

Sobre a probabilidade de extinção em um ambiente periódico

J. Math. Biol. 68 (2014) 533-548
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01266292>

Nicolas Bacaër

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

El Hadi Ait Dads

Universidade Cadi Ayyad, Departamento de Matemática, Marrakech, Marrocos

resumo

Para processos de ramificação com vários tipos em um ambiente periódico, mostramos que a probabilidade de extinção é igual a 1 se e somente se a reprodutibilidade for menor ou igual a 1. A demonstração utiliza resultados sobre o comportamento assintótico de sistemas cooperativos de equações diferenciais. Na epidemiologia, a probabilidade de extinção pode ser usada como uma medida periódica do risco epidêmico. Como exemplo, estudamos um modelo epidêmico linearizado de SEIR e dados sobre uma epidemia de sarampo na França. Modelos discretos de tempo também são discutidos com possíveis aplicações em biologia da conservação.

1. Introdução

Kendall (1948) estudou os processos de nascimento e morte de um único tipo em um ambiente variável. Nós definimos

- $a(t)$: Fertilidade
- $b(t)$: mortalidade no tempo t .

A partir de um indivíduo no momento t_0 , a probabilidade de extinção é

$$\omega = 1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{\infty} b(s) \exp\left[\int_{t_0}^s (b(u) - a(u)) du\right] ds}, \quad (1)$$

se a integral no denominador é finita ou infinita. Dentro do estojo $a(t+T) = a(t)$ e $b(t+T) = b(t)$, $\omega = 1$ se e apenas se

$$\int_0^T a(t) dt \leq \int_0^T b(t) dt.$$

Em outras palavras, $\omega < 1$ e ω é uma função periódica de t_0 (Ball, 1983, p. 235). A expectativa do tamanho da população é uma solução de

$$\frac{dI}{dt} = (a(t) - b(t)) I(t).$$

Os processos de nascimento e morte de vários tipos em um ambiente constante são bem conhecidos (Athreya e Ney, 1972, capítulo V). Para ambientes periódicos, Klein e Macdonald (1980) estudaram a expectativa e a variação de populações de diferentes tipos, mas não a probabilidade de extinção. Veja também (Parham e Michael, 2011). O sistema de equações para expectativas é da forma

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - B(t)) I(t),$$

- o vetor $I(t)$ é o vetor de expectativas de diferentes tipos
- $A(t)$ é uma matriz de fertilidade com coeficientes positivos ou zero
- $-B(t)$ é uma matriz cooperativa que contém mortalidades e taxas de transferência entre diferentes tipos.

Jagers e Nerman (1985) estudaram os processos de ramificação em tempo contínuo em um ambiente periódico com mortalidade e fertilidade dependentes da idade, mas apenas para um tipo. O limiar foi formulado em termos do parâmetro malthusiano.

Seguindo o livro de Anderson e May (1991), muitos modeladores usam a reprodutibilidade para descrever o limiar de modelos populacionais e, em particular, modelos epidêmicos. Bacaër e Guernaoui (2006, seção 5) adaptaram a definição de reprodutibilidade como o raio espectral de um operador de próxima geração de Diekmann e Heesterbeek (2000) ao caso de modelos periódicos. Eles também mostraram que

$$R_0 = \frac{\int_0^T a(t) dt}{\int_0^T b(t) dt}$$

para modelos de um tipo, como acima. Assim, Bacaër (2007, §5.2) reformulou a propriedade limiar para processos lineares de nascimento e morte para um único tipo em um ambiente periódico da seguinte maneira: $\omega = 1$ E se $R_0 \leq 1$, enquanto $\omega < 1$ E se $R_0 > 1$.

Para as populações com vários tipos estudados por Klein e Macdonald (1980), R_0 pode ser definido como o raio espectral do operador integral

$$u(t) \mapsto A(t) \int_0^{\infty} C(t, t-x) u(t-x) dx$$

no espaço de funções contínuas periódicas do período T . Aqui

$$C(t, t-x) = Z(t)Z(t-x)^{-1}, \quad \frac{dZ}{dt} = -B(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathbb{I}$$

(a matriz de identidade). Allen e Lahodny (2012) resumiram recentemente os vínculos entre a reprodutibilidade e a probabilidade de extinção para os processos de nascimento e morte de vários tipos, mas em um ambiente constante.

Neste artigo, consideramos a mesma classe de processo de ramificação para vários tipos em um ambiente periódico como Klein e Macdonald (1980). Mostramos que a probabilidade de extinção ω é igual a 1 se e somente se $R_0 \leq 1$. Isso amplia os resultados referentes a populações com um único tipo em um ambiente periódico e aqueles referentes a populações com vários tipos em um ambiente constante. Na prova da seção 2, vemos que o sistema de equações diferenciais não

lineares que fornece a probabilidade de extinção está intimamente relacionado ao sistema linear acima para o vetor de expectativas. A prova então utiliza resultados relativos ao comportamento assintótico de sistemas cooperativos de equações diferenciais. Como exemplo, consideramos na seção 3.1 um modelo epidêmico de SEIR e sua linearização. A probabilidade de extinção é calculada usando dados de uma epidemia de sarampo na França. A Seção 3.2 discute o caso de modelos de tempo discretos, que são usados na biologia da conservação para estimar a probabilidade de extinção de espécies reintroduzidas. A Seção 4 sugere o uso da probabilidade de não extinção $1 - \omega$ como uma medida periódica do risco epidêmico, além das outras técnicas propostas nos últimos anos.

2. A probabilidade de extinção

Primeiro, considere um modelo populacional linear determinístico

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - B(t))I(t), \quad (2)$$

- $I = (I_1, \dots, I_m)$
- $A(t) = (A_{k\ell}(t))$, $A_{k\ell}(t) \geq 0$, $A(t)I(t)$ é o número de novos indivíduos gerados por unidade de tempo,
- $B(t) = (B_{k\ell}(t))$ com

$$B_{k\ell}(t) = -b_{k\ell}(t) \quad \forall k \neq \ell, \quad B_{\ell\ell}(t) = b_{\ell\ell}(t) + \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell}(t).$$

O sistema (2) pode ser a linearização próxima à solução livre de doença de um modelo epidêmico não linear. O vetor $I(t)$ representa as populações nos vários compartimentos infectados. Os coeficientes $b_{\ell\ell}(t)$ são taxas de saída. $b_{k\ell}(t)$ é uma taxa de transferência entre compartimentos ($k \neq \ell$) Supomos que

$$b_{k\ell}(t) \geq 0, \quad \forall k \quad \forall \ell.$$

$-B(t)$ é uma matriz cooperativa: seus coeficientes fora da diagonal são positivos ou nulos. Nós presumimos

- (H1): pelo menos um coeficiente da matriz $A(t)$ é estritamente positivo para todos os t
- (H2): $M(t) = A(t) - B(t)$ é irredutível para todos os t
- (H3): as matrizes $A(t)$ e $B(t)$ são funções contínuas por partes, $A(t+T) = A(t)$, $B(t+T) = B(t)$
- (H4): $\exists \beta > 0$, $\forall \ell$, $\forall t$, $b_{\ell\ell}(t) \geq \beta$.

A hipótese (H4) implica que o multiplicador Floquet dominante do sistema

$$\frac{dZ}{dt} = -B(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathbb{I},$$

ou seja, o raio espectral da matriz com coeficientes positivos ou zero $Z(T)$, é menor ou igual a $\exp(-\beta T) < 1$. Veja, por exemplo, o Lema 1.1 de (Inaba, 1988). A população morre se $A(t) = 0$ para todos t . A hipótese (H4) pode ser enfraquecida, mas é mais biologicamente realista ter uma mortalidade diferente de zero em cada compartimento.

Agora considere o processo multi-tipo de nascimento e morte associado a (2). $p(t, i_1, \dots, i_m)$ é a probabilidade de ter i_k pessoas no compartimento I_k no tempo t para $1 \leq k \leq m$:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p(t, i_1, \dots, i_m) &= \sum_k \left[A_{kk}(i_k - 1) + \sum_{\ell \neq k} A_{k\ell} i_\ell \right] p(t, i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_m) \\ &+ \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell} (i_\ell + 1) p(t, i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_\ell + 1, \dots, i_m) \\ &+ \sum_k b_{k,k} (i_k + 1) p(t, i_1, \dots, i_k + 1, \dots, i_m) \\ &- \sum_{k,\ell} (A_{k\ell} + b_{k\ell}) i_\ell p(t, i_1, \dots, i_m), \end{aligned}$$

onde a dependência temporal dos coeficientes foi omitida. Este sistema rastreia o que acontece por um pequeno intervalo de tempo dt . Se, por exemplo, o sistema estiver no estado $(i_1, \dots, i_k - 1, \dots, i_m)$, a probabilidade de uma pessoa do tipo k gerar uma nova pessoa do mesmo tipo é $A_{kk}(i_k - 1)dt$. Nesse caso, o sistema acaba no estado $(i_1, \dots, i_k, \dots, i_m)$. Tome como condição inicial

$$p(t_0, i_1, \dots, i_m) = \begin{cases} 1, & (i_1, \dots, i_m) = (I_1(t_0), \dots, I_m(t_0)), \\ 0, & (i_1, \dots, i_m) \neq (I_1(t_0), \dots, I_m(t_0)). \end{cases}$$

O objetivo é calcular a probabilidade de extinção

$$\omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p(t, 0, \dots, 0).$$

Lembre-se de que a equação (2) é verificada pela expectativa do número de pessoas nos diferentes compartimentos (Klein e Macdonald, 1980).

Proposta.

- $\omega = 1$ E se $R_0 \leq 1$,
- $\omega < 1$ E se $R_0 > 1$.

Evidência. A função geradora

$$g(t, x_1, \dots, x_m) = \sum_{i_1, \dots, i_m \geq 0} p(t, i_1, \dots, i_m) x_1^{i_1} \dots x_m^{i_m}$$

é solução da equação

$$\frac{\partial g}{\partial t} = \sum_{k,\ell} [A_{k\ell}(t)x_\ell - B_{k\ell}(t)](x_k - 1) \frac{\partial g}{\partial x_\ell},$$

com a condição inicial

$$g(t_0, x_1, \dots, x_m) = x_1^{I_1(t_0)} \dots x_m^{I_m(t_0)}. \quad (3)$$

As curvas características desta equação diferencial parcial linear de primeira ordem são

$$\frac{dX_\ell}{dt} = \sum_k [A_{k\ell}(t)X_k - B_{k\ell}(t)](1 - X_k). \quad (4)$$

assim

$$\frac{d}{dt}[g(t, X_1(t), \dots, X_m(t))] = 0$$

e

$$g(t, X_1(t), \dots, X_m(t)) = g(t_0, X_1(t_0), \dots, X_m(t_0)). \quad (5)$$

Nós definimos $X^{(\tau)}(t)$, solução do sistema (4) com

$$X^{(\tau)}(\tau) = 0.$$

Usando (3) e $t = \tau$ em (5), obtemos

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = g(\tau, 0, \dots, 0) = (X_1^{(\tau)}(t_0))^{I_1(t_0)} \dots (X_m^{(\tau)}(t_0))^{I_m(t_0)}. \quad (6)$$

Portanto, a probabilidade de extinção é dada por

$$\omega = (\omega_1)^{I_1(t_0)} \dots (\omega_m)^{I_m(t_0)}, \quad \omega_\ell = \lim_{\tau \rightarrow +\infty} X_\ell^{(\tau)}(t_0).$$

O problema, portanto, se resume ao estudo do sistema de equações diferenciais (4). Nós definimos

$$Y_\ell^{(\tau)}(s) = 1 - X_\ell^{(\tau)}(\tau - s). \quad (7)$$

Nós obtemos

$$\frac{dY_\ell^{(\tau)}(s)}{ds} = \sum_k [A_{k\ell}^*(\tau - s)(1 - Y_\ell^{(\tau)}(s)) - B_{k\ell}^*(\tau - s)]Y_k^{(\tau)}(s). \quad (8)$$

A^* e B^* são as matrizes transpostas de A e B . A condição inicial é

$$Y_\ell^{(\tau)}(0) = 1, \quad \forall \ell.$$

A hipótese (H3) implica que

$$Y_\ell^{(\tau)}(s) = Y_\ell^{(\tau+T)}(s), \quad \forall s, \quad \forall \tau, \quad \forall \ell. \quad (9)$$

Para aplicar o Teorema 2.3.4 de (Zhao, 2003), vamos verificar os análogos das hipóteses (A1) - (A4) do Teorema 3.1.2 desta referência, exceto que o sistema (8) evolui no cubo unitário $K = [0, 1]^m$ ao invés de \mathbb{R}_+^m . Primeiro, o sistema (8) deixa K invariável. De fato, se $F_\ell(s, Y^{(\tau)}(s))$ é o lado direito de (8) e se $Y \in K$,

$$\begin{aligned} Y_\ell = 0 &\Rightarrow F_\ell(s, Y) = \sum_{k \neq \ell} (A_{k\ell}^*(\tau - s) + b_{k\ell}(\tau - s))Y_k \geq 0, \\ Y_\ell = 1 &\Rightarrow F_\ell(s, Y) = -b_{\ell\ell}(\tau - s) - \sum_{k \neq \ell} b_{k\ell}(\tau - s)(1 - Y_k) < 0, \end{aligned} \quad (10)$$

a estrita desigualdade em (10) se deve a (H4). A proposição B.7 de (Smith e Waltman, 1995) mostra que, para qualquer condição inicial em K no momento s_0 a solução correspondente de (8), em seguida mantém-se em K . Além disso, de acordo com (10),

$$(\exists \ell, Y_\ell(s_0) = 1) \Rightarrow (\forall s > s_0, Y_\ell(s) < 1).$$

O sistema (8) é cooperativo em K :

$$Y \in K \Rightarrow \forall k \neq \ell, \quad \frac{\partial F_\ell}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k\ell}^*(\tau - s)(1 - Y_\ell) + b_{k\ell}(\tau - s) \geq 0.$$

De acordo com o teorema de Kamke (Smith e Waltman, 1995, Teorema B.1), as aplicações de Poincaré do sistema (8) em K são monotônicas. A hipótese (H2) implica que a matriz jacobiana

$$\left(\frac{\partial F_\ell}{\partial Y_k}(s, Y) \right) \quad \forall s, \quad \forall Y \in \hat{K} = \{Y \in K : Y_\ell < 1 \forall \ell\}$$

é irredutível. Essa propriedade e a estrita desigualdade (10) implicam que as aplicações de Poincaré de (8) em K , que projetam a solução do tempo s_0 até o tempo $s_0 + T$, na verdade são altamente monótonos. De fato, se

$$Y(s_0) \neq Y'(s_0), \quad Y(s_0) \leq Y'(s_0),$$

isto é dizer $Y_\ell(s_0) \leq Y'_\ell(s_0)$ para todo ℓ , então nós temos

$$Y(s_0 + T/2) \leq Y'(s_0 + T/2),$$

os dois vetores sendo diferentes e em \hat{K} . Usando a irredutibilidade em \hat{K} , O Teorema B.3 de (Smith e Waltman, 1995) mostra que

$$Y_\ell(s_0 + T) < Y'_\ell(s_0 + T) \quad \forall \ell.$$

O sistema (8) é estritamente sub-homogêneo. De fato, para todo $\alpha \in (0, 1)$ e $Y \in K$ com $Y_\ell > 0$ para todo ℓ , temos

$$F_\ell(s, \alpha Y) = \alpha F_\ell(s, Y) + \alpha(1 - \alpha) \sum_k A_{k\ell}^*(\tau - s)Y_k Y_\ell.$$

Portanto, $F_\ell(s, \alpha Y) \geq \alpha F_\ell(s, Y)$ e $F(s, \alpha Y) \neq \alpha F(s, Y)$ de acordo com a hipótese (H1).

Nós temos $F(s, 0) = 0$. Nós definimos $f(s, Y)$, a parte linear de $F(s, Y)$ perto $Y = 0$

$$f_\ell(s, Y) = (M^*(\tau - s)Y)_\ell, \quad F_\ell(s, Y) = f_\ell(s, Y) - \sum_k A_{\ell k}^*(\tau - s)Y_\ell Y_k.$$

Portanto $F_\ell(s, Y) \leq f_\ell(s, Y)$ e, considerando a hipótese (H1), $F(s, Y) \neq f(s, Y)$ e se $Y_\ell > 0$ para tudo ℓ .

O multiplicador dominante de Floquet no sistema $\frac{dY}{ds} = M^*(\tau - s)Y$ é o mesmo que o do sistema $\frac{dY}{dt} = M(t)Y$. De fato, vamos observar as soluções (com a matriz de identidade como condição inicial no tempo 0) $\Phi_1(t)$, $\Phi_2(t)$, $\Phi_3(t)$ e $\Phi_4(t)$ do

$$\frac{dY}{dt} = M(t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = M(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = -M^*(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{ds} = M^*(\tau - s)Y.$$

O segundo sistema é o mesmo que o primeiro, mas com atraso no tempo. O terceiro é a transposição do segundo. O quarto é idêntico ao terceiro, exceto que o tempo é revertido. assim

$$\Phi_2(T) = \Phi_1(\tau)\Phi_1(T)(\Phi_1(\tau))^{-1}, \quad \Phi_3(T) = ((\Phi_2(T))^*)^{-1}, \quad \Phi_4(T) = (\Phi_3(T))^{-1}$$

(Hsieh e Sibuya, 1999). Portanto, o raio espectral ρ_0 do $\Phi_1(T)$ é igual ao de $\Phi_4(T)$, Como anunciado.

Aplicue o teorema 2.3.4 de (Zhao, 2003). Com $\rho_0 \leq 1$, Equilíbrio 0 do sistema (8) é geralmente assintoticamente estável em K . Em particular,

$$Y^{(\tau)}(s) \xrightarrow{s \rightarrow +\infty} 0.$$

Com $\rho_0 > 1$, o sistema (8) possui uma única solução periódica estritamente positiva do período T , globalmente assintoticamente estável em $K \setminus \{0\}$ e atrai $Y^{(\tau)}(s)$ E se $s \rightarrow +\infty$.

Com (6) vemos que

$$X_\ell^{(\tau)}(t_0) = p(\tau, 0, \dots, 0)$$

E se

$$I_\ell(t_0) = 1, \quad I_k(t_0) = 0 \quad \forall k \neq \ell.$$

Função $\tau \mapsto p(\tau, 0, \dots, 0)$ está aumentando visivelmente, por exemplo, porque

$$\frac{d}{dt}p(t, 0, \dots, 0) = \sum_k b_{kk} p(t, 0, \dots, 1, \dots, 0) \geq 0.$$

Esta função também é ≤ 1 , sendo uma probabilidade. assim $X_\ell^{(\tau)}(t_0)$ converge para um limite $\omega_\ell \leq 1$ E se $\tau \rightarrow +\infty$.

Voltemos ao sistema (4) onde o tempo é revertido. Nós temos $X_\ell^{(\tau)}(t_0) = 1 - Y_\ell^{(\tau)}(\tau - t_0)$. Usando (9), temos para tudo $\tau > t_0$ e tudo n

$$X_\ell^{(\tau+nT)}(t_0) = 1 - Y_\ell^{(\tau)}(\tau + nT - t_0).$$

Com $n \rightarrow +\infty$, concluímos que $\omega_\ell = 1$ E se $\rho_0 \leq 1$, enquanto $\omega_\ell < 1$ E se $\rho_0 > 1$.

Para concluir a demonstração, resta lembrar a ligação entre a taxa de crescimento r_0 (tal como $\rho_0 = e^{r_0 T}$) e reprodutibilidade R_0 (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër e Ait Dads, 2011; Thieme, 2009): $r_0 \leq 0$ se e apenas se $R_0 \leq 1$.

Nota 1. De acordo com a seção 1, a reprodutibilidade do sistema (2) é o raio espectral do operador integral

$$u(t) \mapsto A(t) \int_0^\infty C(t, t-x) u(t-x) dx$$

no espaço de funções contínuas periódicas, do período T , com valores em \mathbb{R}^m . Este operador é linear em relação a $A(t)$. O sistema

$$\frac{dJ}{dt} = (A(t)/R_0 - B(t))J(t)$$

tem uma reprodutibilidade igual a 1, ou seja, o multiplicador dominante de Floquet é igual a 1. Isso fornece um método numérico para calcular a reprodutibilidade. Foi utilizado por (Bacaër, 2007, §3.4, §4.2, §5.1) para vários modelos particulares, como os modelos SEIR e os modelos de doenças vetoriais, generalizados por (Wang e Zhao, 2008).

Nota 2. Tendo notado o papel da transposição do sistema (2), mencionemos o vínculo entre R_0 e um problema de Sturm-Liouville de primeira ordem. Considere o sistema $dV/dt = -B(t)V(t)$ com a condição na borda $V(0) = V(T)$. A seguir (Roseau, 1997), a função de Green associada é dada por

$$G(t, s) = \begin{cases} Z(t)[I - Z(T)]^{-1}Z(s)^{-1} & , \quad 0 \leq s < t \leq T, \\ Z(t)[I - Z(T)]^{-1}Z(T)Z(s)^{-1} & , \quad 0 \leq t < s \leq T, \end{cases}$$

como em (Bacaër, 2007, §2). vamos lembrar que $dZ/dt = -B(t)Z(t)$ e $Z(0) = \mathbb{I}$. Soluções para o problema diferencial de autovalor

$$\frac{dW}{dt} + B(t)W(t) = \lambda A(t)W(t), \quad W(0) = W(T)$$

são dadas pelas soluções do problema de autovalor integral

$$W(t) = \lambda \int_0^T G(t, s)A(s)W(s) ds.$$

O principal autovalor desse problema é $\lambda = 1/R_0$ (cf. Bacaër e Ait Dads (2012) e Thieme (2009)).

3. Exemplos

3.1 Um modelo epidêmico simples para o sarampo

Considere um modelo SEIR linearizado para o início de uma epidemia:

$$\frac{dE}{dt} = -(b + \mu)E + a(t)(1 - \phi)I \quad (11)$$

$$\frac{dI}{dt} = bE - (c + \mu)I. \quad (12)$$

Esse modelo foi estudado, por exemplo, por Dietz (1976).

- E é o número de pessoas infectadas, mas não infecciosas
- I é o número de pessoas infecciosas
- $1/b$ é o período médio de latência
- $1/c$ é o período infeccioso médio
- μ é mortalidade
- $a(t)$ é a taxa de contato efetiva, ou seja, o produto da taxa de contato e a probabilidade de transmissão. Assumimos que é uma função positiva periódica com período $T = 1$ ano, que modela a sazonalidade.
- ϕ é a fração da população que é imune, seja por vacinação ou por uma infecção anterior. Nós temos $0 \leq \phi < 1$.

Os parâmetros b , c e μ são estritamente positivos.

Todas as premissas da seção 2 estão satisfeitas com

$$A(t) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1 - \phi) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B(t) = \begin{pmatrix} b + \mu & 0 \\ -b & c + \mu \end{pmatrix}. \quad (13)$$

Calculamos aproximadamente a probabilidade de extinção ω do processo de nascimento e morte e com vários tipos, associados a (13), a partir de toda a condição inicial $(E(t_0), I(t_0)) \neq (0, 0)$. Primeiro escolhemos τ de modo que $\tau - t_0$ é muito grande em comparação com σ . Sabemos de (6), (7) e (8) que

$$\omega \simeq p(\tau, 0, 0) = \left(1 - Y_1^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{E(t_0)} \left(1 - Y_2^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{I(t_0)}, \quad (14)$$

com

$$\frac{dY_1^{(\tau)}}{ds}(s) = -(b + \mu)Y_1^{(\tau)}(s) + bY_2^{(\tau)}(s), \quad (15)$$

$$\frac{dY_2^{(\tau)}}{ds}(s) = a(\tau - s)(1 - \phi)Y_1^{(\tau)}(s)(1 - Y_2^{(\tau)}(s)) - (c + \mu)Y_2^{(\tau)}(s). \quad (16)$$

E se $0 < s < \tau - t_0$,

$$Y_1^{(\tau)}(0) = 1, \quad Y_2^{(\tau)}(0) = 1.$$

Essas equações calculam ω . Finalmente, devemos reutilizar o mesmo algoritmo com um valor maior de τ para verificar se o valor aproximado de ω é de fato independente da escolha de τ , desde que seu primeiro valor tenha sido escolhido suficientemente grande.

Como exemplo, considere a epidemia reemergente de sarampo na França durante os anos de 2008 a 2011 (Figura 1; em 2006 e 2007 foram relatados menos de 50 casos). Em 2007, dada a cobertura vacinal, estima-se que cerca de 10% das crianças de dois anos e 7% das crianças de seis anos na França possam contrair sarampo (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 4). Em 2009-2010, aproximadamente 8% da população de 6 a 29 anos foi suscetível (Lepoutre et al., 2011, p. 5). Dada a população total da França (65 milhões de habitantes), pode-se estimar que a população em risco é superior a dois milhões de pessoas. Além disso, o número acumulado de casos relatados na Figura 1 é de aproximadamente 22.000, o número real de casos sendo estimado em alguns lugares como o dobro do relatado (Parent du Châtelet et al., 2010, p. 3). Portanto, a população suscetível provavelmente permaneceu relativamente estável durante os anos de 2008 a 2011, o que justifica o modelo linearizado (11) - (12).

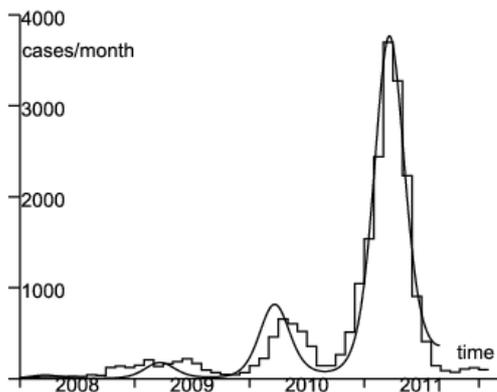


Figura 1. Número mensal de casos de sarampo relatados (função de escada) de janeiro de 2008 a fevereiro de 2012 (dados de (InVS, 2012) e (Parent du Châtelet et al., 2010)). Melhor ajuste (curva suave) aos dados de janeiro de 2008 a julho de 2011.

Suponha, por simplicidade, que $a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \psi))$ com $\omega = 2\pi/T$ e $T = 1$ ano. Esta expressão é o início do desenvolvimento da função periódica da série Fourier $a(t)$. Outras formas para $a(t)$, como a função de escada (Keeling e Rohani, 2008), também podem ser usadas. A força de escada seria particularmente apropriada se um estudo estratificado por idade dos casos indicasse transmissão à escola. No entanto, este não parece ser o caso. A maior incidência é entre crianças menores de um ano que ainda não estão na escola. A idade média dos casos relatados é de 14 anos em 2010 e 16 anos em 2011, mas a maioria dos casos tem menos de 30 anos (Baudon et al., 2011). A idade mediana é, portanto, particularmente alta para uma doença como o sarampo. A estrutura etária da incidência na verdade reflete mais a estrutura etária da população suscetível do que a escolaridade. Crianças menores de um ano ainda não foram vacinadas. Como afirmado acima, cerca de 8% das pessoas de 1 a 30 anos são suscetíveis; apenas 1 a 2% das pessoas de 30 a 50 anos são suscetíveis (Lepoutre et al., 2011). Essa estrutura específica se deve ao rápido declínio na incidência de sarampo durante os anos 80, após a recomendação da vacina contra o sarampo em 1983 e da vacina MMR (sarampo, caxumba, rubéola) em 1986.

Para estimar os parâmetros desconhecidos, comparamos o modelo determinístico (11) - (12), que corresponde à expectativa do processo estocástico associado a (13), com os dados entre o início de janeiro de 2008 e julho de 2011. Medidas sanitárias foram então tomadas para controlar a epidemia. Os parâmetros não podem

mais ser assumidos como os mesmos de antes. Seu efeito pode ser visto na ausência de uma onda epidêmica no final de 2011.

Nós presumimos $1/b = 8$ dias e $1/c = 5$ dias como no §3.2.2.1 de (Keeling e Rohani, 2008). A mortalidade μ é negligenciável, comparado com b e c : tomamos $1/\mu = 70$ anos. Seja f a fração dos casos que são realmente relatados. Identificamos a incidência dos casos relatados na Figura 1 com a função $f c I(t)$. O sistema (11) - (12) é linear, também é verificado pelas funções $\tilde{E}(t) = f E(t)$ e $\tilde{I}(t) = f I(t)$. O objetivo é, portanto, encontrar $\tilde{E}(t^*)$, $\tilde{I}(t^*)$, ε , ψ e o produto $\bar{a}(1 - \phi)$ de modo a $c \tilde{I}(t)$ melhor se ajusta aos dados. A distância para os dados é medida pela soma dos valores absolutos das diferenças de incidência mensais. Isso tende a dar maior peso à onda de 2011 por causa de seu tamanho. De qualquer forma, os números de 2008 e 2009 são pequenos e um tanto irregulares, provavelmente porque várias epidemias locais foram desencadeadas pela introdução de casos no exterior. Não podemos esperar um bom ajuste com o modelo determinístico para essa parte da curva epidêmica, que ainda não atingiu sua forma "estável" (no sentido da teoria da população estável de Lotka). Quanto à onda de 2010, seu pico foi atingido um mês depois da onda de 2011. Esse atraso pode ser devido à estocástica demográfica ou ao fato de que $a(t)$ não é realmente periódico devido à estocasticidade ambiental. Além dessas observações, existe um ajuste relativamente bom (pelo menos para a onda de 2011), dada a simplicidade do modelo, com

$$\tilde{E}(t^*) = 3, \quad \tilde{I}(t^*) = 2, \quad \varepsilon = 0,33, \quad \frac{\psi}{2\pi} = -0,07, \quad \bar{a}(1 - \phi) = 6,42/\text{mois} \quad (17)$$

(figura 1).

Usando esses valores de parâmetro, podemos simular o processo de nascimento e morte. A Figura 1 mostra apenas a expectativa do número de casos por mês. Na versão estocástica, a epidemia é extinta em muitas simulações. A Figura 2 mostra uma simulação em que a epidemia não terminou e onde o tamanho das diferentes ondas era da mesma ordem que os dados da Figura 1 (dezenas de simulações eram necessárias antes de encontrar um exemplo).

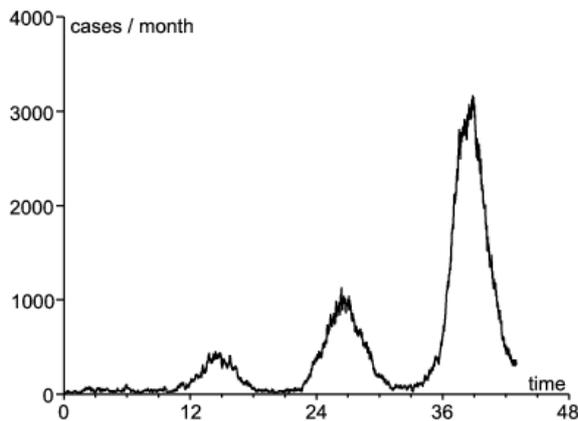


Figura 2. Número de casos relatados $c \tilde{I}(t)$ em função do tempo (em meses) em uma simulação do processo de nascimento e morte usando os valores dos parâmetros (17). A condição inicial é $\tilde{E}(t^*) = 3$ e $\tilde{I}(t^*) = 2$.

Mantemos a notação R_0 em caso $\phi = 0$. Segundo (Bacaër, 2007, §3.4), a reprodutibilidade R_ϕ é caracterizado pelo fato de que o sistema linear periódico

$$\frac{dJ}{dt} = \begin{pmatrix} -(b + \mu) & a(t)(1 - \phi)/R_\phi \\ b & -(c + \mu) \end{pmatrix} J \quad (18)$$

tem um multiplicador de Floquet dominante igual a 1. Numericamente, obtemos $R_\phi \simeq 1,06$. Observe que R_ϕ é apenas ligeiramente superior a 1. Isso ocorre porque 90% da população total já está protegida, seja por vacinação ou por uma infecção anterior.

Observamos também que o sistema (18) com $a(t)$ sinusoidal pode ser transformado na equação diferencial de Mathieu da física matemática, como no modelo populacional estudado por Mingari Scarpello e Ritelli (2008).

Usando as equações (14) - (16), podemos calcular a probabilidade $1 - p(\tau, 0, 0)$ que o processo não é parado no tempo τ ($\tau \geq t_0$) Começamos a partir de uma pessoa no compartimento E , ou de uma pessoa no compartimento I (Figura 3). Como esperado, $1 - p(\tau, 0, 0)$ converge para um limite $1 - \omega$ se $\tau \rightarrow +\infty$. De acordo com a Figura 3, é mais provável que a extinção ocorra no primeiro ano após a data inicial.

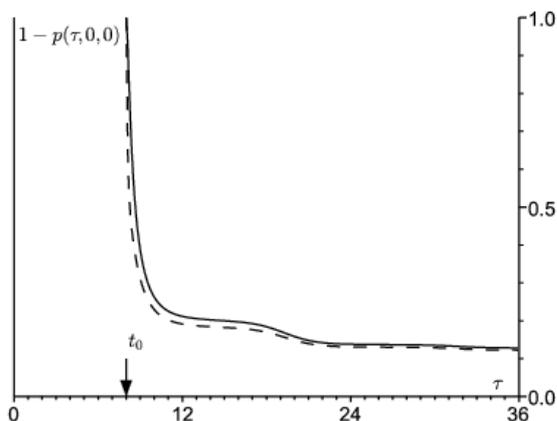


Figura 3. A probabilidade $1 - p(\tau, 0, 0)$ que o processo não seja interrompido no tempo τ (em meses, $\tau \geq t_0$), a partir de uma pessoa no compartimento E (linha sólida) ou de uma pessoa no compartimento I (linha pontilhada) no tempo t_0 . Aqui t_0 corresponde ao início de setembro.

Escolhendo τ suficientemente grande e repetindo os cálculos para diferentes valores de t_0 , obtemos a Figura 4 para a probabilidade $1 - \omega$ de que o processo não será encerrado. Começamos a partir de uma pessoa no compartimento E , ou de uma pessoa no compartimento I . Essa probabilidade é mais alta em setembro. Esta é

talvez a época do ano em que as autoridades de saúde devem prestar mais atenção às epidemias locais de sarampo para agir o mais rápido possível antes de desencadear uma grande epidemia. Em outras épocas do ano, é mais provável que as epidemias desapareçam por conta própria, mesmo que $R_\phi > 1$.

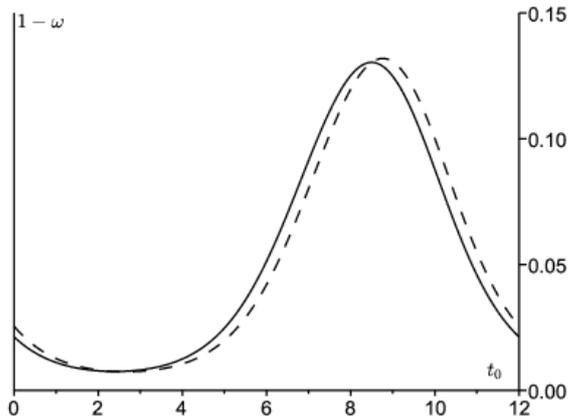


Figura 4. Probabilidade de que o processo não desapareça, $1 - \omega$, em função de t_0 (de janeiro a dezembro). Partimos de uma pessoa no compartimento E (linha completa) ou de uma pessoa no compartimento I (linha pontilhada) no tempo t_0 .

Observe que o pico de incidência da onda de 2011 ocorreu em março de 2011 (Figura 1). A estimativa para ψ sugere que a taxa de contato efetiva $a(t)$ atingiu seu pico em dezembro de 2010. O fundo do vale entre as ondas de 2010 e 2011 é em agosto ou setembro de 2010, na estação em que a estimativa de $1 - \omega$ é a mais alta. Se tivéssemos usado principalmente a onda de 2010 para o ajuste de parâmetros, o pico para $1 - \omega$ seria compensado em cerca de um mês. Portanto, seja qual for o método, $1 - \omega$ parece ser maior ou menor quando a incidência é mais baixa e a recuperação da incidência é iniciada.

Evidentemente, deve-se ter em mente que esse modelo SEIR linear é uma representação excessivamente simplificada da dinâmica de transmissão do sarampo. Em particular, ele não leva em conta a estrutura etária e utiliza uma forçagem sazonal muito simples dos contatos.

3.2 Reintrodução de espécies animais na biologia da conservação

Outras áreas da biologia populacional usam processos de ramificação, em particular a biologia da conservação (Caswell, 2001). Por exemplo, imagine que uma espécie animal extinta em uma determinada região seja reintroduzida por seres humanos. Quantos animais devem ser reintroduzidos para que a população tenha uma boa chance de persistência? Com um processo de nascimento e morte para um único tipo de animal, a probabilidade de extinção para uma população de n animais é ω^n , onde ω é dado por (1). Conhecendo ω , podemos portanto estimar n de modo que ω^n está abaixo de um certo nível de risco. Obviamente, a reintrodução só faz sentido nos casos em que $\omega < 1$, para os quais ω^n pode ser pequeno escolhendo n grande o suficiente. Outra questão surge: em que época do ano os animais devem ser reintroduzidos para minimizar a probabilidade de extinção ω^n ? A mesma pergunta surge no contexto de processos multi-tipo de nascimento e morte em um ambiente periódico, com a possibilidade adicional de perguntar que tipo de indivíduo deve ser reintroduzido para minimizar a probabilidade de extinção.

Embora os modelos de tempo contínuo sejam muito populares na epidemiologia, os biólogos da conservação tendem a preferir modelos de tempo discreto por várias razões. No restante desta subseção, explicamos brevemente como as probabilidades de extinção são calculadas nesse contexto. Justificação da ligação entre R_0 e a probabilidade de extinção é realmente muito mais simples no caso de tempo discreto do que no tempo contínuo na seção 2. Segue-se de métodos conhecidos

- para processos multi-tipo em um ambiente constante, por um lado,
- por outro lado, para processos de tipo único em um ambiente deterministicamente variável (Athreya e Ney (1972); Haccou et al., 2005).

Considere os modelos de tempo discreto

$$p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t).$$

$A(t)$ e $B(t)$ são matrizes quadradas de tamanho m , com coeficientes positivos ou zero. Nós presumimos

- $A(t+T) = A(t)$ e $B(t+T) = B(t)$ para todo t (T é um número inteiro)
- o raio espectral de $B(T-1) \cdots B(1)B(0)$ é estritamente menor que 1
- $\sum_j B_{ij}(t) \leq 1$ para todos j .

Para a versão estocástica correspondente, devemos especificar as probabilidades $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$ que um indivíduo do tipo j dá à luz k_1 indivíduos do tipo 1, ..., k_m indivíduos do tipo m , entre os tempos t e $t+1$. As funções $F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t)$ são funções periódicas do período T em relação a t . Assim

$$A_{ij}(t) = \sum_{k_1, \dots, k_m} k_i F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t).$$

O coeficiente $B_{ij}(t)$ fornece a probabilidade de um indivíduo do tipo j ser transferido para o tipo i entre t e $t+1$. Um indivíduo do tipo j no tempo t é substituído no tempo $t+1$ por uma população cuja função geradora é

$$g_j(t, x_1, \dots, x_m) = \left(\sum_{k_1, \dots, k_m} F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t) x_1^{k_1} \cdots x_m^{k_m} \right) \left(1 + \sum_i B_{ij}(t)(x_i - 1) \right).$$

Entre momentos t_0 e $t_0 + T$, um indivíduo do tipo j é substituído por uma população cuja função geradora $h_j(x_1, \dots, x_m)$ é obtido compondo as funções geradoras $g_j(t, x_1, \dots, x_m)$ com $t = t_0, \dots, t_0 + T - 1$. Se por exemplo $T = 2$,

$$h_j(x_1, \dots, x_m) = g_j(t_0, g_1(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m), \dots, g_m(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m)).$$

Considere os momentos $(t_0 + nT)_{n \geq 0}$. Sabemos desde a teoria dos processos de ramificação até vários tipos em um ambiente constante que as probabilidades de extinção ω_j a partir de um indivíduo do tipo j no momento t_0 são a solução mínima em $[0, 1]^m$ do sistema

$$\omega_j = h_j(\omega_1, \dots, \omega_m), \quad 1 \leq j \leq m.$$

Nós temos

$$\frac{\partial g_j}{\partial x_i}(t, 1, \dots, 1) = A_{ij}(t) + B_{ij}(t).$$

A matriz de meios, isto é, a matriz jacobiana em $(1, \dots, 1)$, é

$$\left(\frac{\partial h_j}{\partial x_i}(1, \dots, 1) \right)_{i,j} = (A(t_0 + T - 1) + B(t_0 + T - 1)) \cdots (A(t_0) + B(t_0)).$$

Assumimos que essa matriz de meios é primitiva e que as funções geradoras h_j não são singulares, ou seja, não há matriz Q de tal modo

$$h_j(x_1, \dots, x_m) = \sum_k Q_{jk} x_k, \quad \forall j.$$

O teorema 2 de Athreya e Ney (1972, p. 186) mostra que $(\omega_1, \dots, \omega_m) = (1, \dots, 1)$ se e somente se o raio espectral dessa matriz de médias for menor ou igual a 1. Isso é equivalente a $R_0 \leq 1$

- R_0 é o raio espectral de $\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$,
- \mathcal{A} é uma matriz de blocos diagonal $\text{diag}(A(0), A(1), \dots, A(T-1))$

$$\mathcal{B} = \begin{pmatrix} -B(0) & \mathbb{I} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -B(1) & \mathbb{I} & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 & \mathbb{I} \\ \mathbb{I} & \cdots & 0 & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2009; Bacaër e Ait Dads, 2012). Com $p_i(t_0)$ indivíduos do tipo i ($1 \leq i \leq m$), a probabilidade de extinção é

$$\omega = (\omega_1)^{p_1(t_0)} \cdots (\omega_m)^{p_m(t_0)}.$$

Portanto, as conclusões são completamente análogas ao caso do tempo contínuo.

Como exemplo, considere um modelo com apenas um tipo de animal, $p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t)$ com $T = 2$. Supõe-se que cada indivíduo dê à luz entre os tempos t e $t+1$ uma prole de acordo com uma distribuição de Poisson. A média é $A(t)$. assim

$$g(0, x) = e^{A(0)(x-1)} (1 - B(0) + B(0)x),$$

$$g(1, x) = e^{A(1)(x-1)} (1 - B(1) + B(1)x).$$

A probabilidade de extinção a partir de um indivíduo no tempo 0 é a menor solução de

$$\omega = g(0, g(1, \omega)), \quad \omega \in [0, 1].$$

Da mesma forma, a probabilidade de extinção a partir de um indivíduo no momento 1 é a menor solução de

$$\omega = g(1, g(0, \omega)), \quad \omega \in [0, 1].$$

Essas duas probabilidades são estritamente menores que 1 se

$$(A(1) + B(1))(A(0) + B(0)) > 1.$$

Isso é equivalente a $R_0 > 1$. R_0 é o raio espectral de

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

4. Conclusão

Estudos tentaram mostrar como o risco de epidemia varia em diferentes meses do ano. Eles usaram um modelo periódico. Eles calcularam "reproduzibilidade" $R(t_0)$, assumindo os coeficientes do modelo congelados. Eles desenharam $R(t_0)$ em termos de t_0 (Hartemink et al., 2009). O problema com esse método é que $R(t_0)$ pode ser menor que 1 o tempo todo, enquanto a doença se torna endêmica.

A definição de reproduzibilidade usada em nosso artigo determina claramente se uma doença infecciosa pode ser endêmica (Rebello et al., 2012) e como o tamanho final se comporta nos modelos epidêmicos (Bacaër e Gomes, 2009). Além disso, possui uma interpretação biológica simples como uma taxa de crescimento assintótico por geração (Bacaër e Ait Dads, 2011; Bacaër e Ait Dads, 2012). Mas tem a aparente desvantagem de ser independente do tempo. Outro índice de risco epidêmico, com limiar certo e periódico, foi recentemente proposto por (Cushing e Ackleh, 2011). Mas sua interpretação biológica parece um pouco complicada.

Aqui calculamos uma medida alternativa de risco epidêmico, a probabilidade de o processo de conexão associado à linearização de um modelo epidêmico não desaparecer. Sua principal propriedade matemática é o fenômeno do limiar (proposição da seção 2). (Bacaër, 2007, §5.2) já havia sugerido o uso dessa probabilidade para aplicações em epidemiologia, mas havia considerado apenas o caso de populações de um único tipo, para as quais existe uma fórmula explícita. A maioria dos modelos epidêmicos envolve vários compartimentos infectados, por exemplo, no caso de doenças transmitidas por vetores. O risco epidêmico nesses modelos pode ser analisado com o mesmo método numérico da Figura 2.

As probabilidades de extinção também interessam a biologia da conservação, em particular para a reintrodução de espécies. Para algumas espécies animais, especialmente aves com um período de nidificação bem definido, pode ser aconselhável usar modelos com estações do ano para avaliar corretamente a chance de reintrodução bem-sucedida.

Referências

- Allen LJS, Lahodny GE (2012) Extinction thresholds in deterministic and stochastic epidemic models. *J Biol Dynam* 6 : 590–611
- Anderson RM, May RM (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford
- Athreya KB, Ney PE (1972) *Branching Processes*. Springer, Berlin
- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792
- Bacaër N, Ait Dads E (2011) Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *J Math Biol* 62 : 741–762

- Bacaër N, Ait Dads E (2012) On the biological interpretation of a definition for the parameter R_0 in periodic population models. *J Math Biol* 65 : 601–621
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436
- Ball F (1983) The threshold behaviour of epidemic models. *J Appl Prob* 20 : 227–241
- Baudon C, Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, Poujol I, Maine C, Levy-Bruhl D (2011) Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011. *Bull Epidemiol Hebd* 33/34 : 353–358
- Caswell H (2001) *Matrix Population Models : Construction, Analysis, and Interpretation*, 2nd edn. Sinauer Associates, Sunderland
- Cushing JM, Ackleh AS (2011) A net reproductive number for periodic matrix models. *J Biol Dyn* 6 : 166–188
- Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester
- Dietz K (1976) The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : Breger J, Bühler W, Repges R, Tautu P (eds) *Mathematical Models in Medicine*. Springer, New York, p. 1–15
- Haccou P, Jagers P, Vatutin VA (2005) *Branching Processes : Variation, Growth, and Extinction of Populations*. Cambridge University Press, Cambridge
- Hartemink NA, Purse BV, Meiswinkel R, Brown HE, de Koeijer A, Elbers ARW, Boender GJ, Rogers DJ, Heesterbeek JAP (2009) Mapping the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases : a case study on bluetongue virus. *Epidemics* 1 : 153–161
- Hsieh PF, Sibuya Y (1999) *Basic Theory of Ordinary Differential Equations*. Springer, New York
- Inaba H (1988) A semigroup approach to the strong ergodic theorem of the multistate stable population process. *Math Pop Stud* 1 : 49–77
- InVS (2012) Epidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 16 mars 2012. <http://www.invs.sante.fr>
- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Probab* 13 : 254–268
- Keeling MJ, Rohani P (2008) *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press, Princeton
- Kendall DG (1948) On the generalised 'birth-and-death' process. *Ann Math Statist* 19 : 1–15
- Klein B, Macdonald PDM (1980) The multitype continuous-time Markov branching process in a periodic environment. *Adv Appl Probab* 12 : 81–93
- Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Le Strat Y, Levy-Bruhl D (2011) Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses 2009–2010, 1ers résultats. *Med Mal Inf* 41(6) Suppl 1, 15–16. <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf>
- Mingari Scarpello G, Ritelli D (2008) Closed form solution of a periodically forced logistic model. *Ann Univ Ferrara* 54 : 85–94
- Parent du Châtelet I, Antona D, Freymuth F, Muscat M, Halftermeyer-Zhou F, Maine C, Floret D, Lévy-Bruhl D (2010) Spotlight on measles 2010 : update on the ongoing measles outbreak in France, 2008–2010. *Euro Surveill* 15(36) : pii : 19656.
- Parham PE, Michael E (2011) Outbreak properties of epidemic models : the roles of temporal forcing and stochasticity on pathogen invasion dynamics. *J Theor Biol* 271 : 1–9
- Rebelo C, Margheri A, Bacaër N (2012) Persistence in seasonally forced epidemiological models. *J Math Biol* 64 : 933–949
- Roseau M (1997) Équations différentielles. In : *Encyclopédie Universalis* (ed.) Dictionnaire des mathématiques : algèbre, analyse, géométrie. Albin Michel, Paris, p. 222–244
- Smith HL, Waltman P (1995) *The Theory of the Chemostat : Dynamics of Microbial Competition*. Cambridge University Press, Cambridge
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite-dimensional population structure and time heterogeneity. *SIAM J Appl Math* 70 : 188–211
- Wang W, Zhao XQ (2008) Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *J Dyn Diff Equ* 20 : 699–717
- Zhao XQ (2003) *Dynamical Systems in Population Biology*. Springer, New York