+\nu} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right), \frac{\nu}{\mu+\nu} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right)\right)$  waarbij  $R_0 = \frac{N\beta}{\mu+\nu} > 1$  het fundamenteel reproductiegetal is. De vergelijking  $S(t) + I(t) + R(t) = N$  is de definitie voor de “conservation law”, geassocieerd met het SIR model. Het te construeren numeriek stelsel moet hieraan voldoen. Bij het construeren van het “nonstandard finite difference with conservation law” (NSFDCL) moet er voor worden gezorgd dat onvoorwaardelijke stabiliteit en het positief zijn van de variabelen  $S, I$  en  $R$  worden verkregen. Onvoorwaardelijke stabiliteit is belangrijk vanwege het feit dat er grote tijdstappen  $h$  kunnen worden gemaakt om tijd bij het berekenen van de integratie te besparen. Het positief zijn is belangrijk omdat de variabelen die een deel van de populatie moeten voorstellen nooit negatief mogen zijn. Volgens Mickens (1994) geldt:

---

<sup>1</sup> Dynamische systemen zijn systemen die veranderlijk zijn. Als ze geen lineair gedrag vertonen dan heten ze niet-lineaire dynamische systemen.

*Lemma 4:*

Een stelsel is “nonstandard” als minstens aan één van de volgende condities is voldaan:

1. Een niet-lokale benadering wordt gebruikt
2. De discretisatie van de afgeleide is niet traditioneel en maakt gebruik van een niet-negatieve functie  $\psi(h) = h + O(h^2)$

Voor de constructie van het NSFDCCL stelsel wordt het stelsel van het SIR model gediscrètiseerd volgens de volgende benadering: Als  $f(t)$  differentieerbaar is, dan kan  $f(t)$  benaderd worden door

$$\frac{df(t)}{dt} = \frac{f(t+h) - f(t)}{h} + O(h) \text{ als } h \rightarrow 0$$

Als  $S^n$ ,  $I^n$  en  $R^n$  de benadering van respectievelijk  $S(nh)$ ,  $I(nh)$  en  $R(nh)$ , voor  $n = 0, 1, 2, \dots$  aangeeft en  $h$  de tijdstap, dan zullen de rijen  $S^n$ ,  $I^n$  en  $R^n$  niet-negatief zijn vanwege het model. Het NSFDCCL stelsel voor het SIR model zal als volgt uit zien:

$$\begin{cases} \frac{S^{n+1} - S^n}{h} = \mu N - \mu S^{n+1} - \beta S^{n+1} I^n, \\ \frac{I^{n+1} - I^n}{h} = \beta S^{n+1} I^n - (\mu + \nu) I^{n+1}, \\ \frac{R^{n+1} - R^n}{h} = \nu I^{n+1} - \mu R^{n+1} \end{cases} \quad (2)$$

Omdat de totale populatie constant is, voldoet dit stelsel aan  $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$  als  $n \rightarrow 0$ , dus als  $h \rightarrow 0$ . Dit stelsel kan als volgt worden afgeleid:

$$S^{n+1} - S^n = h(\mu N - \mu S^{n+1} - \beta S^{n+1} I^n)$$

$$I^{n+1} - I^n = h(\beta S^{n+1} I^n - (\mu + \nu) I^{n+1})$$

$$R^{n+1} - R^n = h(\nu I^{n+1} - \mu R^{n+1}).$$

De som van deze vergelijkingen ziet er als volgt uit:

$$\begin{aligned} S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} - S^n - I^n - R^n = \\ h\mu N - h\mu S^{n+1} - h\beta S^{n+1} I^n + h\beta S^{n+1} I^n - h(\mu + \nu) I^{n+1} + h\nu I^{n+1} - h\mu R^{n+1} \end{aligned}$$

Zo dat

$$S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} - S^n - I^n - R^n = h\mu N - h\mu S^{n+1} - h\mu I^{n+1} - h\mu R^{n+1}$$

$$\Leftrightarrow S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} - S^n - I^n - R^n = h\mu N - h\mu(S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1})$$

$$\Leftrightarrow S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} + h\mu(S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1}) = h\mu N + S^n + I^n + R^n$$

$$\Leftrightarrow (1 + h\mu)(S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1}) = h\mu N + S^n + I^n + R^n$$

Hieruit volgt dat

$$S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} = \frac{h\mu N + S^n + I^n + R^n}{1 + h\mu}$$

Als  $S^n + I^n + R^n = N$  voor alle  $n \geq 0$ , dan volgt uit het bovenstaande dat

$$S^{n+1} + I^{n+1} + R^{n+1} = \frac{(h\mu + 1)N}{1 + h\mu} = N \text{ voor alle } n \geq 0.$$

Dat betekent dat de "conservation law" nog geldt.

Stelsel (2) kan als volgt herschreven worden:

$$\begin{cases} S^{n+1} - S^n = h(\mu N - \mu S^{n+1} - \beta S^{n+1} I^n), \\ I^{n+1} - I^n = h(\beta S^{n+1} I^n - (\mu + \nu) I^{n+1}), \\ R^{n+1} - R^n = h(\nu I^{n+1} - \mu R^{n+1}) \end{cases} \Leftrightarrow$$

$$\begin{cases} S^{n+1} + h\mu S^{n+1} + h\beta S^{n+1} I^n = S^n + h\mu N, \\ I^{n+1} + h(\mu + \nu) I^{n+1} = I^n + h\beta S^{n+1} I^n, \\ R^{n+1} + h\mu R^{n+1} = R^n + h\nu I^{n+1} \end{cases}$$

Hieruit volgt het volgend discreet stelsel

$$\begin{cases} S^{n+1} = \frac{S^n + h\mu N}{1 + h\mu + h\beta I^n}, \\ I^{n+1} = \frac{I^n(1 + h\beta S^{n+1})}{1 + h(\mu + \nu)}, \\ R^{n+1} = N - S^{n+1} - I^{n+1} \end{cases} \quad (3)$$

Nu geldt:  $S^{n+1}, I^{n+1}$  en  $R^{n+1}$  zijn positief als  $0 < S^n < 1$ ,  $0 < I^n < 1$ ,  $0 < R^n < 1$ , voor alle  $n \geq 0$ . Uit de stelsels (2) en (3) volgt dat er een NSFDCL stelsel voor stelsel (1) is geconstrueerd met de volgende eigenschappen:

- Het voldoet aan de "conservation law"
- De variabelen zijn positief en begrensd. Als  $0 < S^n < 1$ ,  $0 < I^n < 1$ ,  $0 < R^n < 1$ , dan zal  $0 < S^{n+1} < 1$ ,  $0 < I^{n+1} < 1$ ,  $0 < R^{n+1} < 1$  voor alle  $n \geq 0$ .

In het artikel van Arenasa, González-Parrab en Chen-Charpentier (An accurate nonstandard scheme of predictor-corrector type for a SIR epidemic model) [6] wordt ook de stabiliteit en convergentie van het NSFDCL stelsel bestudeerd. Voor de convergentie is het voldoende om alleen de eerste twee vergelijkingen uit het stelsel (3) te bekijken. Definieer de volgende functies

$$F_1(S, I) = \frac{h\mu N + S}{1 + h\mu + h\beta I}, \quad F_2(S, I) = \frac{I + h\beta I F_1(S, I)}{1 + h(\mu + \nu)}$$

Dan kunnen we voor de Jacobiaan schrijven:

$$J(S, I) = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial S} & \frac{\partial F_1}{\partial I} \\ \frac{\partial F_2}{\partial S} & \frac{\partial F_2}{\partial I} \end{bmatrix}$$

Als  $(S^*, I^*)$  het evenwichtspunt<sup>2</sup> is van stelsel (1) van het SIR model (II), dan zal  $J(S, I)$  in  $(S^*, I^*)$  er als volgt uit zien:

$$J(S^*, I^*) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1 + h\mu + h\beta I^*} & -\frac{(h\mu N + S^*)h\beta}{(1 + h\mu + h\beta I^*)^2} \\ \frac{h\beta I^*}{1 + h(\mu + \nu)} & \frac{1 + h\beta F_1(S^*, I^*) + I^* \frac{(h\beta)^2 (h\mu N + S^*)}{(1 + h\mu + h\beta I^*)^2}}{1 + h(\mu + \nu)} \end{pmatrix}$$

Bij het ziektevrije punt is het evenwichtspunt dus  $(S_0^*, I_0^*) = (1, 0)$  en dan is de Jacobiaan:

$$J(1, 0) = \begin{pmatrix} \frac{1}{1 + h\mu} & -\frac{(h\mu N + 1)h\beta}{(1 + h\mu)^2} \\ 0 & \frac{1 + h\mu + h\beta(h\mu N + 1)}{(1 + h\mu)(1 + h(\mu + \nu))} \end{pmatrix}$$

In het endemisch evenwichtspunt  $(S_e^*, I_e^*) = \left( \frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\mu + \nu} \left( 1 - \frac{1}{R_0} \right) \right)$  is de Jacobiaan

$$J(S_e^*, I_e^*) = \begin{pmatrix} \frac{1}{a} & -\frac{d}{a^2} \\ \frac{c}{ab} & \frac{1}{b} \left( 1 + \frac{d}{a} - \frac{cd}{a^2} \right) \end{pmatrix}$$

waarbij

$$a = 1 + h\mu + h\beta I^* = 1 + h\mu R_0 > 1,$$

<sup>2</sup> Een evenwichtspunt is een punt waarin de functiewaarde nul is.



$$b = 1 + h(\mu + \nu) = 1 + \frac{h\beta}{R_0} > 1,$$

$$c = h\beta I^* = h\mu(R_0 - 1) > 0,$$

$$d = (h\mu N + S^*)h\beta = \left(h\mu + \frac{1}{R_0}\right)h\beta > 0.$$

Arenas, González-Parra en Chen-Charpentier berekenen ook de eigenvectoren van  $J(S_e^*, I_e^*)$  door gebruik te maken van de volgende hulpstelling:

*Lemma 5:*

De twee wortels uit de kwadratische vergelijking:  $\lambda^2 - \lambda A + B = 0$  voldoen aan  $|\lambda_i| < 1$ ,  $i = 1, 2$  dan en slechts dan als aan de volgende eigenschappen worden voldaan:

1.  $1 - A + B > 0$ ,
2.  $1 + A + B > 0$ ,
3.  $B < 1$ .

Het NSFDCL stelsel zal dus van elke startwaarde  $S^0, I^0, R^0$  met  $S^0 + I^0 + R^0 = N$  onvoorwaardelijk convergeren naar het endemisch punt als  $R_0 > 1$ , voor een  $h > 0$ .

### 2.6.3. NSFDCL stelsel van het predictor-corrector type

Als in het NSFD stelsel  $h$  naar een relatief grote waarde stijgt, kan het voorkomen dat het stelsel niet meer aan alle voorwaarden voldoet. Voorwaarden zoals de “conservation Law”, het convergeren naar het evenwichtspunt en de positieve populatie. In een speciaal geval kan bij een kritieke stapgrootte van  $h$  de frequentie van schommeling verloren gaan. Daarom is het belangrijk om numerieke algoritmen te construeren die een goede benadering van de oplossing voor grote staplengten van  $h$  weergeeft. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van predictor-corrector stelsels. In een predictor-corrector methode zijn functiewaarden in  $x_n, x_{n-1}, x_{n-2}, \dots$  vereist om de functiewaarde in  $x_{n+1}$  te kunnen berekenen. Een “predictor” formule wordt gebruikt om de functiewaarde in  $x_{n+1}$  te voorspellen en een “corrector” formule wordt gebruikt om deze functiewaarde te verbeteren (*fourth edition* Introductory Methods of Numerical Analysis, S. S. Sastry[24]).

Een combinatie van twee NSFDCL stelsels wordt gebruikt om een predictor-corrector type stelsel te ontwikkelen die de nauwkeurigheid van de numerieke oplossingen voor grotere stappen  $h$  verbetert en de bovengenoemde eigenschappen behoudt.

Stelsel (3) wordt gebruikt, eerst als een predictor stelsel:

$$\begin{cases} S_p^{n+1} = \frac{S^n + h\mu N}{1 + h\mu + h\beta I^n}, \\ I_p^{n+1} = \frac{I^n(1 + h\beta S_p^{n+1})}{1 + h(\mu + \nu)} \end{cases} \quad (4)$$

Stelsel (2) toegepast op tijdstip  $t+h$ , levert de volgende uitdrukking op:

$$\begin{aligned} \frac{S^{n+1} - S^n}{h} &= \mu N - \mu S^{n+1} - \beta S^{n+1} I^{n+1}, \\ \frac{I^{n+1} - I^n}{h} &= \beta S^{n+1} I^{n+1} - (\mu + \nu) I^{n+1}, \\ \frac{R^{n+1} - R^n}{h} &= \nu I^{n+1} - \mu R^{n+1}, \end{aligned}$$

Dit is een NSFDCL stelsel dat voldoet aan de “conservation law”. Hieruit is het “corrector” stelsel verkregen:

$$\begin{cases} S_c^{n+1} = \frac{S^n + h\mu N}{1 + h\mu + h\beta I_p^{n+1}}, \\ I_c^{n+1} = \frac{I^n + h\beta S_p^{n+1} I_p^{n+1}}{1 + h(\mu + \nu)}, \\ R^{n+1} = 1 - S_c^{n+1} - I_c^{n+1} \end{cases} \quad (5)$$

## 2.7. Tijdreeks analyse

Een tijdreeks is een reeks van waarnemingen op regelmatige tijdstippen (een natuurlijke tijdsordering). Bij de tijdreeks analyse wordt er onderzoek gedaan van de gegeven data uitgezet in de tijd. De tijdreeks kan in een grafiek als lijndiagram worden getekend om het historisch verloop van de gegevens te bestuderen. In de tijdreeks analyse wordt gebruik gemaakt van methoden uit de analyse en de statistiek. Afhankelijk van het onderzoek onderscheidt Kendall vijf hoofddoelen van tijdreeks onderzoek [38]:

1. Het wiskundig beschrijven van een tijdreeks door de tijdreeks uit te rafelen in zijn samenstellende delen.
2. Het verklaren van het patroon en het opzetten van een hypothetisch model om waarnemingen te kunnen verklaren.
3. Het voorspellen van toekomstige ontwikkelingen (forecasts) in een tijdreeks, maar ook interpolaties terug in de tijd maken (backcasts).
4. Het maken van voorwaardelijke berekeningen.
5. Het gezamenlijk variëren door de tijd van verschillende verschijnselen te bestuderen.

Bij het ontrafelen van een reeks wordt gelet op de volgende componenten:

- de trend (T). Bij de trend wordt de lange termijnontwikkeling in een tijdreeks bestudeerd.
- de seizoeninvloeden (S). Veranderingen die vanwege het seizoen optreden.
- de conjunctuur (C). Bij de conjunctuur wordt de meerjarige perioden van toenemende en afnemende bedrijvigheid bestudeerd.
- De toevallige of onregelmatige invloeden (O). Dit zijn de toevalligheden die een tijdreeks kunnen beïnvloeden.

Mathematisch kan een tijdreeks met deze vier componenten worden samengesteld. De tijdreeks kan worden weergegeven met een additief model:

$$Y_t = T_t + S_t + C_t + O_t .$$

Hierbij worden de verschillende componenten bij elkaar opgeteld. Als ze met elkaar worden vermenigvuldigd spreekt men van een multiplicatief model:

$$Y_t = T_t S_t C_t O_t.$$

Een tijdreeks heet stationair wanneer er geen trend is.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen lineaire en non-lineaire modellen.

- Bij het modelleren van schommelingen in de gegevens wordt gebruik gemaakt van de volgende lineaire modellen: de auto regressieve (AR)-modellen, de geïntegreerde (I) modellen en het voortschrijdend gemiddelde (Moving Average, MA) modellen. Een combinatie van deze modellen zijn: het auto regressieve voortschrijdend gemiddelde (autoregressive moving average: ARMA) model, het auto regressieve geïntegreerde voortschrijdend gemiddelde (autoregressive integrated moving average: ARIMA) model (Box & Jenkins, 1976) en het Seasonal ARIMA of te wel het SARIMA model.
- Voorbeelden van de non-lineair modellen zijn auto regressieve heteroskedastische (ARCH) modellen die weer een grote verzameling van modellen omvat.

AR modellen zijn gebaseerd op het verklaren van de huidige waarde van de reeks  $y_t$  als een functie van  $p$  vorige waarden,  $y_{t-1}, y_{t-2}, \dots, y_{t-p}$ , waarbij  $p$  het aantal stappen terug vaststelt om de huidige waarde te voorspellen. Een auto regressieve model van de orde  $p$ ,  $AR(p)$ , heeft de vorm

$$x_t = \phi_1 x_{t-1} + \phi_2 x_{t-2} + \dots + \phi_p x_{t-p} + \omega_t$$

Waarbij  $x_t$  stationair is en  $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_p$  constanten zijn met  $\phi_p \neq 0$ . Het is soms handig om het AR model als volgt te schrijven:

$$(1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p)x_t = \omega_t$$

Of  $\phi(B)x_t = \omega_t$  waarbij  $\phi(B) = (1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p)$  als de auto regressieve operator wordt gedefinieerd. Als we het AR model van de eerste orde bekijken dus  $x_t = \phi_1 x_{t-1} + \omega_t$  en er wordt achterwaarts geïtereerd dan kan het AR model als een lineair proces worden aangegeven door

$$x_t = \sum_{j=0}^{\infty} \phi^j \omega_{t-j}$$

Het voortschrijdend gemiddelde kan worden voorgesteld door het gemiddelde van de huidige waarde en de aangrenzende waarden ervoor en erna :

$$v_t = \frac{1}{3}(x_{t-1} + x_t + x_{t+1})$$

Waarbij  $x_t$  willekeurige variabelen zijn.

Het voortschrijdend gemiddelde (Moving Average) model van de orde  $q$ , MA( $q$ ), is als volgt gedefinieerd:

$$x_t = \omega_t + \theta_1 \omega_{t-1} + \theta_2 \omega_{t-2} + \dots + \theta_q \omega_{t-q},$$

Waarbij er  $q$  lags zijn in het voortschrijdend gemiddelde en  $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_q$  de parameters zijn,  $\theta_q \neq 0$ . Ook het MA model kan geschreven worden in de vorm

$$x_t = \theta(B)\omega_t$$

waarbij  $\theta(B) = (1 + \theta_1 B + \theta_2 B^2 + \dots + \theta_q B^q)$  als het voortschrijdend gemiddelde operator wordt gedefinieerd.

Het ARMA – model kan worden geschreven als:

$$x_t = \phi_1 x_{t-1} + \phi_2 x_{t-2} + \dots + \phi_p x_{t-p} + \omega_t + \theta_1 \omega_{t-1} + \theta_2 \omega_{t-2} + \dots + \theta_q \omega_{t-q},$$

Met  $\phi_p \neq 0, \theta_q \neq 0$  en tijdstippen  $t = 1, \dots, n$ .  $p$  en  $q$  zijn respectievelijk de auto regressieve – en de voortschrijdend gemiddelde orde.

Dit model, ARMA( $p, q$ ), kan ook wel op de volgende manier worden geschreven:

$$\phi(B)x_t = \theta(B)\omega_t$$

ARIMA, de geïntegreerde ARMA, is als volgt gedefinieerd:  $x_t$  is ARIMA( $p, d, q$ ) als  $\nabla^d x_t = (1 - B)^d x_t$  een ARMA( $p, q$ ) is.

Het ARIMA model wordt in het algemeen geschreven als:

$$\phi(B)(1 - B)^d x_t = \theta(B)\omega_t$$

Wanneer er sprake is van seizoeninvloeden wordt het ARIMA proces aangegeven door SARIMA (seasonal ARIMA). Het SARIMA model wordt als volgt geformuleerd:

$$\phi(B)\Delta^d X_t = \theta(B)\alpha_t$$

Bij het analyseren van data kan afhankelijk van het doel van het onderzoek worden gelet op:

- Algemene verkenning;
  - ✓ het onderzoek naar de grafiek die bij de data hoort
  - ✓ het onderzoek naar de autocorrelatie
- Beschrijving;
  - ✓ de onderverdeling maken van de bovengenoemde componenten: trend, seizoeninvloeden, conjunctuur en onregelmatige invloeden.
  - ✓ De marginale verdeling
- Voorspelling;
  - ✓ Met behulp van modellen, lineair en non-lineair
  - ✓ Uitgaande van de data, de uitkomst in de nabije toekomst proberen te beschrijven

In dit onderzoek is gelet op: de Algemeen verkenning, de onderverdeling van de componenten en een voorspelling uitgaande van de data.

### 3. Onderzoekresultaten

Uit de data verkregen van het Bureau Openbare Gezondheidszorg (B.O.G.) is duidelijk een onderscheid te maken tussen de individuen die behoren tot de groep vatbare personen, de groep die geïnfecteerd is en direct besmettelijk omdat de gegevens per data on set (het moment van de eerste symptomen) gegeven zijn. Het aantal individuen die tot de “removed” klasse behoren is af te leiden. De “Exposed” klasse is in de data niet zichtbaar. Daar de “Exposed” klasse vaker wordt weggelaten, omdat het niet cruciaal is voor de vatbare-geïnfecteerde interactie of omdat deze periode vrij kort is, is in dit onderzoek gekozen voor het SIR model(II). Hoewel het SIR model (III) het meest ideale model is voor het dengue onderzoek is er helaas geen gebruik van gemaakt omdat er geen gegevens van de muskietpopulatie zijn. Voor de numerieke oplossing van de differentiaalvergelijkingen wordt gebruik gemaakt van de Runge – Kutta methode van de 4<sup>e</sup> orde. Dit omdat het R programma, dat wordt toegepast voor

de simulatie, gebaseerd is op deze numerieke methode. Omdat de numerieke methode een getalsmatige benadering is worden er fouten gemaakt. De fout die optreedt bij deze methode is ook onderzocht. Verder zijn in een tijdreeks de gegevens van de jaren 2002 – 2012 verwerkt.

Uit de gegevens van het BOG en van het Centraal Bureau voor Burgerzaken (CBB) zijn de parameters per jaar op dag basis berekend in paragraaf 3.1 en in paragraaf 3.2 is de simulatie met het SIR model (II) uitgevoerd. De parameters zijn toegepast op de Runge-Kutta methode in paragraaf 3.3 waarbij ook de fout die optreedt wordt bekeken. Vervolgens wordt in paragraaf 3.4 de data toegepast op de tijdreeks analyse.

### 3.1. De parameters

In het SIR model is  $b$  het aantal infectieuze contacten per dag. Hoe meer contacten, hoe groter de kans op besmetting. Aangezien de aanwezigheid van de dengue muskiet noodzakelijk is voor de besmetting hoeft er geen overdracht van het virus bij elk contact plaats te vinden.

Het aantal individuen dat overgaat van vatbaar naar geïnfecteerd, dus het aantal nieuwe infecties, is  $\beta SI$ .

$$\beta = \frac{\text{aantal nieuwe besmettingen}}{\text{aantal vatbare personen} \times \text{aantal infectieuze personen}}$$

$\beta$  kan niet altijd berekend worden omdat men vaak niet over de juiste gegevens kan beschikken.  $\beta$  is een maat voor vatbaarheid. Elke geïnfecteerde is infectieus voor een bepaalde periode. De gemiddelde duur van de infectie is  $D$  en  $\nu = \frac{1}{D}$ .

Om de waarde van  $\beta$  en  $\nu$  te bepalen is dus alleen gebruik gemaakt van de gegevens van het BOG. Als we het SIR model toepassen op de data van 2002 dan is  $\beta = 0.0000001779196983230$  en  $b = 0.041513825290$ . De gemiddelde duur van de infectie in 2002 is  $D = 11.694545$  dagen. Als we als tijdseenheid 1 dag nemen dan is  $\nu = 0.08551$ . Omdat er 1620 mensen overleden zijn in Paramaribo en 4564 geboren, is dus de bevolkingstoename op een populatie van 233329 voor het jaar 2002 gelijk aan  $\mu = 0.012617$ . Op dag basis is  $\mu = \frac{0.012617}{365} = 0.0000346$  zodat volgens het SIR model (II) het reproductiegetal  $R_0 = \frac{b}{\mu + \nu} = 0.485288668$ . Er is volgens dit model dus geen sprake geweest van een epidemie omdat  $R_0 < 1$ .

De formule \*

$$I(t) + S(t) - \frac{v}{\beta} \ln S(t) = I(0) + S(0) - \frac{v}{\beta} \ln S(0)$$

kan ook gebruikt worden om  $\frac{v}{\beta}$  te schatten: Voor  $t \rightarrow \infty$  wordt  $I = I_\infty$  en  $S$  is het aantal vatbare personen aan het einde van de epidemie dus  $S = S_\infty$ . De formule \* toegepast, levert op

$$I_\infty + S_\infty - \frac{v}{\beta} \ln S_\infty = I_0 + S_0 - \frac{v}{\beta} \ln S_0$$

$\frac{v}{\beta}$  kan nu worden geschat met de formule

$$\frac{v}{\beta} = \frac{I_0 - I_\infty + S_0 - S_\infty}{\ln S_0 - \ln S_\infty}$$

Nu geldt dat

$$\frac{v}{\beta} = \frac{1 - 1 + 233329 - 233018}{12.36020475 - 12.35887098} = 233173.6356.$$

Omdat  $v = 0.08551$  is  $\beta = 0.000000366$  en de waarde voor  $b = 0.085566975$ .

Als we het SIR model (II) toepassen op de data van 2005 dan is  $\beta = 0.0000005416113764213$  en  $b = 0.127958395736$ . De gemiddelde duur van de infectie in 2005 is  $D = 9.974834437$  dagen. Als we als tijdseenheid 1 dag nemen dan is  $v = 0.100$ . Omdat er 1772 mensen overleden zijn in Paramaribo en 3812 geboren, is dus de bevolkingsgroei op een populatie van 236255 voor het jaar 2005 gelijk aan  $\mu = 0.008634738$ . Op dag basis is  $\mu = 0.000023657$  zodat volgens het SIR model (II) het reproductiegetal  $R_0 = \frac{b}{\mu+v} = 1.27928131$ . Hieruit blijkt dat het basis reproductiegetal  $> 1$ . Dit duidt aan dat er sprake moet zijn geweest van een epidemie.

Het model met de gegevens van 2005 ziet er als volgt uit:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= 0.000023657(N - S) - 0.0000005416113764213 SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000005416113764213 SI - (0.000023657 + 0.100) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.100 I - 0.000023657R \end{aligned}$$

Als we het SIR model toepassen op de data van 2009 dan is  $\beta = 0.0000002933759098124$  en  $b = 0.064135494396$ . De gemiddelde duur van de infectie in 2009 is  $D = 10.29919$  dagen. Als we als tijdseenheid 1 dag nemen dan is  $v = 0.097095$ . Omdat er 1604 mensen overleden zijn in Paramaribo en 4385 geboren, is dus de bevolkingstoename op een populatie van 218612 voor het jaar 2009 gelijk aan  $\mu = 0.012721$ . Op dag basis is  $\mu = 0.0000348525$  zodat volgens het

SIR model (II) het reproductiegetal  $R_0 = \frac{b}{\mu+\nu} = 0.660307$ . Hieruit blijkt dat het basis reproductiegetal  $< 1$ ; dit duidt aan dat er geen sprake is geweest van een epidemie. Het model met de gegevens van 2009 wordt nu

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0000348525(N - S) - 0.0000002933759098124SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000002933759098124SI - (0.0000348525 + 0.097095) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.097095I - 0.0000348525R\end{aligned}$$

Voor 2012 is  $\beta = 0.0000005460731266710$  en  $b = 0.124213069831$ . De gemiddelde duur van de infectie in 2012 is  $D = 9.605655$  dagen. Per dag is  $\nu = 0.104105$ . In 2012 zijn er in Paramaribo 1807 mensen overleden en 4540 geboren. De bevolkingsgroei op een populatie van 227466 is gelijk aan  $\mu = 0.012014982$ . Per dag is  $\mu = 0.0000329$  en volgens het SIR model (II) is het reproductiegetal  $R_0 = \frac{b}{\mu+\nu} = 1.19277$ . Hieruit blijkt dat het basis reproductiegetal  $> 1$ . In 2012 was er wel sprake van een epidemie.

Het volgend model wordt verkregen met de gegevens voor 2012:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0000329(N - S) - 0.0000005460731266710 SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000005460731266710 SI - (0.0000329 + 0.104105) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.104105I - 0.0000329R\end{aligned}$$

De verschillende parameters en  $R_0$  zijn voor de jaren 2002 tot en met 2012 berekend en in een tabel verwerkt.

Jaar	$N$	$\beta$	$b$	$\mu$	$\nu$	$R_0$
2002	233329	0.0000001779	0.0415138	0.0000346	0.08550995	0.48528913
2003	236230	0.000000140669	0.033230	0.00003024	0.0882585	0.3763820
2004	238837	0.0000001469740	0.0351028	0.00002524	0.1089109	0.322233
2005	236255	0.0000005416114	0.127958	0.00002366	0.0928	1.261485
2006	238295	0.0000003164696	0.0754131	0.00002741	0.09727165	0.7750654
2007	240679	0.0000000856753	0.0206202	0.00002863	0.1048951	0.1965260
2008	240810	0.0000002760748	0.0664816	0.00003042	0.0972222	0.68360
2009	218612	0.0000002933759	0.0641355	0.00003485	0.097095	0.660307
2010	221393	0.0000004426662	0.0980319	0.00003225	0.1041758	0.94046
2011	223999	0.0000003155342	0.0706793	0.00003262	0.1043689	0.67699517
2012	227466	0.0000005460731	0.1242131	0.0000329	0.104105	1.19277

Tabel 1: parameters voor het SIR model (II) voor de jaren 2002 - 2012



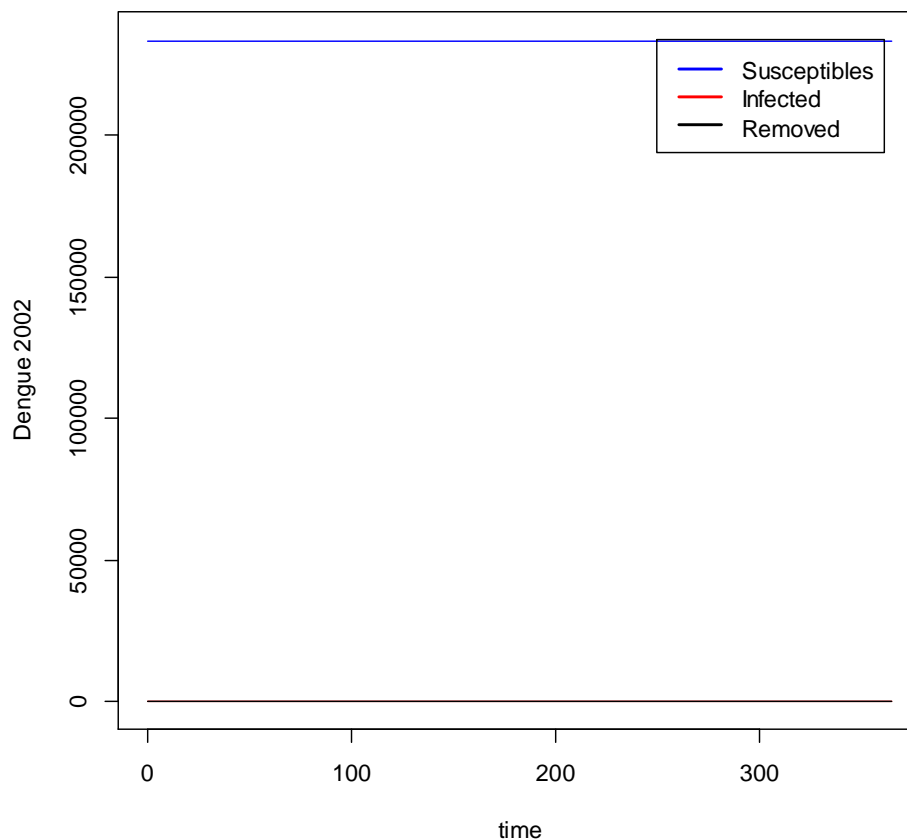
### 3.2. Het SIR model (II)

Om na te kunnen gaan of uit de gegevens van de afgelopen jaren er sprake is geweest van een epidemie, wordt er gebruik gemaakt van simulatie. Voor deze simulatie is gebruik gemaakt van het SIR model(II) en de tijdreeks analyse en is geprogrammeerd in R. De data van de jaren 2002, 2005, 2009 en 2012 zijn in dit hoofdstuk nader bekeken. De simulatie van het SIR model maakt gebruik van de vierde orde Runge-Kutta algoritme voor een numerieke oplossing. De R code die gebruikt is voor deze simulatie is in appendix A aangegeven.

Voor 2002 ziet het model er als volgt uit:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0000346(N - S) - 0.0000001779196983230 SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000001779196983230 SI - (0.0000346 + 0.08551) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.08551 I - 0.0000346R\end{aligned}$$

In R is de grafiek



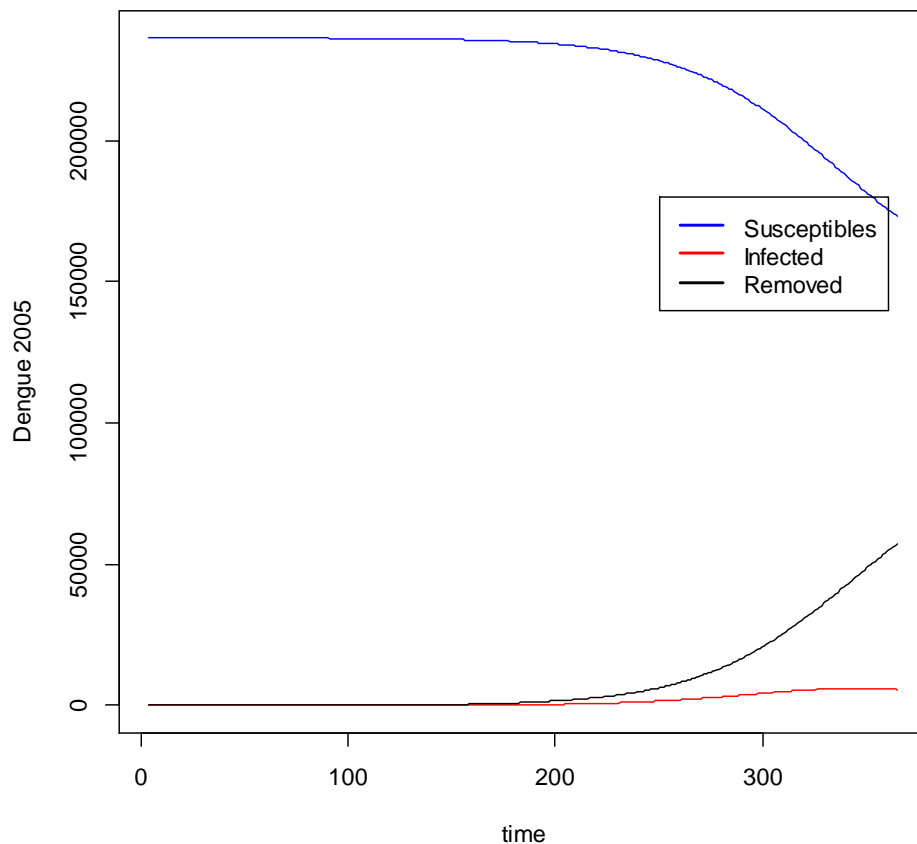
Figuur 4: Het SIR model voor dengue 2002.

De grafieken van  $S(t)$ ,  $I(t)$  en  $R(t)$  lijken op horizontale lijnen. Omdat het aantal “Infected” voor dat jaar niet noemenswaardig is treedt er ook in de klassen “Susceptibles” en “Removed” geen significante verandering op.  $S$ ,  $I$  en  $R$  lijken op constante functies. De grafieken van de functies  $I(t)$  en  $R(t)$  vallen samen dus één van de grafieken ( $I(t)$ ) is niet zichtbaar. In deze simulatie is duidelijk dat er geen sprake is van een epidemie.

De gegevens van 2005 in R verwerkt uitgaande van het model

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= 0.000023657(N - S) - 0.0000005416113764213 SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000005416113764213 SI - (0.000023657 + 0.100) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.100 I - 0.000023657R \end{aligned}$$

levert de volgende tekening op:



**Figuur 5: Het SIR model voor dengue 2005**

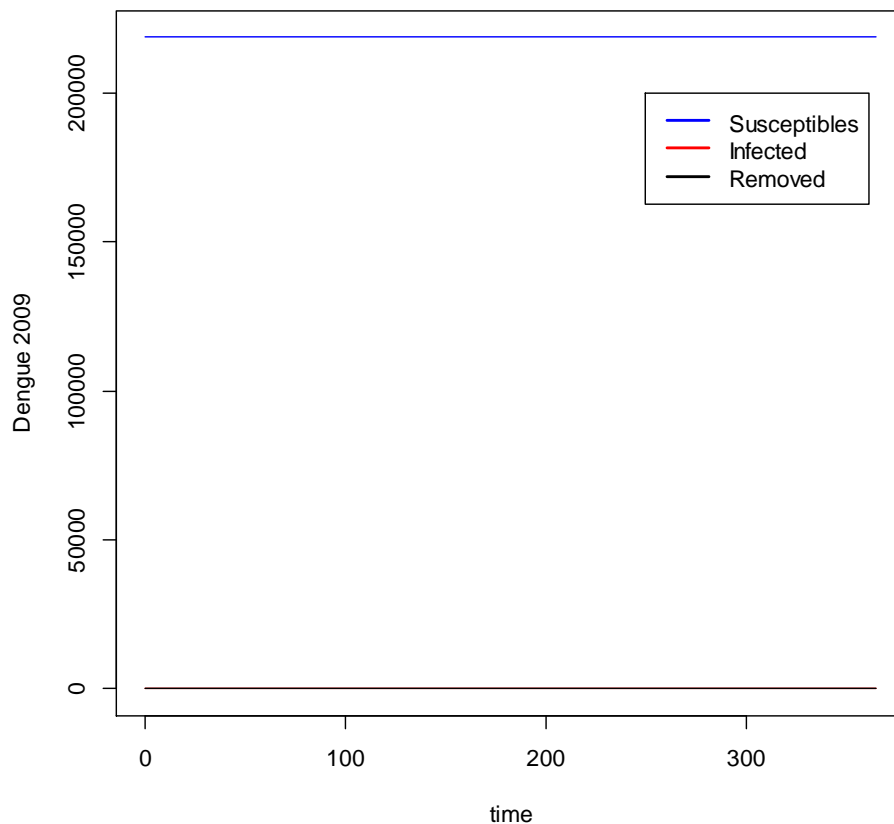
In deze figuur neemt de grafiek van de vatbare personen (Susceptibles) af en komen uiteindelijk via de “Infected” klasse terecht in de “Removed” klasse. Omdat  $R(t)$  cumulatief is zal deze

monotoon stijgen. De vatbare personen die geïnfecteerd raken worden in  $S(t)$  steeds afgetrokken;  $S(t)$  is een monotoon dalende functie. Vanwege de hoge waarden op de verticale as en vanwege een relatief klein aantal geïnfecteerden is de stijging van  $I(t)$  niet duidelijk zichtbaar. De grafiek van  $I(t)$  is daarom in Figuur 10 apart getekend. De tekening voor de gegevens van 2005 verschilt van die van 2002 omdat er in 2005 wel sprake was van een epidemie.

De gegevens van 2009 in R verwerkt met het model

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0000348525(N - S) - 0.0000002933759098124SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000002933759098124SI - (0.0000348525 + 0.097095) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.097095I - 0.0000348525R\end{aligned}$$

levert de volgende tekening:



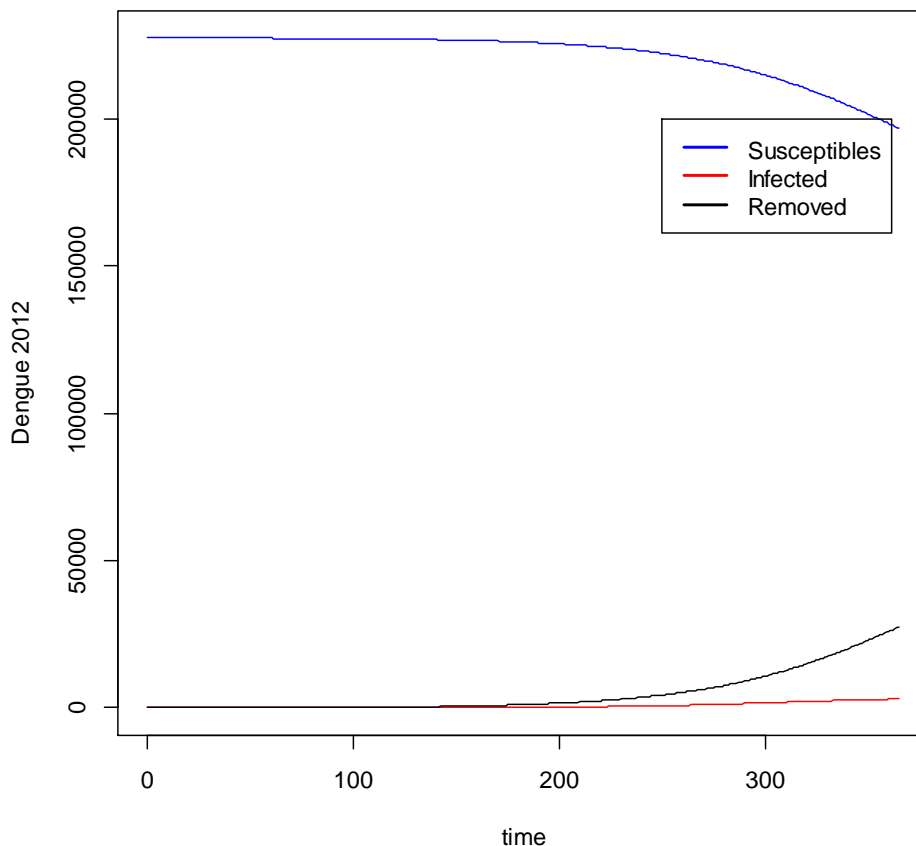
**Figuur 6: Het SIR model voor dengue 2009**

Deze simulatie lijkt veel op die van 2002; ook in 2009 was er geen epidemie.

De gegevens voor 2012 worden met het volgend model:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= 0.0000329(N - S) - 0.0000005460731266710 SI \\ \frac{dI}{dt} &= 0.0000005460731266710 SI - (0.0000329 + 0.104105) I \\ \frac{dR}{dt} &= 0.104105I - 0.0000329R\end{aligned}$$

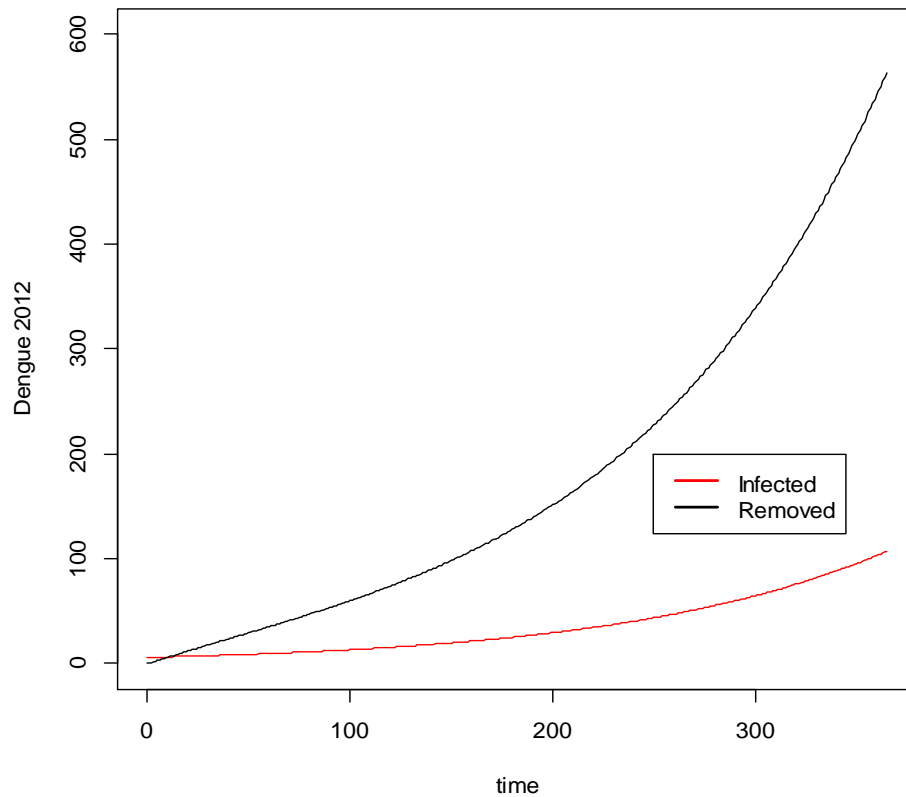
verwerkt in R. Het resultaat ziet er als volgt uit:



**Figuur 7: Het SIR model voor dengue 2012**

In 2012 was er wel een epidemie. Deze tekening vertoont overeenkomsten met de tekening van het jaar 2005; het jaar van een epidemie. Ook in deze tekening is het verloop van de grafiek van de functies  $I$  en  $R$  niet duidelijk zichtbaar vanwege de grootte van de waarden op de verticale as. Volgens de theorie zal, als er sprake is van een epidemie, de “infected” functie  $I(t)$  exponentieel moeten stijgen.

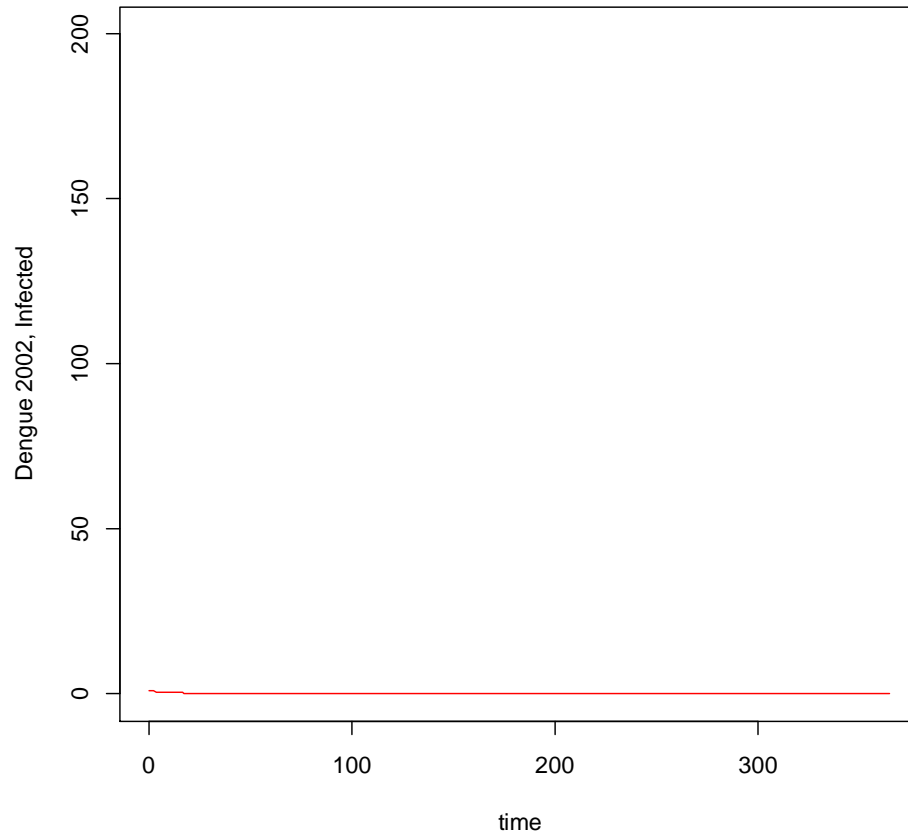
Als alleen de “infected”- en “removed” functies getekend worden dan ziet de tekening in R voor de data van 2012 er als volgt uit:



Figuur 8: De grafieken van  $I(t)$  en  $R(t)$  voor dengue 2012

Het verloop van de grafiek van de “Infected” functie is wel cruciaal voor het detecteren van de dengue epidemie. Op grond daarvan is het wel belangrijk te weten of het verloop van die grafiek niet wordt beïnvloed door de hoge waarden op de verticale as. Daarom is er voor gekozen om voor de jaren die zijn onderzocht alleen de “Infected” grafiek te tekenen.

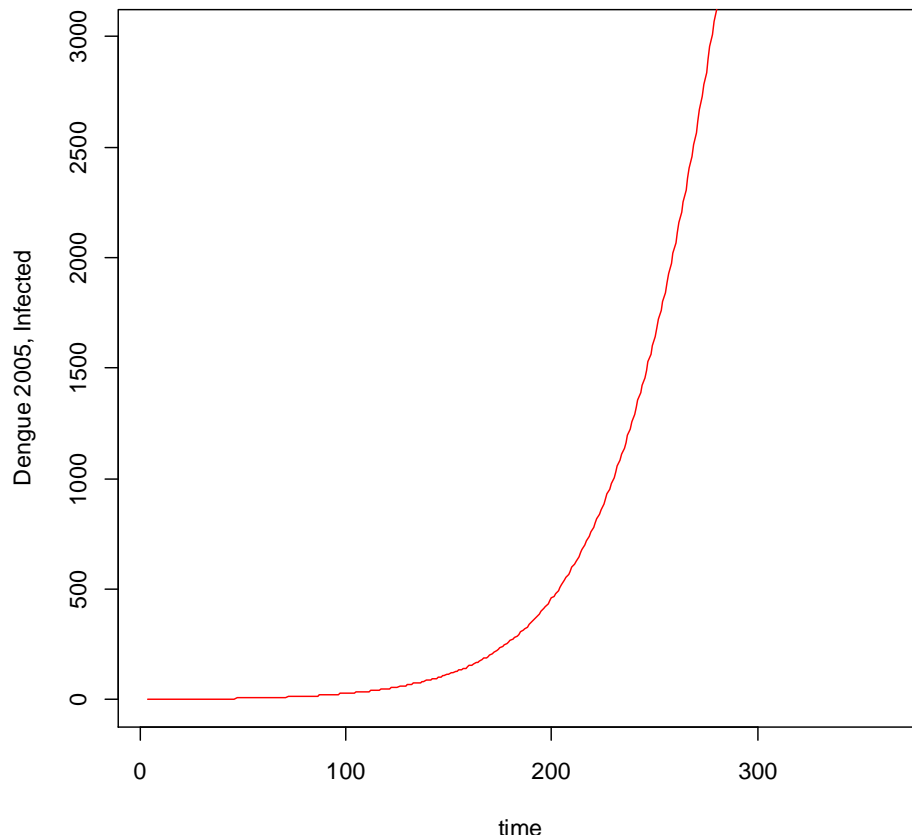
Als alleen "Infected" wordt getekend voor 2002 wordt de grafiek:



**Figuur 9:** De grafiek van de geïnfecteerden voor dengue 2002

In het jaar 2002 was er geen sprake van een epidemie en de grafiek van  $I(t)$  is een vrij horizontale lijn. Er is geen exponentiële groei die mogelijk een maximum kan bereiken.

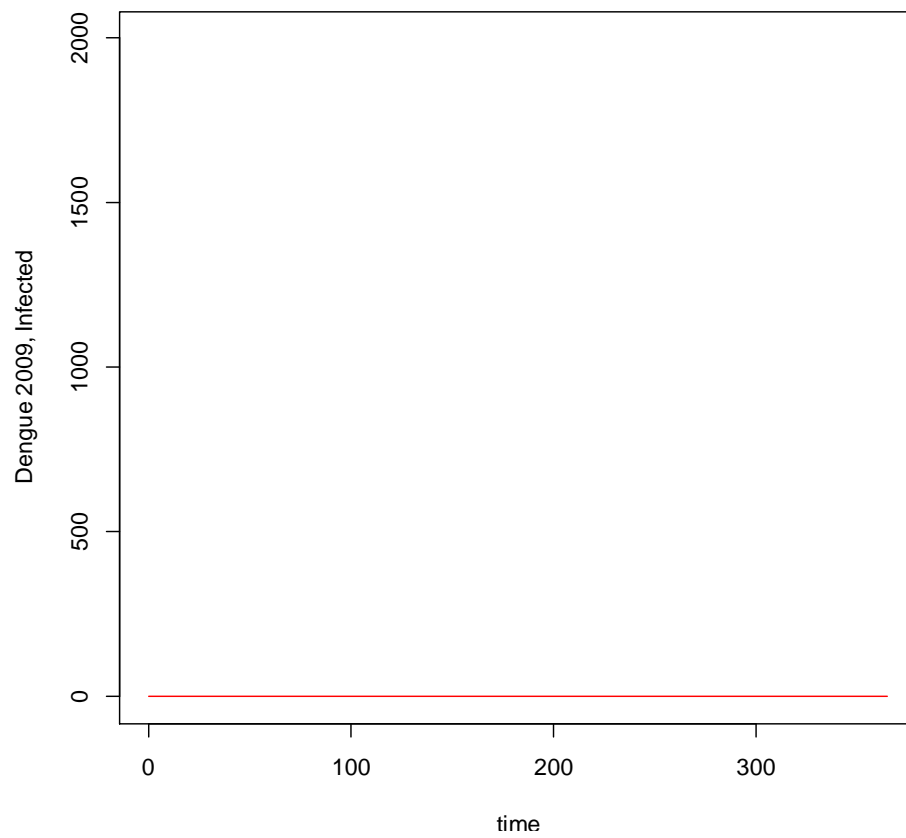
Voor 2005 ziet de "Infected" functie er als volgt uit:



Figuur 10: De "Infected" functie,  $I(t)$  voor dengue 2005

In deze tekening is er duidelijk een exponentiële groei en in dat jaar was er een epidemie.

Voor 2009 wordt de grafiek van de functie  $I(t)$  het volgende:

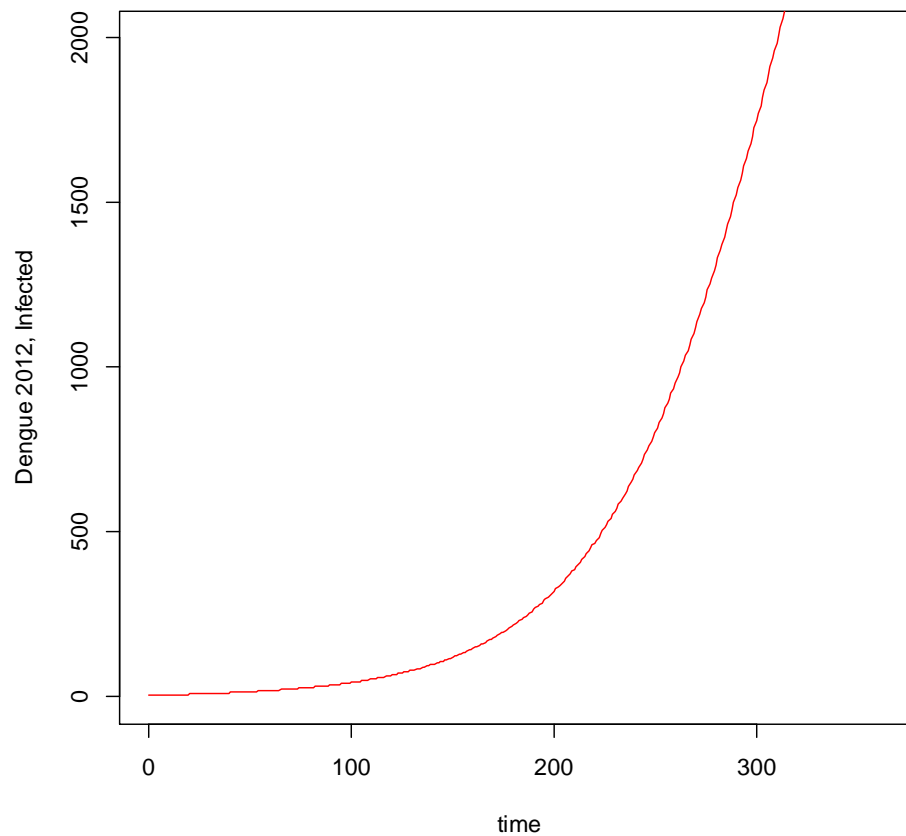


Figuur 11: De "Infected" functie,  $I(t)$ , voor dengue 2009

Ook deze grafiek is zoals de grafiek van  $I(t)$  voor 2002 een horizontale lijn. Het jaar 2009 was geen epidemie jaar.



Voor 2012 is de grafiek van de “Infected” functie:



Figuur 12: De “Infected” functie,  $I(t)$ , voor dengue 2012

Voor 2012 is er een exponentiële groei voor de “Infected” klasse en zoals eerder gesteld is 2012 een epidemie jaar geweest.

De data van B.O.G. die gebruikt zijn in dit onderzoek zijn van de jaren 2002 tot en met 2012. Voor een duidelijk verschil tussen een epidemie jaar en een jaar waarin er geen sprake was van een epidemie zijn de gegevens verwerkt van de jaren 2005 en 2012 enerzijds (wel epidemie jaar) en 2002 en 2009 anderzijds (geen epidemie jaar). Ook voor de overige jaren 2003, 2004, 2006, 2007, 2008, 2010 en 2011 zijn de gegevens verwerkt in het SIR model en is gebleken dat deze jaren geen noemenswaardig beeld vormden. De simulatie en de R code zijn in appendix B aangegeven.

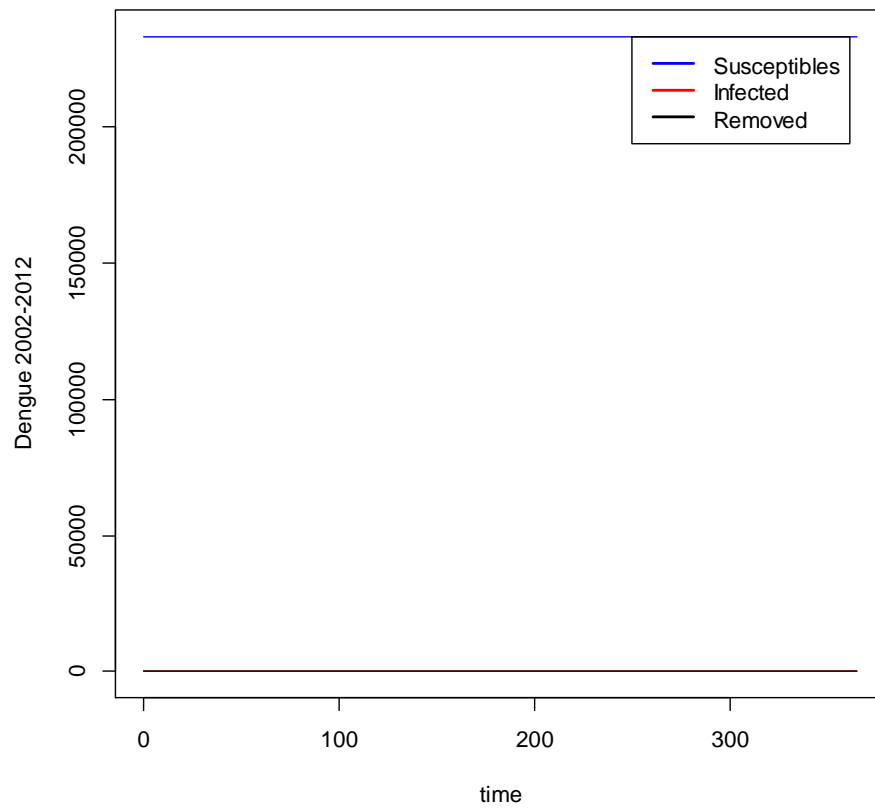
Als uit tabel 1. de gemiddelde waarden voor  $\beta$ ,  $\mu$  en  $\nu$  worden bepaald voor de 11 jaren, 2002 tot en met 2012, dan zal het SIR model er als volgt uit zien:

$$\frac{dS}{dt} = 0.000030256364(N - S) - 0.0000002984567 SI$$

$$\frac{dI}{dt} = 0.0000002984567 SI - (0.000030256364 + 0.098601182) I$$

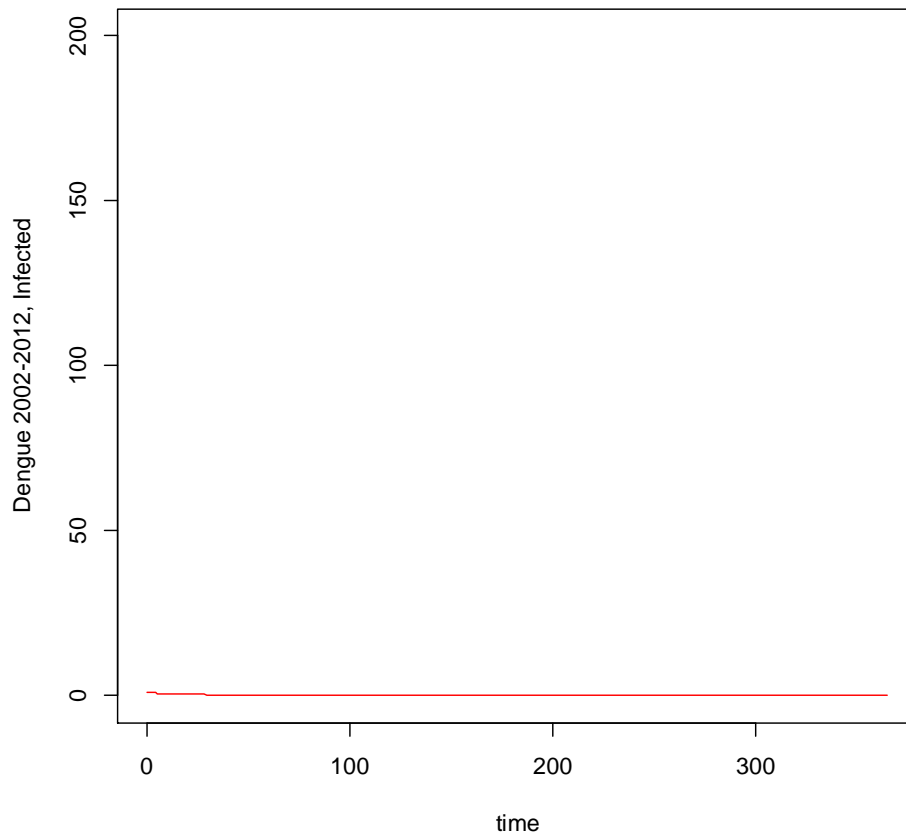
$$\frac{dR}{dt} = 0.098601182 I - 0.000030256364 R$$

De simulatie van dit model ziet er als volgt uit:



Figuur 13: Het SIR model voor dengue 2002-2012

De grafiek van de “Infected” functie voor dit model wordt



Figuur 14: De “Infected” functie,  $I(t)$ , voor dengue 2002-2012

Deze figuur geeft de indruk dat er in de periode 2002-2012 nauwelijks sprake is geweest van dengue gezien het verloop van de grafiek van de “Infected” functie.

### 3.3. De Runge-Kutta methode

Voor de numerieke oplossing van het volgend stelsel is de Runge - Kutta methode toegepast.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\mu + v) I \\ \frac{dR}{dt} &= v I - \mu R\end{aligned}$$

Met  $N = 233329$ ,  $\mu = 0.0000346$ ,  $\beta = 0.0000001779196983230$ ,  $v = 0.08551$ ;  $S_0 = 233328$  en  $I_0 = 1$  is het stelsel

$$\frac{dS}{dt} = f(t, S, I) \text{ met } f(t, S, I) = 0.0000346(N - S) - 0.0000001779196983230 SI$$

$$\frac{dI}{dt} = g(t, S, I) \text{ met } g(t, S, I) = 0.0000001779196983230 SI - (0.0000346 + 0.08551) I$$

De Runge - Kutta formule van de 4<sup>e</sup> orde met  $h = 0.01$  is

$$S(0.01) \approx S_1 = S_0 + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

$$I(0.01) \approx I_1 = I_0 + \frac{1}{6}(l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4)$$

met

$$\left\{ \begin{array}{l} k_1 = hf(t_0, S_0, I_0) \\ l_1 = hg(t_0, S_0, I_0) \\ k_2 = hf\left(t_0 + \frac{h}{2}, S_0 + \frac{1}{2}k_1, I_0 + \frac{1}{2}l_1\right) \\ l_2 = hg\left(t_0 + \frac{h}{2}, S_0 + \frac{1}{2}k_1, I_0 + \frac{1}{2}l_1\right) \\ k_3 = hf\left(t_0 + \frac{h}{2}, S_0 + \frac{1}{2}k_2, I_0 + \frac{1}{2}l_2\right) \\ l_3 = hg\left(t_0 + \frac{h}{2}, S_0 + \frac{1}{2}k_2, I_0 + \frac{1}{2}l_2\right) \\ k_4 = hf(t_0 + h, S_0 + k_3, I_0 + l_3) \\ l_4 = hg(t_0 + h, S_0 + k_3, I_0 + l_3) \end{array} \right.$$

Toegepast op de gegevens hierboven geldt:

$$k_1 = -0.000414791$$

$$l_1 = -0.000440309$$

$$k_2 = -0.0004147$$

$$l_2 = -0.000440212$$

$$k_3 = -0.0004147$$

$$l_3 = -0.000440212$$

$$k_4 = -0.000414608$$

$$l_4 = -0.000440115$$

zodat

$$S_1 = 233327.9996$$

$$I_1 = 0.999559788$$

Met de volgende gegevens:

$N = 233329$ ,  $\mu = 0.0000346$ ,  $\beta = 0.00000017792$  en  $\nu = 0.08551$ ;  $S_1 = 233327.9996$  en  $I_1 = 0.999559788$

en met het stelsel:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= f(t, S, I) \text{ met } f(t, S, I) = \mu N - \mu S - \beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= g(t, S, I) \text{ met } g(t, S, I) = \beta SI - (\mu + \nu) I\end{aligned}$$

kan worden berekend:

$$S(0.02) \approx S_2 = S_1 + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

$$I(0.02) \approx I_2 = I_1 + \frac{1}{6}(l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4)$$

met

$$k_1 = hf(t_1, S_1, I_1) = -0.000414608$$

$$l_1 = hg(t_1, S_1, I_1) = -0.000440115$$

$$k_2 = hf\left(t_1 + \frac{h}{2}, S_1 + \frac{1}{2}k_1, I_1 + \frac{1}{2}l_1\right) = -0.000414517$$

$$l_2 = hg\left(t_1 + \frac{h}{2}, S_1 + \frac{1}{2}k_1, I_1 + \frac{1}{2}l_1\right) = -0.000440018$$

$$k_3 = hf\left(t_1 + \frac{h}{2}, S_1 + \frac{1}{2}k_2, I_1 + \frac{1}{2}l_2\right) = -0.000414517$$

$$l_3 = hg\left(t_1 + \frac{h}{2}, S_1 + \frac{1}{2}k_2, I_1 + \frac{1}{2}l_2\right) = -0.000440018$$

$$k_4 = hf(t_1 + h, S_1 + k_3, I_1 + l_3) = -0.000414425$$

$$l_4 = hg(t_1 + h, S_1 + k_3, I_1 + l_3) = -0.000439921$$

is

$$S_2 = S_1 + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) = 233327.9992$$

$$I_2 = I_1 + \frac{1}{6}(l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4) = 0.99911977$$

De Runge-Kutta methode is voor het jaar 2002 toegepast. Vanwege de stap  $h = 0.01$ , wordt deze methode dus 365 maal honderd keer uitgevoerd. Ook voor een stapgrootte van  $h = 0.1$  en  $h = 1$  worden de eindwaarden van  $S$  en  $I$  berekend. De eindwaarden van  $S$  en  $I$  worden steeds  $S_{365}$  en  $I_{365}$  genoemd. De gegevens staan in de volgende tabel aangegeven:

**voor 2002**

		geschatte waarde		
werkelijke eindwaarde		h=1	h=0.1	h=0.01
S365	233018	233327.0808	233327.0808	233327.0808
I365	24	0.000000104788	0.00000010479	0.0000001047878

Tabel 2: de werkelijke en de geschatte waarde voor  $I$  en  $S$  voor 2002

**voor 2005**

		geschatte waarde		
werkelijke eindwaarde		h=1	h=0.1	h=0.01
S365	235451	233327.3764	233320.2225	194892.5687
I365	9	1.130048604	2.622324702	5200.906547

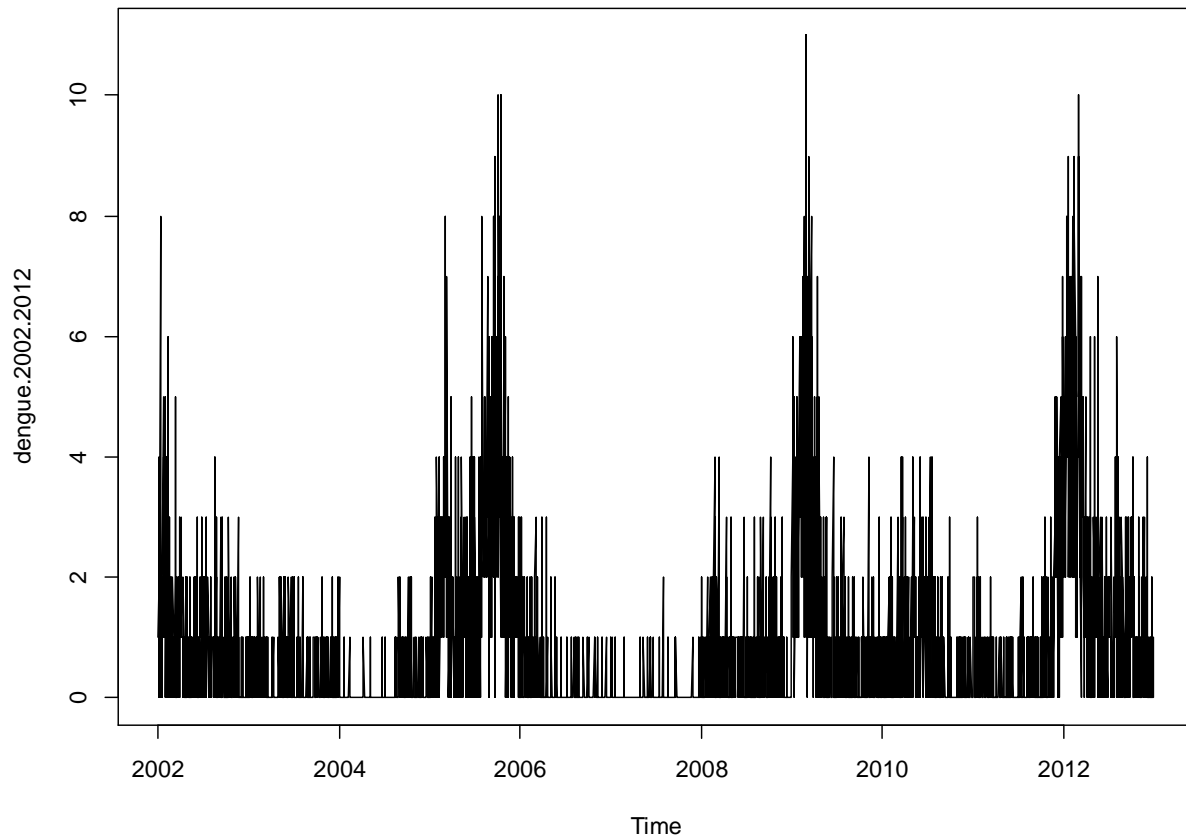
Tabel 3: de werkelijke en de geschatte waarde voor  $I$  en  $S$  voor 2005

Uit de tabellen: Tabel 2 en Tabel 3 blijkt dat de numerieke oplossing niet convergeert naar de exacte oplossing voor  $h \rightarrow 0$ . Dit houdt in dat de Runge –Kutta methode voor deze gegevens niet stabiel is.

### 3.4. De tijdreeks analyse

In Figuur 14 is de grafiek van de “Infected” functie getekend met behulp van het SIR model. Deze figuur geeft de indruk dat er in de periode 2002-2012 nauwelijks sprake is geweest van dengue.

De data van 2002 – 2012 daarentegen in een tijdreeks verwerkt in R voor de “Infected” functie geeft een totaal ander beeld. Deze tijdreeks ziet er als volgt uit:



Figuur 15: De tijdreeks voor “Infected” dengue 2002-2012

In de figuur hierboven zijn de geïnfecteerden van de jaren 2002 tot en met 2012 verwerkt.

In de tekening is herhaling van de grote golven duidelijk zichtbaar. Deze grote golven geven aan dat in de jaren 2002, 2005, 2009 en 2012 een piek is bereikt. Het aantal dengue gevallen in die jaren is dus toegenomen. Dit stelt een periodiek (cyclische) verloop van de dengue epidemie in Suriname voor.

Belangrijke waarden die bij de “Infected” functie behoren zijn in R berekend:

```
summary(infected)
```

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.0000	0.0000	0.0000	0.8102	1.0000	11.0000

Ook de autocorrelatie is onderzocht en berekend. De autocorrelatie is de samenhang van waarnemingen op een bepaald tijdstip met waarnemingen van dezelfde reeks op een ander tijdstip [38]. De correlatiecoëfficiënt ligt tussen -1 en +1. Bij -1 is er sprake van een perfecte negatieve correlatie (verband) en bij +1, een perfecte positieve correlatie. Er is geen correlatie als de correlatiecoëfficiënt 0 is. Op basis van toeval zal de de correlatie wel van 0 afwijken.

Maar met de p-waarde wordt beoordeeld of het verband significant is. Bij een p-waarde die kleiner is dan 0.05 is een verband statistisch significant [39]. In de tabel hieronder is de autocorrelatie van de jaren 2002 tot en met 2012 berekend:

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
2002		0.434	0.2558	0.297	-0.376	0.558	0.2399	-0.302	-0.038	0.173	-0.225
2003			0.5806	0.211	-0.6765	0.739	0.6035	-0.704	-0.076	0.619	-0.726
2004				0.487	-0.4315	0.602	0.849	-0.508	-0.623	0.584	-0.428
2005					-0.128	0.476	0.357	-0.217	-0.312	-0.112	-0.114
2006						-0.633	-0.405	0.649	0.009	-0.316	0.766
2007							0.506	-0.768	-0.29	0.418	-0.674
2008								-0.439	-0.545	0.517	-0.491
2009									0.066	-0.396	0.759
2010										-0.439	0.069
2011											-0.413
2012											

Tabel 4: de autocorrelatie voor 2002-2012

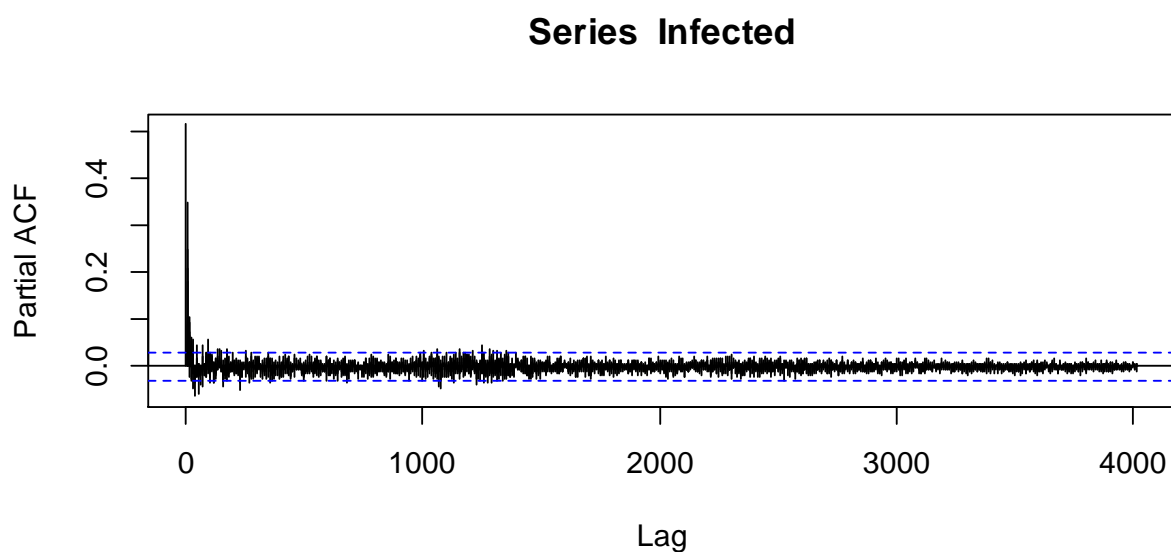
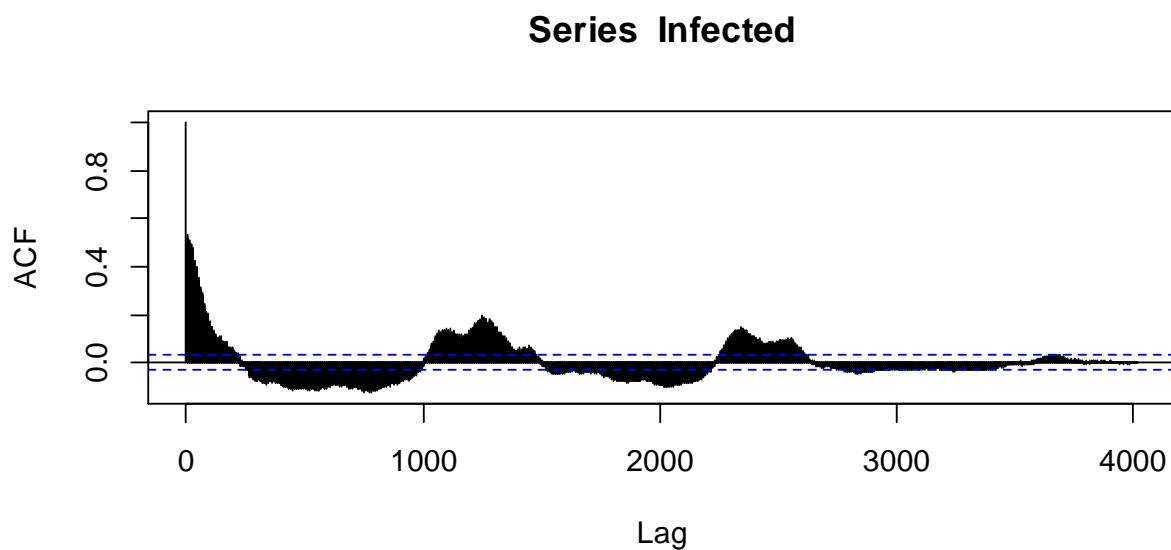
Als de autocorrelatie wordt berekend op twee opeenvolgende tijdstippen, spreekt men van een vertragingfactor één ("lag" = 1). De autocorrelatie kan ook worden berekend tussen waarden die meer dan één tijdseenheid uit elkaar liggen ("lag" = 2, 3, ..., k) [38]. In een grafiek wordt de autocorrelatie functie (ACF) tegen de "lags" uitgezet.

Ook de partiële autocorrelatie functie (PACF) wordt grafisch weergegeven. De partiële autocorrelatiecoëfficiënt is een maat voor samenhang tussen de waarnemingen  $Y_t$  en  $Y_{t-k}$ , waarbij gecorrigeerd is voor de correlatie van  $Y_t$  met tussenliggende waarnemingen minder dan k "lags" terug in de tijd (dus:  $Y_{t-1}, Y_{t-2}, \dots, Y_{t-k}$ ) [38]. In de grafiek van de PACF wordt de partiële autocorrelatiecoëfficiënt uitgezet tegen het aantal "lags".

De grafiek van de partiële autocorrelatie functie wordt gebruikt om de orde van een AR model te identificeren. De partiële autocorrelatie van een AR(p) model is nul (0) bij lag  $\geq p + 1$ .

De autocorrelatie - en de partiële autocorrelatie functies zijn als volgt getekend:





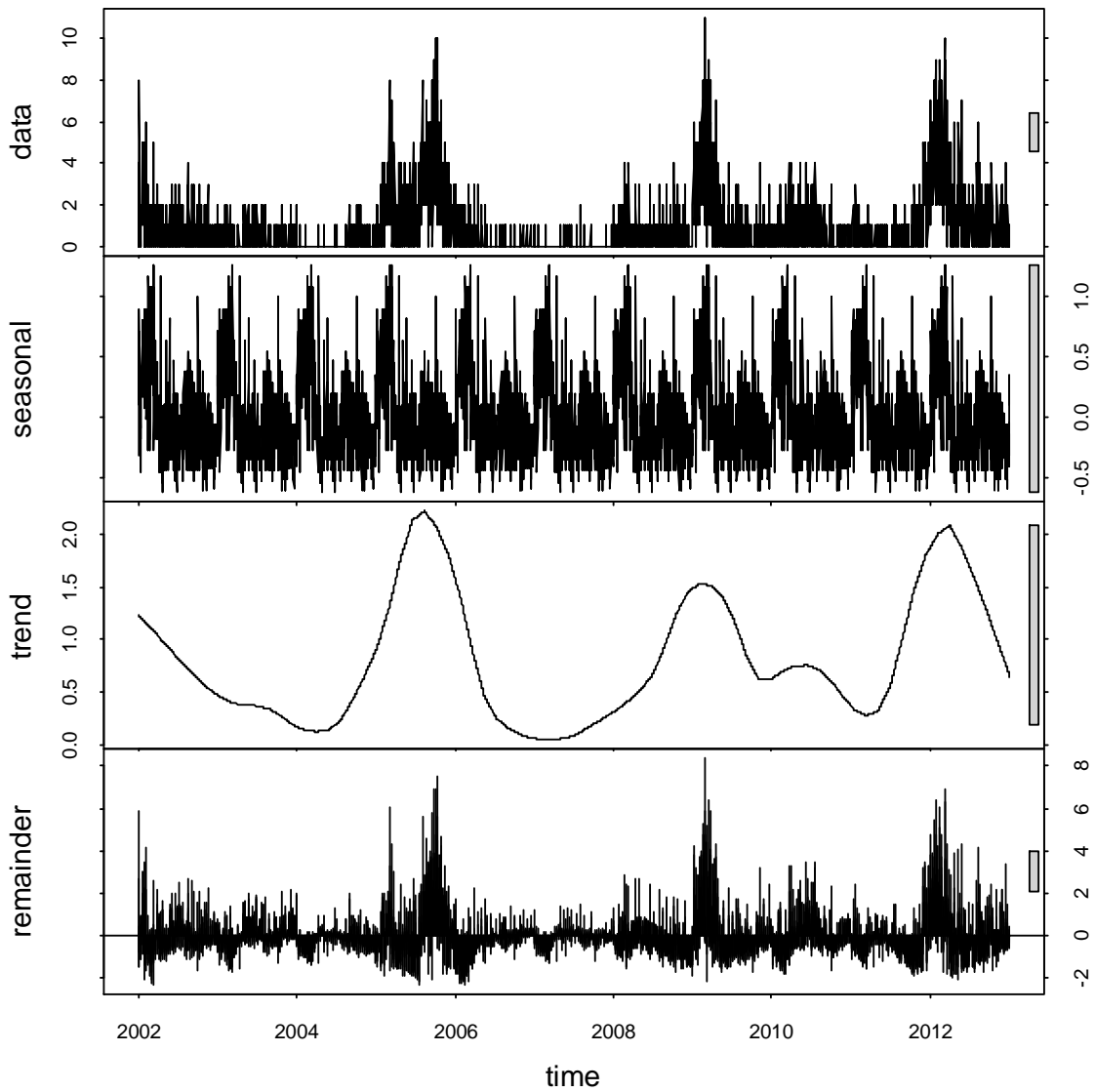
Figuur 16: Autocorrelatie en partiële autocorrelatie van de "Infected" functie dengue 2002-2012

Er is geen sterke autocorrelatie. Hoewel er nog een cyclisch verloop is, is die zwakker en minder regelmatig.

De partiële autocorrelatie is in de eerste lag<sup>3</sup> vrij hoog in vergelijking met de overige lags, die tussen de gestippelde lijnen liggen. Dit geeft aan dat een auto regressief model van de orde 1, AR(1), geschikt is.

<sup>3</sup> De autocorrelatie bij lag 1 beschrijft hoe de data van deze dag gerelateerd wordt met de data van de vorige dag.

De componenten: seizoeninvloeden, trend en onregelmatige invloeden, zijn in de volgende tekening te zien:



Figuur 17: Decompositie van de “Infected” functie voor dengue 2002-2012

In deze tekening is duidelijk dat er sprake is van seizoeninvloeden en volgens de trend wordt er in 2005 en in 2012 de hoogste piek bereikt; deze zijn de epidemie jaren.

Bij het modelleren van de seasonal component, die een cyclisch verloop heeft, wordt gebruik gemaakt van de vergelijking voor “seasonal cycle” namelijk:

$$y = \alpha + \beta \sin(2\pi t) + \gamma \cos(2\pi t) + \varepsilon$$

De parameters zijn in R geschat:

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t )
(Intercept)	0.81016	0.02152	37.645	< 2e-16 ***
sin(time * 2 * pi)	0.15691	0.03044	5.155	2.65e-07 ***
cos(time * 2 * pi)	0.15943	0.03044	5.238	1.70e-07 ***

Residual standard error: 1.363 on 4011 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.01329, Adjusted R-squared: 0.0128

F-statistic: 27.01 on 2 and 4011 DF, p-value: 2.232e-12

Vanwege de zeer lage p-waarde mag gesteld worden dat de parameters zeer significant (statistisch verantwoorde conclusies toelatend) zijn.

## 4. conclusie

In dit onderzoek is aanvankelijk de data van de jaren 2002, 2005, 2009 en 2012 bekeken omdat het aantal dengue gevallen in die jaren het hoogst lag. De resultaten van de overige jaren zijn in appendix B aangegeven. Volgens het B.O.G. waren de jaren 2005 en 2012 de dengue jaren van de afgelopen 12 jaren.

Het doel van dit onderzoek is om na te gaan of uit de historische gegevens een dengue epidemie kan worden vastgesteld. Het SIR model (II) is toegepast op de jaren 2002 tot en met 2012. Uit dit model is gebleken dat uitgaande van zowel het berekenen van de parameters en het bepalen van  $R_0$ , het reproductiegetal, in paragraaf 3.1 als ook de simulatie in R met het SIR model in paragraaf 3.2, er gesteld kan worden wanneer er sprake is van een epidemie; in de epidemiejaren is het reproductiegetal  $> 1$  en in de simulatie veranderen de grafieken. Echter geeft de simulatie niet het beeld dat verwacht wordt. Bij de simulatie in R wordt gebruik gemaakt van de Runge-Kutta methode van de vierde orde en de fout die ontstaat bij het simuleren is niet stabiel. Dat blijkt uit de tabellen: Tabel 2 en Tabel 3. Het reproductiegetal geeft wel steeds de juiste conclusie.

Noemenswaard is het feit dat bij het uitvoeren van het SIR model onder andere de waarde van  $\beta$  een gemiddelde waarde is geweest.  $\beta$  stelt de overdrachtssnelheid voor en uit de data is gebleken dat  $\beta$  niet constant is. Deze heeft mogelijk veroorzaakt dat bij het simuleren niet het juiste beeld is geschetst. Een beter resultaat zal mogelijk worden geleverd als  $\beta$  niet wordt gezien als een constante maar als een functie in de tijd omdat per tijdsinterval de waarde van  $\beta$  bepaald moet worden. Dit wordt aanbevolen voor vervolgstudie.

Hoewel het SIR model (II) niet het ideale model is, heeft het met de toegepaste data wel redelijk een dengue epidemie kunnen vaststellen. Vanwege het grote verschil in populatie en geïnfecteerden komt de tekening van  $I(t)$  niet tot zijn recht in Figuur 4 en Figuur 6. Uitgaande van Figuur 9, Figuur 10, Figuur 11 en Figuur 12 kan worden geconcludeerd of er sprake is van een epidemie of niet.

Het SIR model is in Figuur 13 opnieuw toegepast, maar nu voor de periode 2002 – 2012. Deze tekening geeft een beeld dat helemaal niet overeenkomt met de werkelijkheid. In Figuur 14 is alleen de “Infected” functie getekend die een vrij constant verloop heeft. Hieruit kan worden geconcludeerd dat er in de jaren 2002-2012 nooit een epidemie is geweest hetgeen niet waar is. Ook hier is de mogelijke reden daartoe dat er voor de periode 2002-2012 een constante  $\beta$  wordt gebruikt. De lage beginwaarde van 2002 en de constante  $\beta$  hebben veroorzaakt dat de opeenvolgende veranderingen volgens het SIR model niet noemenswaardig zijn. De “Infected” functie is voor de periode 2002-2012 daarom vrij horizontaal. Voor het SIR model zijn de parameters berekend en als constante toegepast. Voor een juiste weergave zouden de parameters afhankelijk van de tijd moeten zijn.

In de tijdreeks, Figuur 15, wordt de data voor de geïnfecteerden voor de jaren 2002-2012 ook uitgezet. De tijdreeks geeft in vergelijking met het SIR model (II) voor de periode van 2002-2012 nu wel het beeld dat overeenkomt met de werkelijke data (hier wordt geen gebruik gemaakt van constante parameters). Hoewel in 2002 en in 2009 een verhoogd aantal dengue gevallen is te constateren volgens de tijdreeks, is volgens de wiskundige analyse van het SIR model (II) in die jaren geen sprake van een epidemie omdat  $R_0 < 1$ . Volgens het Bureau Openbare Gezondheidszorg waren 2002 en 2009 werkelijk geen epidemiejaren.

In de decompositie van de tijdreeks, Figuur 17, is in de component Trend, wel een piek in deze jaren waar te nemen maar alleen voor de jaren 2005 en 2012 wordt de hoogste piek bereikt.

In de tijdreeks is af te lezen dat er om de drie jaren een groei is van dengue gevallen in Suriname. Deze tekening suggereert dat er een groei te verwachten is in het jaar 2015 en om na te kunnen gaan of dit zal leiden tot een epidemie zal de berekening met behulp van het SIR model (II) moeten worden uitgevoerd. Mocht men in 2015 reeds een vaccin tegen deze ziekte hebben ontdekt, dan zal dit de te verwachte uitslag voor 2015 sterk kunnen beïnvloeden.

Het gemiddeld aantal dengue gevallen per jaar voor de jaren 2002-2012 is 297, terwijl het gemiddeld aantal inwoners in Paramaribo voor dezelfde jaren, gelijk is aan 232355. Het aantal geïnfecteerden is  $0.001278^e$  deel van de populatie van Paramaribo. Hetgeen overeenkomt met 0.127822 %. De incidentie van dengue gevallen per jaar ten opzichte van de populatie is uitgaande van de beschikbare data dus niet verontrustend.

Wat zeker bij vermeld moet worden is dat het reële aantal dengue gevallen waarschijnlijk veel hoger ligt omdat de data van het B.O.G. gebaseerd is op gegevens die bij de ziekenhuizen binnenkomen. De dengue gevallen die bij de zoveel huisartsen binnenkomen zijn niet bekend omdat die niet worden doorgegeven aan het B.O.G. Behalve voor de huisartsen is ook voor de bevolking geen aanmeldingsplicht bij vermoedelijke dengue gevallen. In een vervolgstudie zou dit nauwkeurig bij gehouden kunnen worden om zodoende over de incidentie van de dengue gevallen een betere uitspraak te doen maar ook de epidemie cyclus zal mogelijk kunnen veranderen.

## 5. Appendix A

In dit hoofdstuk zijn de R codes opgenomen voor de jaren 2002, 2005, 2009 en 2012.

Deze code is geschreven met behulp van "The R book" van Crawley [10].

De gegevens **van 2002** zijn in R verwerkt. De R code die behoort bij Figuur 4 is:

```
>sirmodel<-function(t,x,parms){  
  
+   S<-x[1]  
  
+   I<-x[2]  
  
+   R<-x[3]  
  
+   with(as.list(parms),{  
  
+     dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I  
  
+     dI<-beta*S*I-(mu+v)*I  
  
+     dR<-v*I-mu*R  
  
+     res<-c(dS,dI,dR)  
  
+     list(res)  
  
+   })}  
  
>times<-seq(0,365,length=366)  
  
>parms<-c(mu=0.0000346,N=233329,beta=0.00000018,v=0.09)  
  
>   y<-xstart<-c(S=233328,I=1,R=0)  
  
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))  
  
>plot(output$time,output$S,  
+   ylim=c(0,234000),type="n",ylab="Dengue 2002",xlab="time")  
  
>lines(output$time,output$S,col="blue")  
  
>lines(output$time,output$I,col="red")
```

```

>lines(output$time,output$R,col="black")

>
legend(250,233400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue",
"red","black"))

```

De R code die behoort bij de gegevens **van 2005** is:

```

>sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
+     dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+     dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+     dR<-v*I-mu*R
+     res<-c(dS,dI,dR)
+     list(res)
+   })}
>times<-seq(4,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.000023657,N=236255,beta=0.0000005416,v=0.1)
> y<-xstart<-c(S=236253,I=2,R=0)
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
>plot(output$time,output$S,
+   ylim=c(0,236260),type="n",ylab="Dengue 2005",xlab="time")
>lines(output$time,output$S,col="blue")
>lines(output$time,output$I,col="red")

```

```
>lines(output$time,output$R,col="black")
```

```
>
```

```
legend(250,180000,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))
```

De simulatie is te zien in Figuur 5

De gegevens **van 2009** in R zijn:

```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
```

```
+ S<-x[1]
```

```
+ I<-x[2]
```

```
+ R<-x[3]
```

```
+ with(as.list(parms),{
```

```
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
```

```
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
```

```
+ dR<-v*I-mu*R
```

```
+ res<-c(dS,dI,dR)
```

```
+ list(res)
```

```
+ })}
```

```
>times<-seq(0,365,length=366)
```

```
>parms<-c(mu=0.0000348525,N=218612, beta=0.0000002933759098124,v=0.097095)
```

```
> y<-xstart<-c(S=218610,I=2,R=0)
```

```
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
```

```
>plot(output$time,output$S,
```

```
+ ylim=c(0,218620),type="n",ylab="Dengue 2009",xlab="time")
```

```
>lines(output$time,output$S,col="blue")
```



```

>lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,200000,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue",
"red","black"))

```

De simulatie is in Figuur 6

De R code die behoort bij de gegevens van **2012**, Figuur 7, is:

```

>sirmodel<-function(t,x,parms){
+ S<-x[1]
+ I<-x[2]
+ R<-x[3]
+ with(as.list(parms),{
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+ })}
>times<-seq(0,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.0000329,N=227466, beta=0.000000546,v=0.104)
> y<-xstart<-c(S=227460,I=6,R=0)
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
>plot(output$time,output$S,
+ ylim=c(0,227470),type="n",ylab="Dengue 2012",xlab="time")

```

```

>lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,200000,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))

```

Als alleen de “infected”- en “removed” functies worden getekend, zie Figuur 8, dan ziet de opdracht in R voor de data **van 2012** er als volgt uit:

```

>sirmodel<-function(t,x,parms){
+ S<-x[1]
+ I<-x[2]
+ R<-x[3]
+ with(as.list(parms),{
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+ })}
>times<-seq(0,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.012014982,N=227466, beta=0.0000005460731266710,v=0.104189)
> y<-xstart<-c(S=227460,I=6,R=0)
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
>plot(output$time,output$I,

```

```

+ ylim=c(0,600),type="n",ylab="Dengue 2012",xlab="time")
>lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
> legend(250,200,c("Infected","Removed"),lty=c(1,1),lwd=c(2,2),col=c("red","black"))

```

Als alleen **“Infected”** wordt getekend (in Figuur 9), is de R code **voor 2002**:

```

>sirmodel<-function(t,x,parms){
+ S<-x[1]
+ I<-x[2]
+ R<-x[3]
+ with(as.list(parms),{
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ res<-c(dS,dI)
+ list(res)
+ }}
> times<-seq(0,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.0000346,N=233329, beta=0.0000001779,v=0.09)
> y<-xstart<-c(S=233328,I=1)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$I,
+ ylim=c(0,200),type="n",ylab="Dengue 2002, Infected",xlab="time")
> lines(output$time,output$I,col="red")

```

**Voor 2005** in Figuur 10:

```
>sirmodel<-function(t,x,parms){  
+ S<-x[1]  
+ I<-x[2]  
+ R<-x[3]  
+ with(as.list(parms),{  
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I  
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I  
+ res<-c(dS,dI)  
+ list(res)  
+ })}  
  
>times<-seq(4,365,length=362)  
  
>parms<-c(mu=0.000023657,N=236255, beta=0.0000005416,v=0.1)  
  
> y<-xstart<-c(S=236253,I=2)  
  
>output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))  
  
>plot(output$time,output$I,  
+ ylim=c(0,3000),type="n",ylab="Dengue 2005, Infected",xlab="time")  
  
>lines(output$time,output$I,col="red")
```

**Voor 2009**, zie Figuur 11:

```
>sirmodel<-function(t,x,parms){  
+ S<-x[1]  
+ I<-x[2]  
+ R<-x[3]
```

```

+ with(as.list(parms),{
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ res<-c(dS,dI)
+ list(res)
+ }}
>times<-seq(0,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.0000348525,N=218612, beta=0.0000002933759098124,v=0.097095)
> y<-xstart<-c(S=218610,I=2)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$I,
+ ylim=c(0,2000),type="n",ylab="Dengue 2009, Infected",xlab="time")
> lines(output$time,output$I,col="red")

```

**Voor 2012**, Figuur 12 :

```

>sirmodel<-function(t,x,parms){
+ S<-x[1]
+ I<-x[2]
+ R<-x[3]
+ with(as.list(parms),{
+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ res<-c(dS,dI)
+ list(res)

```

```

+ }}}
> times<-seq(0,365,length=366)
>parms<-c(mu=0.0000329,N=227466, beta=0.000000546,v=0.104)
> y<-xstart<-c(S=227460,I=6)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$I,
+ ylim=c(0,2000),type="n",ylab="Dengue 2012, Infected",xlab="time")
> lines(output$time,output$I,col="red")

```

**De data van 2002 – 2012** verwerkt in R en gebruik makend van de tijdreeks analyse levert het volgende op:

```

dengue<-read.table("c:\\Users\\JDoelwijt\\Desktop\\dengue 2002-2012.txt",header=T)
>dengue<-ts(dengue,start=c(2002,1),frequency=365)
>plot(dengue).

```

**De grafiek is in** Figuur 15.

**Voor** Figuur 16 **is de code:**

```

dengue<-read.table("C:\\Users\\JDoelwijt\\Desktop\\Infected, removed 2002-
2012.txt",header=T)
> names(dengue)
[1] "Infected" "Removed"
> Infected=ts(Infected)
> ts.plot(Infected)
> par(mfrow=c(2,1))
> acf(Infected, 4018)

```

```
> pacf(Infected, 4018)
```

**De R code voor** Figuur 17 **is:**

```
> high<-ts(Infected,start=c(2002,1),frequency=365)
```

```
> plot(high)
```

```
> up<-stl(high,"periodic")
```

```
> plot(up)
```

## 6. Appendix B

De R code voor het jaar 2003 is:

```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
+     dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+     dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+     dR<-v*I-mu*R
+     res<-c(dS,dI,dR)
+     list(res)
+   })
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00003024,N=236230,beta=0.000000140669,v=0.0882585)
> y<-xstart<-c(S=236229,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+   ylim=c(0,236500),type="n",ylab="Dengue 2003",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
```

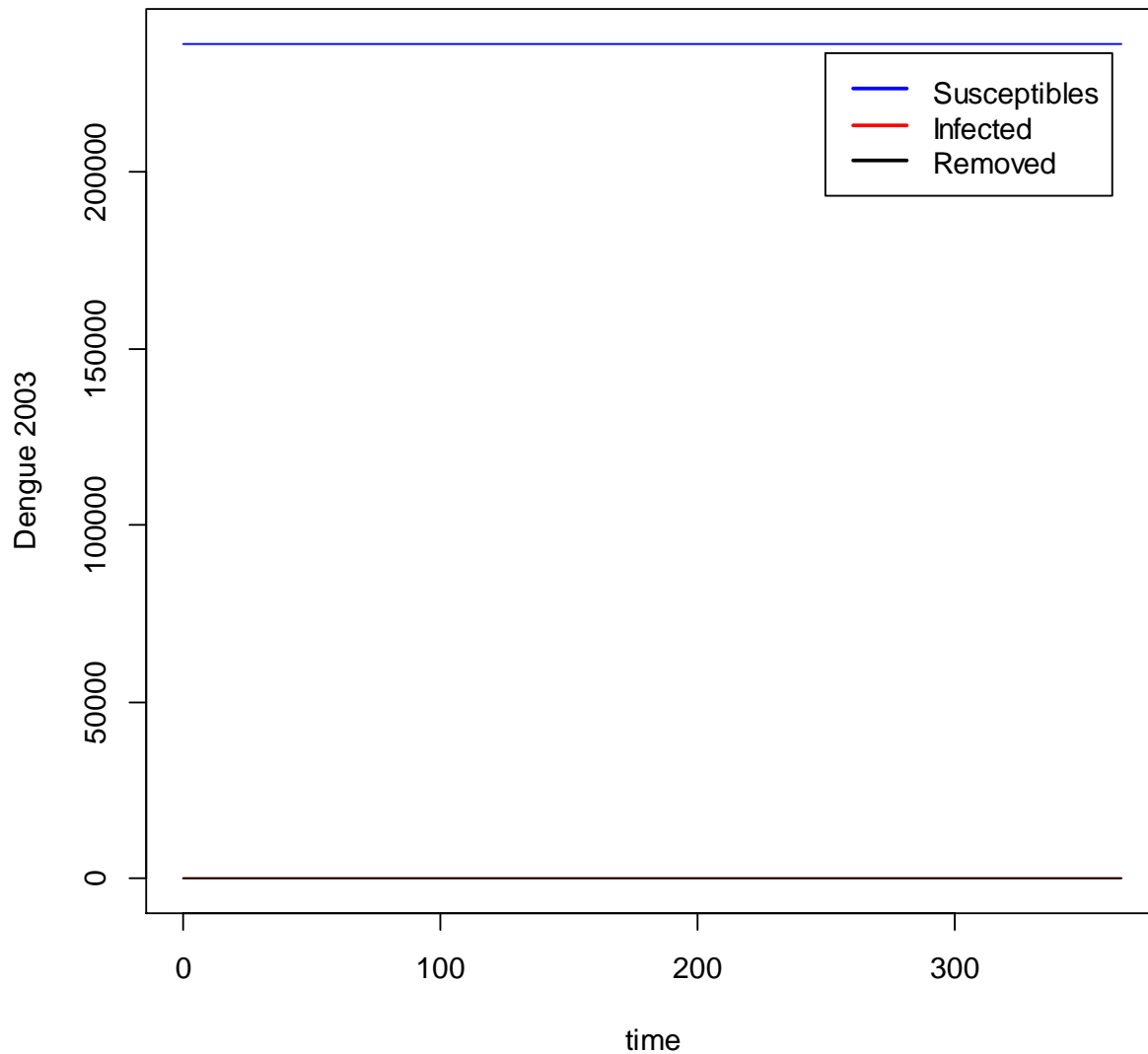


>

```
legend(250,233400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))
```

>

De simulatie van het SIR model voor 2003 is:

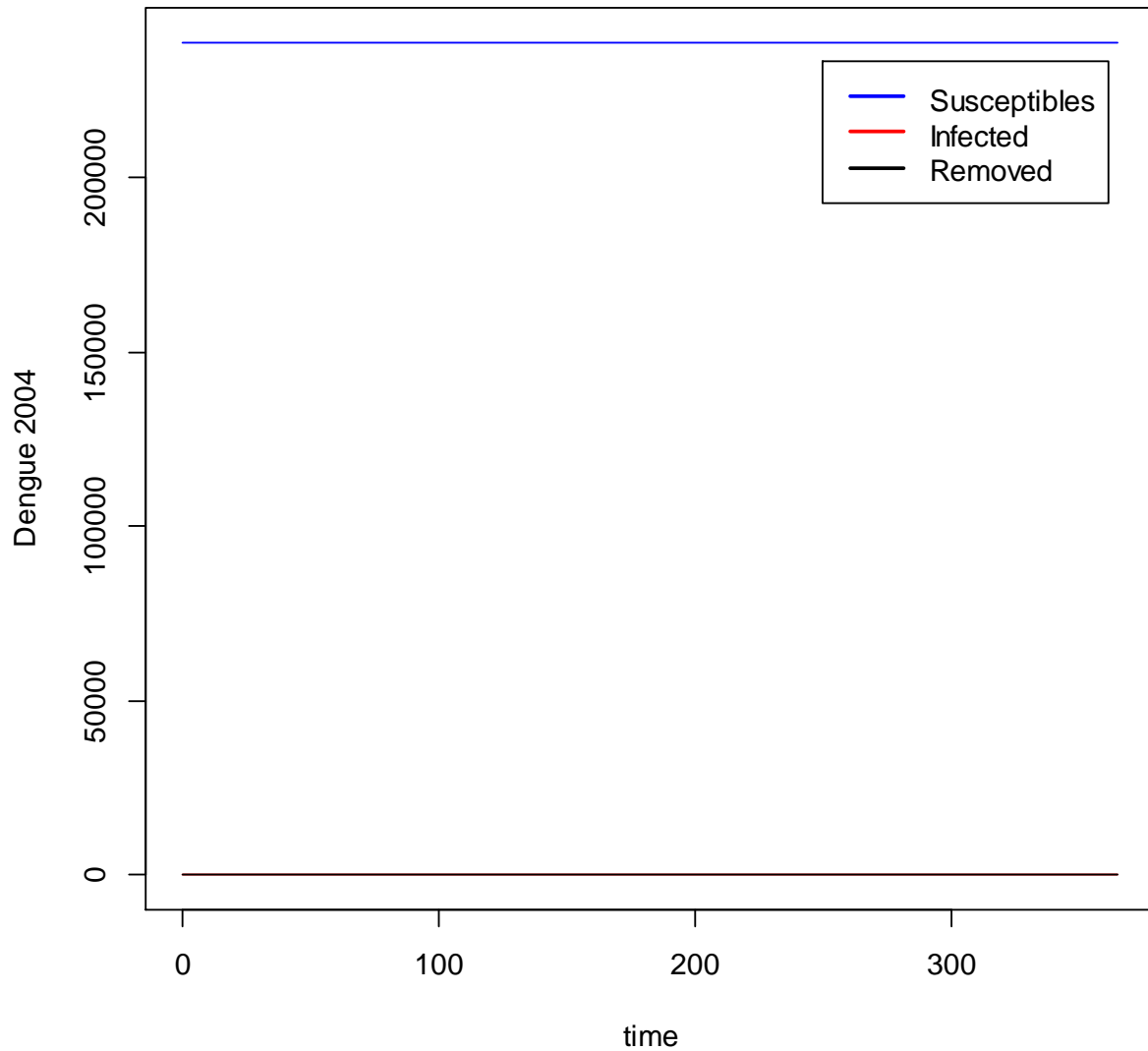


Figuur 18: Het SIR model voor dengue 2003

Voor 2004 is de R code:

```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
+     dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+     dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+     dR<-v*I-mu*R
+     res<-c(dS,dI,dR)
+     list(res)
+   })
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00002524,N=238837,beta=0.0000001469740,v=0.1089109)
> y<-xstart<-c(S=238836,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+   ylim=c(0,239000),type="n",ylab="Dengue 2004",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,233400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue",
"red","black"))
```

De simulatie voor de data van 2004 is:



Figuur 19: Het SIR model voor dengue 2004

Voor 2006 wordt de R code:

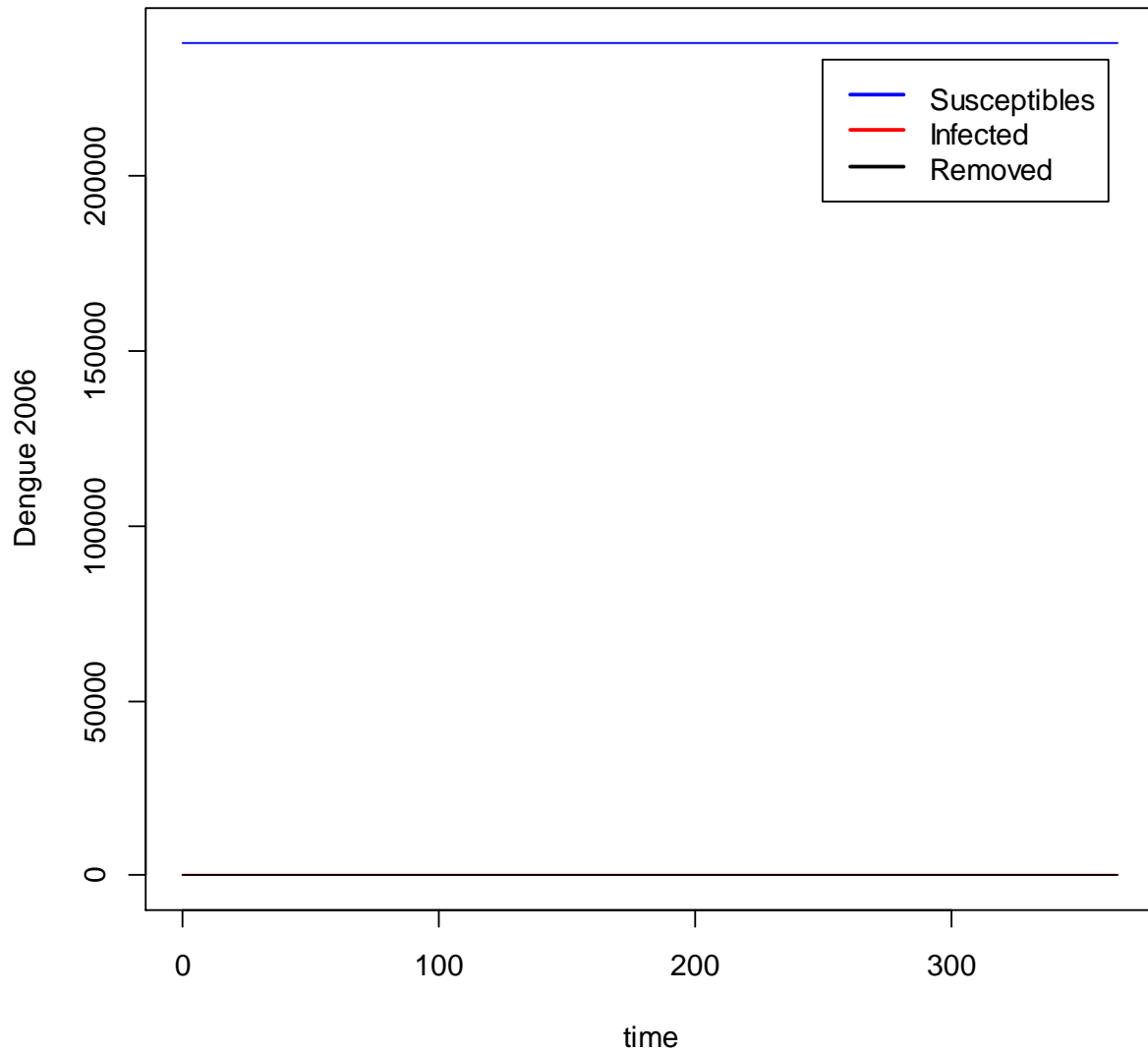
```
> sirmodel<-function(t,x,parms){  
+   S<-x[1]  
+   I<-x[2]  
+   R<-x[3]  
+   with(as.list(parms),{
```

```

+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+   }}
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00002741,N=238295,beta=0.0000003164696,v=0.09727165)
> y<-xstart<-c(S=238294,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+ ylim=c(0,238500),type="n",ylab="Dengue 2006",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,233400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))

```

De simulatie toegepast voor 2006 wordt:



Figuur 20: Het SIR model voor dengue 2006

De R code voor 2007 is:

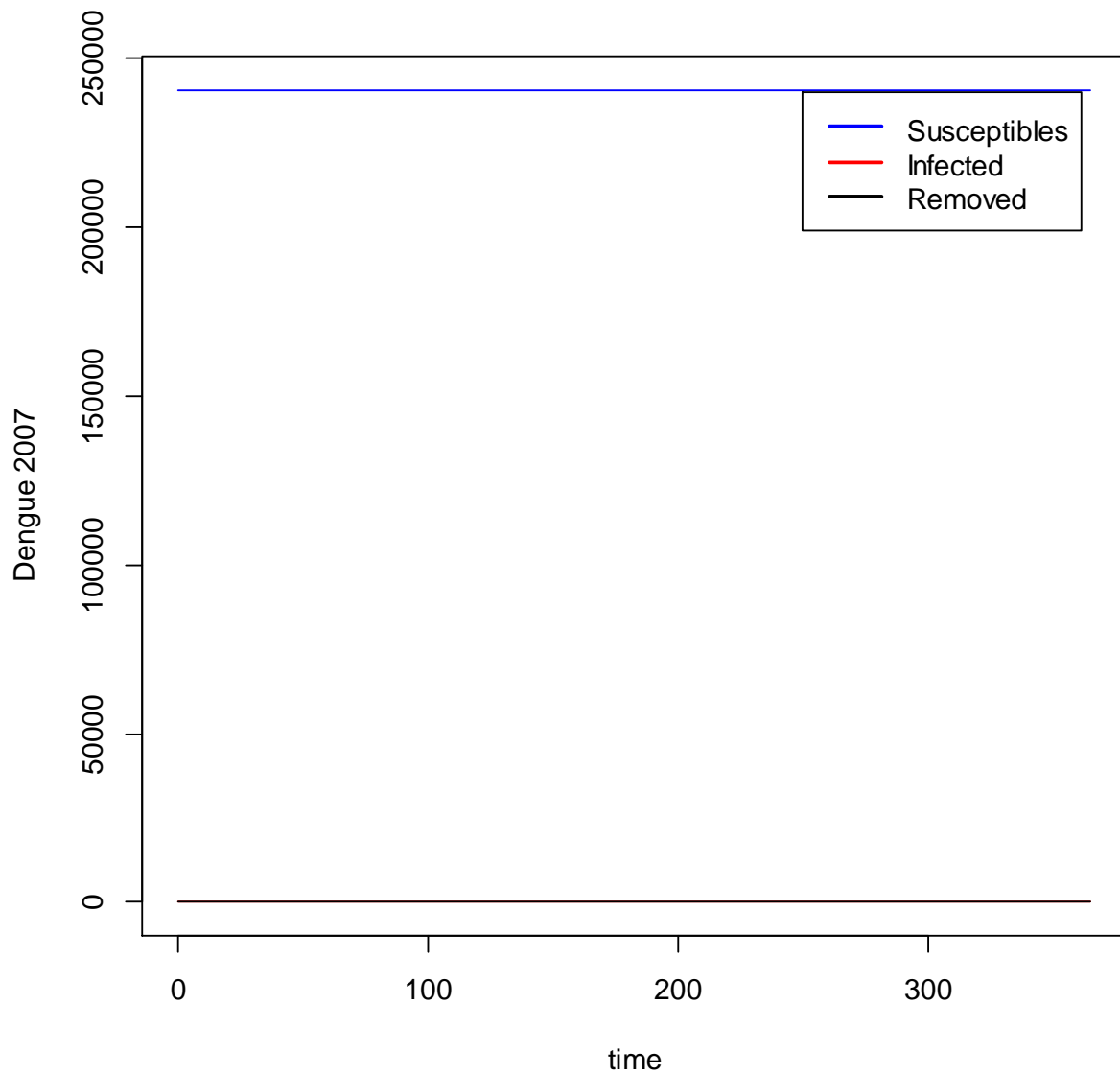
```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
+     dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
```

```

+   dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+   dR<-v*I-mu*R
+   res<-c(dS,dI,dR)
+   list(res)
+   }}}
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00002863,N=240679,beta=0.0000000856753,v=0.1048951)
>   y<-xstart<-c(S=240678,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+   ylim=c(0,241000),type="n",ylab="Dengue 2007",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,240000,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue",
"red","black"))
>

```

De simulatie toegepast voor 2007 wordt:



Figuur 21: Het SIR model voor dengue 2007

Voor 2008 wordt de R code:

```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
```

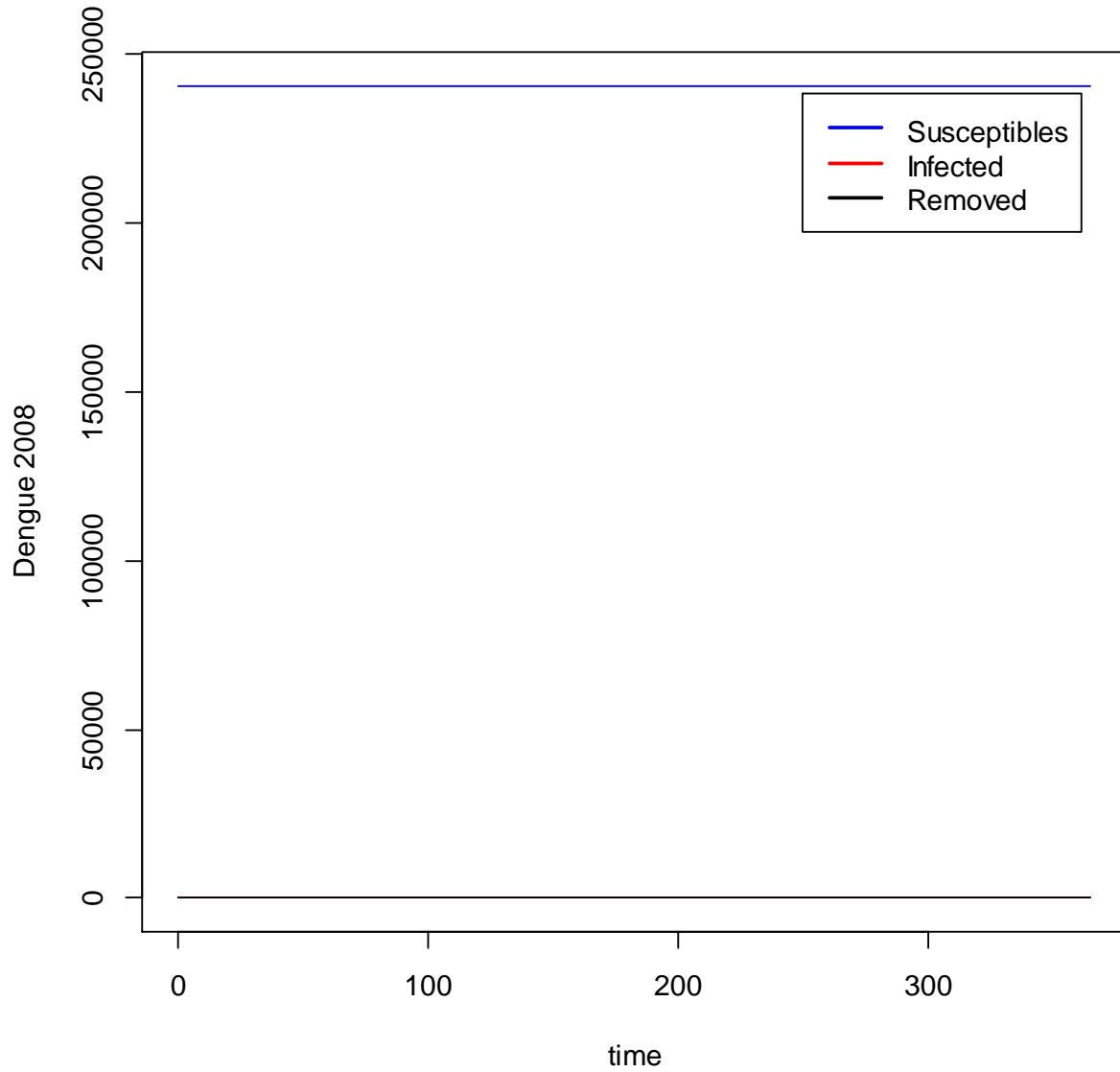
```

+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+   }}
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00003042,N=240810,beta=0.0000002760748,v=0.0972222)
> y<-xstart<-c(S=240808,I=2,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+ ylim=c(0,241000),type="n",ylab="Dengue 2008",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,238400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))

```

De simulatie voor het jaar 2008 is:





Figuur 22: Het SIR model voor dengue 2008

De R code voor 2010:

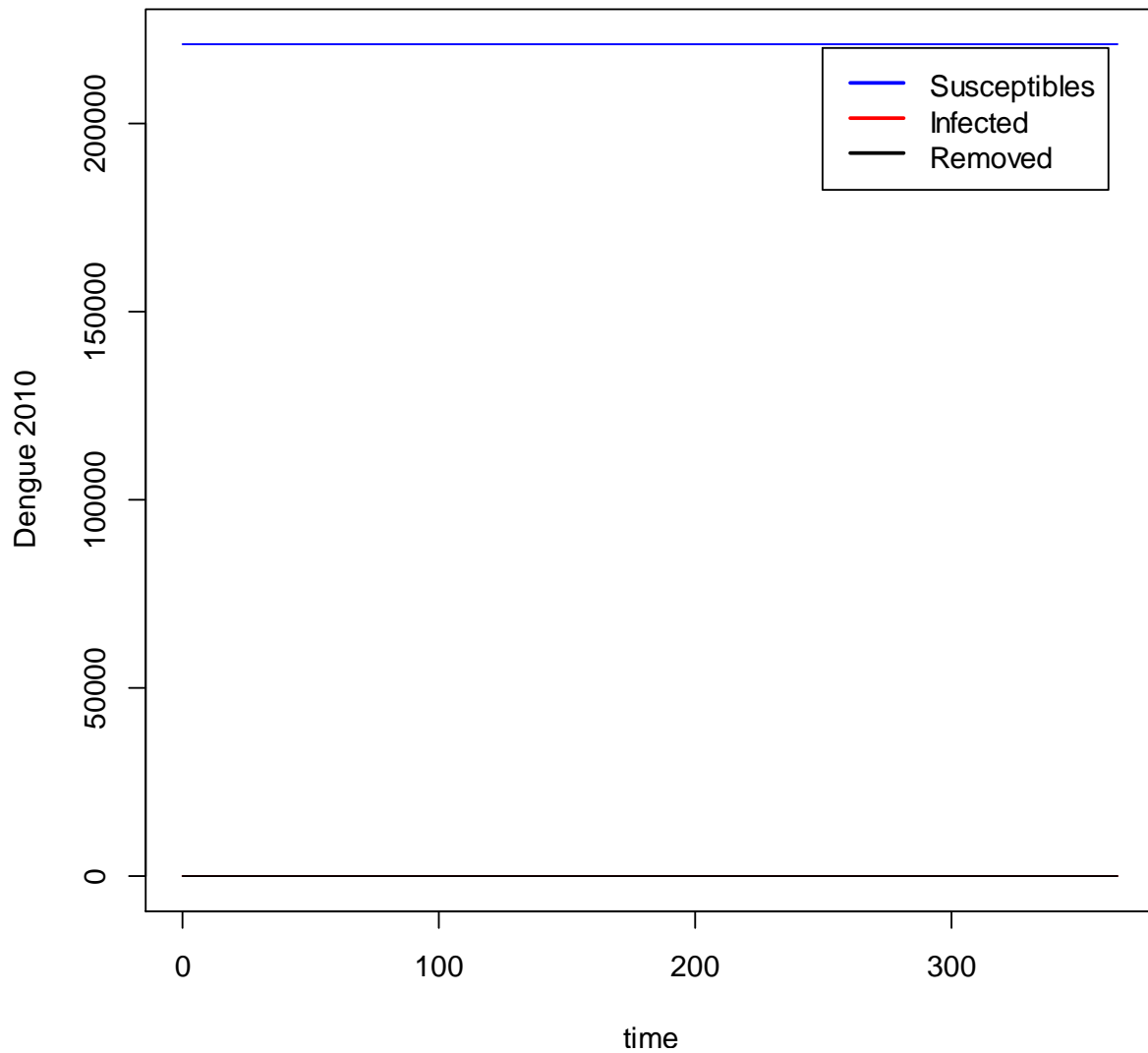
```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
```

```

+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+   }}
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00003225,N=221393,beta=0.0000004426662,v=0.1041758)
> y<-xstart<-c(S=221392,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+ ylim=c(0,221500),type="n",ylab="Dengue 2010",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,220400,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))

```

De simulatie voor 2010 is:



Figuur 23: Het SIR model voor dengue 2010

Voor 2011 is de R code:

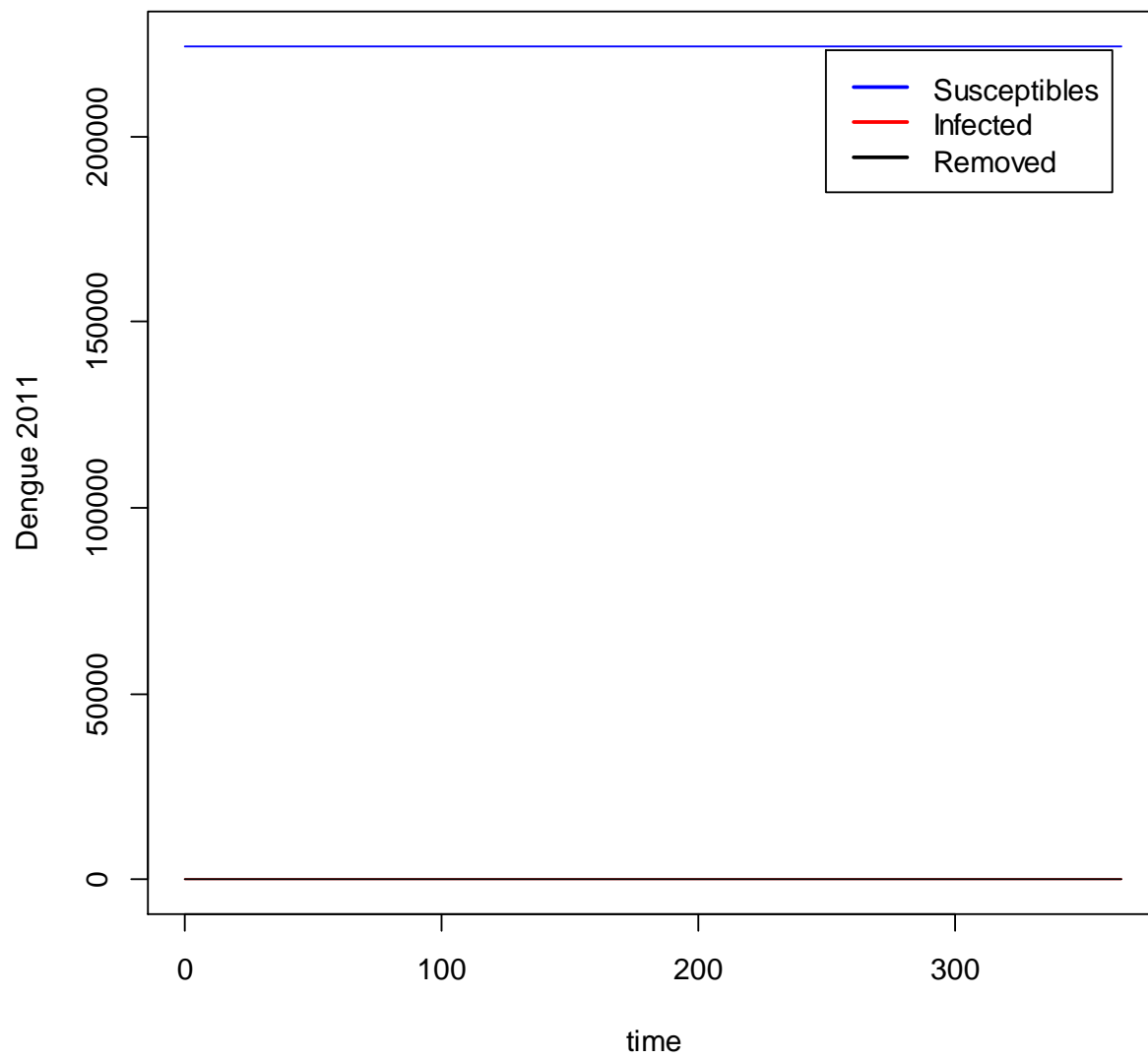
```
> sirmodel<-function(t,x,parms){
+   S<-x[1]
+   I<-x[2]
+   R<-x[3]
+   with(as.list(parms),{
```

```

+ dS<-mu*N-mu*S-beta*S*I
+ dI<-beta*S*I-(mu+v)*I
+ dR<-v*I-mu*R
+ res<-c(dS,dI,dR)
+ list(res)
+   }}
> times<-seq(0,365,length=366)
> parms<-c(mu=0.00003262,N=223999,beta=0.0000003155342,v=0.1043689)
> y<-xstart<-c(S=223998,I=1,R=0)
> output<-as.data.frame(rk(xstart,times,sirmodel,parms))
> plot(output$time,output$S,
+ ylim=c(0,224500),type="n",ylab="Dengue 2011",xlab="time")
> lines(output$time,output$S,col="blue")
> lines(output$time,output$I,col="red")
> lines(output$time,output$R,col="black")
>
legend(250,223000,c("Susceptibles","Infected","Removed"),lty=c(1,1,1),lwd=c(2,2,2),col=c("blue","red","black"))

```

Terwijl de simulatie voor 2011 is:



Figuur 24: Het SIR model voor dengue 2011

## 7. Literatuurlijst

1. Agentschap Zorg & Gezondheid (2010). *Veel gestelde vragen over Dengue*. [ONLINE] Available at: <http://www.zorg-en-gezondheid.be/Ziektes/Ziektelijst-A-Z/Veelgestelde-vragen-over-dengue/>
2. Aguiar Freiro dos Santos, M. (2012). *RICH DYNAMICS IN MULTI-STRAIN MODELS: NON-LINEAR DYNAMICS AND DETERMINISTIC CHAOS IN DENGUE FEVER EPIDEMIOLOGY*. [ONLINE] Available at: <http://www.bio.vu.nl/thb/research/bib/Agui2012.pdf>
3. Aguiar, M., Kooi, B., Stollenwerk, N. (2008). *Epidemiology of Dengue fever. A model with temporary cross-immunity and possible secondary infection shows bifurcations and chaotic behavior in wide parameter regions*. [ONLINE] Available at: <http://www.mmnp-journal.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8026465&fileId=S0973534808000709>.
4. Algemeen Bureau voor de Statistiek, Censuskantoor, (2014). *Resultaten Achtste (8e) Volks- en Woningtelling in SURINAME*. (2).
5. Andraud, M., Hens, N., Marais, C., Beutels, P. (2012). *Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A systematic Review of Structural Approaches*. [ONLINE] Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0049085>
6. Arenasa, A., Gonzalez-Parrab, G., Chen-Charpentier, B. M., (2009). *An Accurate Nonstandard Scheme of Predictor-Corrector Type for a SIR Epidemic Model*. Texas: The university of Texas Arlington
7. Boelaert, F., Verloo, D., Dewulf, J., Maes, D. Mintieus, K., Laevens, H., (2005). *beschrijvend veterinaire epidemiologie. Vlaams Dierengeneeskundig Tijdschrift*. (74), pp.14-26
8. Bubniakova, L., (2007). *The Mathematics of Infectious diseases*. Bratislava: Faculty of Mathematics, Physics and Informatics Comenius University.
9. Christodoulou, (2009). *An Algorithm using Runge-Kutta methods of order 4 and 5 for systems of ODEs. International Journal of Numerical Methods and Applications*. 2 (1), pp.47-57
10. Crawley, M. J., (2009). *The R Book*. 1st ed. England: John Wiley & Sons, Ltd.
11. El Berrai, I., Bouyaghroumni, J., Namir, A. (e.g. 2011). *Dissemination of Epidemic for SIR Model, Applied Mathematical Science, Vol. 7*. [ONLINE] Available at: [www.m-hikari.com](http://www.m-hikari.com) , <http://dx.doi.org/10.12988/ams.2013.310594>
12. Fauconnier, D., (2008). *Ontwikkeling van een dynamische eindige differentiemethode voor Large-Eddy Simulatie*. Gent: Universiteit Gent.

13. Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene(RIVM) jaargang 4 no 2, (1993). *Bulletin Infectieziekten*. Nederland.
14. Gerolimetto, M. (2010). *ARIMA and SARIMA models*. [ONLINE] Available at: <http://www.dst.unive.it/~margherita/TSlectureNotes6.pdf>
15. Haran, M. (2009). *An Introduction to Models for disease dynamics*. [ONLINE] Available at:
16. Helmersson, J., (2012). *Mathematical Modeling of Dengue - Temperature Effect on Vectorial Capacity*. Zweden: Umea Universiteit. [ONLINE] Available at: [http://www.phmed.umu.se/digitalAssets/104/104555\\_jing-helmersson.pdf](http://www.phmed.umu.se/digitalAssets/104/104555_jing-helmersson.pdf)  
<http://www.unc.edu/~rls/s940/samsidisdyntut.pdf>
17. Jain, M. K., Iyengar, S. R. K., Jain, R. K., (2010). *NUMERICAL METHODS for Science and Engineering computation*. 5th ed. New Dehli: new age international publishers.
18. Karim, N., Munshi, S. U., Anwar, N. & Alam, S., (2010). *Climatic factors Influencing dengue cases in Dhaka city: a model for dengue prediction*. pp. 32-39 [ONLINE] Available at: . <http://icmr.nic.in/ijmr/2012/july/0705.pdf>
19. Makridakis, S. & Hibon, M. (). *ARMA Models and The Box Jenkins Methodology*. [ONLINE] Available at: <http://www.insead.edu/facultyresearch/research/doc.cfm?did=46900>
20. Mickens, R. E. 'Nonstandard Finite Difference Methods'. In: Clark Atlanta University, Physics Department Atlanta (ed), *Advances in the Applications of Nonstandard Finite Difference Schemes*. USA: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.. pp.1-9.
21. NCSS. *The Box-Jenkins Method*. [ONLINE] Available at: [http://www.ncss.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/The\\_Box-Jenkins\\_Method.pdf](http://www.ncss.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/The_Box-Jenkins_Method.pdf)
22. Nishiura, H. (2006). *Mathematical and Statistical Analyses of the Spread of Dengue, Dengue Bulletin- Volume 30*. [ONLINE] Available at: [repository.searo.who.int/bitstream/123456789/.../1/db2006v30p51.pdf](http://repository.searo.who.int/bitstream/123456789/.../1/db2006v30p51.pdf).
23. Pathogen-Host Models, "SIR" Models of Direct Transmission. [ONLINE] Available at: <http://www2.hawaii.edu/~taylor/z652/PathogenHostModels.pdf>
24. Sastry, S. S., (2010). *Introductory Methods of Numerical Analysis*. 4th ed. New Delhi: PHI learning Private Limited.
25. Shumway, R. H., Stoffer, D. S. , (2011). *Time Series Analysis and Its Applications*. 3rd ed. New York, U.S.A.: Springer.
26. Stichting Algemeen Bureau voor de Statistiek. *Demografische Data 2004-2010*.

27. SWOV-Factsheet (2013). *De Analyse van tijdreeksen*. [ONLINE] Available at: [https://www.swov.nl/rapport/Factsheets/NL/Factsheet\\_Tijdreeksanalyse.pdf](https://www.swov.nl/rapport/Factsheets/NL/Factsheet_Tijdreeksanalyse.pdf)
28. Takeuchi, Y., Iwasa, T. Y., Sato, K., (2007). *Mathematics for life Science and Medicine*. eds. New York, U.S.A.: Springer.
29. Ten Eikelder, M. & Blink, H. , (2012). *Griepepidemie Project Modelleren C*. 1st ed. Eindhoven: Technische Universiteit Eindhoven.
30. Van Velzen, M., Wekker, R. & Ouwehand, P. (2010). *Seizoencorrectie 10*. [ONLINE] Available at: <http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/9957DCCA-00AF-4427-A63D-EB6D7E726E65/0/2010x3707pub.pdf>
31. Vuik, C., van Beek, P., Vermolen, F., van Kan, J., (2004). *Numerieke Methoden voor Differentiaalvergelijkingen*. Delft, Nederland: Technische Universiteit Delft, Faculteit, Elektrotechniek, Wiskunde en Informatica. Delft Institute of Applied Mathematics.
32. Weiss, H. (2013). *The SIR model and the Foundation of Public Health*. [ONLINE] Available at: <http://mat.uab.cat/matmat/PDFv2013/v2013n03.pdf>
33. World Health Organization (2014). *Dengue control, the mosquito*. [ONLINE] Available at: <http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/en/index.html>
34. World Health Organization, (2009). *DENGUE Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New ed. Geneva: WHO library.
35. Sir 2 nb. (2009). *ME 406 S-I-R Model of Epidemics Part 2 Vital Dynamics Included*. [ONLINE] Available at: <http://www.me.rochester.edu/courses/ME406/webexamp6/sir2.Pdf>.
36. Janssen, K. (2012, September 11). *NU.nl*. . [ONLINE] Available at: <http://www.nu.nl/wetenschap/2906238/vaccin-knokkelkoorts-stap-dichterbij.html>.
37. Doorn, P. K. (2006). *Voortgezette Statistiek voor Historici, TIJDREEKSANALYSE*. [ONLINE] Available at: <http://www.let.leidenuniv.nl/history/RES/VStat/html/les7.html>
38. Ramkissoon, H, (2002). *Differential Equations*. 7th ed. St. Augustine, Trinidad, W. I.
39. ethologie.nl . *Analyse - toetsende statistiek*. [ONLINE] Available at: <http://www.ethologie.nl/methoden/toetsend.htm#cor>.
40. Kermack, W. O., McKendrick, A. G., (1991). Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Bulletin of Mathematical Biology*. 53, pp.57-87