

Genealogie mit Saisonalität, Reproduzierbarkeit und Grippepandemie

J. Math. Biol. 62 (2011) 741-762
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01274025>

Nicolas Bacaër

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

El Hadi Ait Dads

Cadi Ayyad Universität, Labor für Mathematik und Bevölkerungsdynamik, Marrakesch, Marokko

Zusammenfassung

Die Reproduzierbarkeit wird seit mehreren Jahrzehnten in der Populationsbiologie und insbesondere in der Epidemiologie eingesetzt. Eine für Modelle mit periodischen Koeffizienten geeignete Definition wurde jedoch erst vor einigen Jahren vorgeschlagen. Die Definition beinhaltet den Spektralradius eines Integraloperators. Wie bei der Untersuchung strukturierter Epidemiemodelle in einer konstanten Umgebung ist es wünschenswert, die biologische Bedeutung zu erklären. Wir zeigen in diesem Artikel, dass die Reproduzierbarkeit für periodische Modelle immer noch eine asymptotische Wachstumsrate pro Generation ist. Wir betonen auch den Unterschied zwischen dieser theoretischen Reproduzierbarkeit für periodische Modelle und derjenigen, die durch Anpassen eines Exponentials zu Beginn einer Epidemiekurve erhalten wird.

1. Einleitung

Erinnern wir uns kurz an einige Begriffe zur Reproduzierbarkeit in einer konstanten Umgebung (Diekmann und Heesterbeek, 2000). Stellen Sie sich eine strukturierte Population mit m "Typen" infizierter Personen vor. $J_i(t)$ ist die Anzahl der Neuinfektionen pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt t des Typs i mit $1 \leq i \leq m$. Dies ist die Inzidenz, nicht zu verwechseln mit der Anzahl der infizierten Personen. Wir definieren $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$. Viele epidemische Modelle führen nach Linearisierung in der Nähe des stationären Zustands ohne Krankheit zu einem System von Erneuerungsgleichungen

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J(t-\tau) d\tau + H(t), \quad \forall t \geq t_0. \quad (1)$$

$H(t)$ ist eine Vektorfunktion, die durch die Anfangsbedingungen gegeben ist. $K(\tau)$ ist eine quadratische Matrix mit positiven oder Null-Koeffizienten. Die Reproduzierbarkeit ist definiert als der Spektralradius der Matrix der nächsten Generation

$$R_0 = \rho(\mathcal{K}), \quad \mathcal{K} = \int_0^\infty K(\tau) d\tau.$$

Es wird wie folgt interpretiert. Wir definieren

$$J(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad J^{(1)}(t) = H(t), \quad J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau, \quad t \geq t_0, \quad n \geq 1.$$

$J^{(n)}(t)$ ist der Vektor von Inzidenzen, die zum Zeitpunkt t zur Generation n gehören. $\|G^{(n)}\|$ ist die Größe der Generation n , mit

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^\infty J^{(n)}(t) dt, \quad \|G^{(n)}\| = \sum_{i=1}^m |G_i^{(n)}| = \sum_{i=1}^m G_i^{(n)}. \quad (2)$$

Wie (Inaba und Nishiura, 2008) festgestellt haben, haben wir

$$G^{(n+1)} = \int_{t_0}^\infty \int_0^{t-t_0} K(\tau) J^{(n)}(t-\tau) d\tau dt = \int_0^\infty K(\tau) \int_{t_0+\tau}^\infty J^{(n)}(t-\tau) dt d\tau = \mathcal{K} G^{(n)}.$$

Wenn die Matrix \mathcal{K} primitiv ist, dann impliziert der Satz von Perron und Frobenius, dass $G^{(n)}/(R_0)^n$ konvergiert, wenn $n \rightarrow +\infty$ in Richtung eines Eigenvektors mit streng positiven Komponenten von \mathcal{K} . R_0 ist die asymptotische Wachstumsrate pro Generation:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0.$$

In altersstrukturierten Epidemiemodellen ist die Bevölkerungsstruktur kein diskretes Ganzes, sondern beispielsweise das Intervall $(0, +\infty)$. Die Theorie ist dann sehr ähnlich: R_0 ist der spektrale Radius eines Integraloperators der nächsten Generation mit einem Kern $\mathcal{K}(x, y)$ und

$$G^{(n+1)}(x) = \int_0^\infty \mathcal{K}(x, y) G^{(n)}(y) dy.$$

Nach dem Satz von Krein und Rutman, $G^{(n)}/(R_0)^n$ konvergiert zu einer positiven Eigenfunktion des Integraloperators. R_0 ist immer noch die asymptotische Wachstumsrate pro Generation.

Schließlich, wenn die Bevölkerungsstruktur diskret ist, aber nur einen Typ hat ($m = 1$), wir haben $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$. In diesem speziellen Fall ist die Reproduzierbarkeit nicht einfach die asymptotische Wachstumsrate pro Generation. Dies ist auch die durchschnittliche Anzahl von Sekundärfällen, die von einem ersten Fall infiziert wurden.

In vielen Anwendungen ist es realistischer anzunehmen, dass die Umgebung periodisch ist, beispielsweise aufgrund der Saisonalität. Dies ist der Fall bei den meisten durch Vektoren übertragenen Krankheiten, durch Wasser übertragenen Krankheiten und bestimmten durch die Luft übertragenen Krankheiten wie der Grippe. Viele periodische Epidemiemodelle führen nach Linearisierung nahe dem krankheitsfreien Zustand zu einem System von Integralgleichungen der Form (1), jedoch mit einem Matrixkern, der auch periodisch von der Zeit t mit einer Periode T abhängt. In der Vergangenheit haben Heesterbeek und Roberts (1995) argumentiert, dass:

"Das Konzept von R_0 macht in einer nichtautonomen Umgebung keinen Sinn".

Grassly und Fraser (2006) dachten, dass in einer periodischen Umgebung

" Konzepte wie die grundlegende Reproduktionsnummer R_0 nicht mehr gelten "

In jüngerer Zeit haben Wesley und Allen (2009) Folgendes geschätzt:

" Es gibt keine allgemeine Methode zur Berechnung der Grundreproduktionszahl, der Schwelle für das Aussterben von Krankheiten, in nichtautonomen Epidiemodellen. "

Bacaër und Guernaoui (2006) schlugen dies dennoch vor R_0 könnte als die einzige reelle Zahl definiert werden, für die es eine stetige Vektorfunktion gibt $U(t)$, positiv, periodisch mit einer Periode T und

$$R_0 U(t) = \int_0^\infty K(t, \tau) U(t - \tau) d\tau \quad (3)$$

für alle t . Mit anderen Worten ist die Reproduzierbarkeit der Spektralradius des Integraloperators auf der rechten Seite von (3) zum Raum kontinuierlicher Funktionen, die mit der Periode T periodisch sind.

Mehrere Artikel haben diese Definition diskutiert. Bacaër und Guernaoui (2006) schätzten die Reproduzierbarkeit einer Leishmaniose-Epidemie und erhielten in einem bestimmten Fall eine analytische Formel. Bacaër (2007) verglich mehrere Methoden zur numerischen Berechnung der Reproduzierbarkeit, erhielt ungefähre Formeln, wenn die Amplitude der Saisonalität gering ist, und schätzte die Reproduzierbarkeit für eine Chikungunya-Epidemie. Bacaër und Ouifki (2007) haben den Fall erneut untersucht, in dem die Saisonalität sinusförmig ist, was zu einer einfachen charakteristischen Gleichung für die Reproduzierbarkeit führt.

Wang und Zhao (2008) untersuchten den speziellen Fall gewöhnlicher Differentialgleichungssysteme, verallgemeinerten die Methode von (Bacaër, 2007) unter Verwendung der Floquet-Theorie und demonstrierten rigoros einige Eigenschaften der Reproduzierbarkeit. Bacaër und Abdurahman (2008) untersuchten Resonanzfälle, bei denen sich die Reproduzierbarkeit stark von dem Wert unterscheidet, der durch Mittelung der periodischen Koeffizienten des Modells erhalten wurde. Thieme (2009) untersuchte periodische allgemeine Systeme in geordneten Banachräumen. Bacaër und Gomes (2009) haben gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung immer noch als Schwelle für nichtlineare Epidiemodelle dient. Bacaër (2009) passte die Definition in diskreter Zeit an periodische Modelle an.

Trotz dieser Arbeit haben Epidiemodellierungsspezialisten die Definition (3) noch nicht weitgehend übernommen, wie aus jüngsten Schätzungen der „Reproduzierbarkeit“ der H1N1-Pandemie hervorgeht (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009). Diese Schätzungen wurden durch Anpassen eines Exponential zum Beginn der Epidemiekurve erhalten. Dies berücksichtigt nicht die Saisonalität. Saisonalität ist sicherlich ein wichtiger Faktor für Grippeepidemien (Lipsitch und Viboud, 2009).

Wir zeigen in diesem Artikel, dass wie bei Populationen, die in einer konstanten Umgebung strukturiert sind, die durch (3) definierte Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung als asymptotische Wachstumsrate pro Generation interpretiert wird. Genauer gesagt zeigen wir in Abschnitt 2, dass die Generation n eine Größe hat $\|G^{(n)}\|$ mit

$$\limsup_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} = R_0. \quad (4)$$

Der kleine Trick, der zur Wiederholungsformel führte $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$ in einer konstanten Umgebung funktioniert leider nicht in einer periodischen Umgebung. Daher basiert der Beweis von (4) auf Ergebnissen bezüglich des asymptotischen Verhaltens der periodischen Erneuerungsgleichungen, die beispielsweise von (Jagers und Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984) erhalten wurden. Man kann sich fragen, ob die Obergrenze in (4) noch durch eine einfache Grenze ersetzt werden kann. In Abschnitt 3 wird ein bestimmtes Epidiemodell für einen einzelnen Typ einer infizierten Person betrachtet, bei dem die Kontaktrate, die Übertragungswahrscheinlichkeit und die Geschwindigkeit der Genesung von der Zeit, jedoch nicht von der Zeit seit der Infektion abhängen. Eine andere Demonstration zeigt dies Die Obergrenze kann durchaus durch eine einfache Grenze ersetzt werden. Abschnitt 4 befasst sich mit Modellen mit diskreter Zeit. Abschnitt 5 hebt das Problem der Abschätzung der Reproduzierbarkeit für die aktuelle H1N1-Grippepandemie hervor. Die Reproduzierbarkeit kann möglicherweise nicht die endgültige Größe einer Epidemie vorhersagen. Zwei Anhänge bringen einige Beweise zusammen.

2. Die asymptotische Wachstumsrate pro Generation

Stellen Sie sich eine Bevölkerung mit m verschiedenen Arten von infizierten Personen vor. $P_i(t, \tau)$ ist die Anzahl der Personen vom Typ i zum Zeitpunkt t , die für τ -Zeiteinheiten infiziert wurden. $P = (P_1, \dots, P_m)$ ist die Lösung der partiellen Differentialgleichung

$$\frac{\partial P}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial P}{\partial \tau}(t, \tau) + B(t, \tau) P(t, \tau) = 0, \quad \tau > 0, t > t_0, \quad (5)$$

mit dem Ausgangszustand $P(t_0, \tau)$ und mit dem Zustand am Rande

$$P(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) P(t, \tau) d\tau, \quad t > t_0. \quad (6)$$

Wir nehmen an

- quadratische Matrizen $A(t, \tau)$ und $B(t, \tau)$ sind kontinuierliche, periodische Funktionen der Periode T in Bezug auf t
- für alles $1 \leq i, j \leq m$,

$$A_{i,j}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,i}(t, \tau) \geq 0, \quad B_{i,j}(t, \tau) \leq 0 \quad \forall i \neq j, \quad \sum_i B_{i,j}(t, \tau) \geq 0. \quad (7)$$

Mit anderen Worten, wir betrachten einen Prozess der Verzweigung zu mehreren Typen in kontinuierlicher Zeit in einer periodischen Umgebung. Lassen Sie uns die Matrixfunktion einführen $\Pi(t, t', \tau)$ mit

$$\Pi(t', t', \tau) = I, \quad \frac{\partial \Pi}{\partial t}(t, t', \tau) = -B(t, \tau + t - t') \Pi(t, t', \tau), \quad \forall t > t', \forall \tau \geq 0.$$

I ist die Identitätsmatrix der Größe m . Wenn zum Beispiel $m = 1$,

$$\Pi(t, t', \tau) = \exp\left(-\int_0^{t-t'} B(t' + s, \tau + s) ds\right).$$

Kehren wir zum allgemeinen Fall zurück $m \geq 1$. Wir definieren

$$K(t, \tau) = A(t, \tau) \Pi(t, t - \tau, 0), \quad (8)$$

das ist periodisch in Bezug auf t . Mit den Hypothesen (7), $\Pi(t, t', \tau)$ und $K(t, \tau)$ sind Matrizen mit positiven oder Null-Koeffizienten (Aronsson und Kellogg, 1978). Wenn M eine quadratische Matrix der Größe m ist,

$$\|M\| = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

Es ist die Matrixnorm, die der Vektornorm (2) zugeordnet ist. Wir gehen davon aus, dass es streng positive Konstanten gibt α , β und γ mit

$$\|A(t, \tau)\| \leq \alpha, \quad \|\Pi(t, t', \tau)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-t')}, \quad \forall t \geq t' \quad \forall \tau \geq 0. \quad (9)$$

Das folgende Lemma erinnert an die Definition des malthusianischen Parameters in einer periodischen Umgebung (Coale, 1970 und 1972; Williams und Dye, 1997). Zur Unterstützung des Lesers enthält Anhang 1 angepasste Beweise aus (Jagers und Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009). \mathcal{P} ist der Raum der periodischen stetigen Funktionen der Periode T , $V : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ mit

$$\|V\|_\infty = \max\{\|V(t)\|; t \in \mathbb{R}\}, \quad V \in \mathcal{P}.$$

Lemma 1. Betrachten Sie den begrenzten linearen Operator

$$L_s : V(t) \mapsto \int_0^\infty e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau) d\tau, \quad s > -\beta, \quad V \in \mathcal{P}.$$

Der spektrale Radius dieses linearen Operators beträgt $\rho(s)$. Angenommen, es gibt $s_0 > -\beta$ mit $\rho(s_0) > 1$. Es gibt also eine eindeutige Nummer $r > -\beta$ mit $\rho(r) = 1$. Wir nennen diese Zahl r den Malthusian Parameter.

Die folgende Folgerung erinnert an die Definition von R_0 und seine Verknüpfung mit dem malthusianischen Parameter r (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Thieme, 2009).

Folgerung 1. Wir definieren $R_0 = \rho(0)$.

- $r > 0$ wenn $R_0 > 1$
- $r = 0$ wenn $R_0 = 1$
- $r < 0$ wenn $R_0 < 1$.

Lemma 2. Wir definieren $J(t) = P(t, 0)$. So für $t \geq t_0$,

$$J(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J(t - \tau) d\tau + J^{(1)}(t) = \sum_{n \geq 1} J^{(n)}(t), \quad (10)$$

$$J^{(1)}(t) = \int_{t-t_0}^\infty A(t, \tau) \Pi(t, t_0, \tau + t_0 - t) P(t_0, \tau + t_0 - t) d\tau, \quad (11)$$

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau, \quad (n \geq 1), \quad (12)$$

$$\|J^{(n)}(t)\| \leq (\alpha \gamma)^n e^{-\beta(t-t_0)} \frac{(t-t_0)^{n-1}}{(n-1)!} \int_0^\infty \|P(t_0, \tau)\| d\tau. \quad (13)$$

Beweise. Die Erneuerungsgleichung (10) wird erhalten, indem die Kennlinienmethode auf (5) - (6) angewendet wird. Die Ungleichung (13) gilt für $n = 1$ wegen (9) und (11) und wird durch Induktion mit (12) gezeigt.

Das folgende Lemma erinnert an das asymptotische Verhalten periodischer Erneuerungsgleichungen, das von (Coale, 1970 und 1972) und (Williams und Dye, 1997) untersucht und von (Jagers und Nerman, 1985; Michel et al., 2005) gezeigt wurde, wenn $m = 1$ und von (Thieme, 1984, S. 261), wenn $m \geq 1$. Thieme (1984) nimmt an, dass der durch (8) gegebene Kern eine kompakte Unterstützung in Bezug auf τ hat: $K(t, \tau) = 0$ für τ groß genug. Da diese letzte Bedingung aus mathematischer Sicht (aber nicht aus biologischer Sicht) etwas zu restriktiv ist, enthält Anhang 2 eine Anpassung des von (Michel et al., 2005) gegebenen Beweises an den Fall wobei $m \geq 1$ ist.

Lemma 3. Angenommen, der gesamte Reproduktionswert bei $t = t_0$ sei positiv, das heißt $c > 0$ in Lemma 6 von Anhang 2. Dann gibt es eine streng positive periodische Funktion $w(t)$ mit

$$\|J(t)\| \underset{t \rightarrow +\infty}{\sim} e^{rt} w(t).$$

Wir kommen zum Hauptsatz.

Satz 1. Wir definieren $G^{(n)}$ und $\|G^{(n)}\|$ wie in (2). Dann ist (4) wahr.

Beweise. Wir definieren

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n}, \quad t \geq t_0, \quad R > 0.$$

Die Ungleichung (13) zeigt, dass es sich immer um eine konvergierende Reihe handelt. Gleichung (12) und der monotone Konvergenzsatz für den Austausch einer Summe und eines Integrals zeigen dies

$$Z^{(R)}(t) - \frac{J^{(1)}(t)}{R} = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n+1)}(t)}{R^{n+1}} = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau.$$

$Z^{(R)}(t)$ ist daher eine Lösung der periodischen Erneuerungsgleichung

$$Z^{(R)}(t) = \int_0^{t-t_0} \frac{K(t, \tau)}{R} Z^{(R)}(t - \tau) d\tau + \frac{J^{(1)}(t)}{R}. \quad (14)$$

$Z^{(R)}(t)$ ist die Inzidenz in einer Population, in der die Matrix $A(t, \tau)$ wurde geteilt durch R . Reproduzierbarkeit mit dem Kern verbunden $K(t, \tau)/R$ ist offensichtlich R_0/R .

Nehmen wir zuerst an, dass $R > R_0$. Wir haben dann $R_0/R < 1$. Nach Korollar 1 der malthusianische Parameter $r^{(R)}$ assoziiert mit (14) ist streng negativ. Nach Lemma 3 gibt es eine streng positive periodische Funktion $w^{(R)}(t)$ mit $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$ wenn $t \rightarrow +\infty$. $R > R_0$ impliziert, dass

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\|/R^n = \sum_{n \geq 1} \sum_{i=1}^m \int_{t_0}^\infty J_i^{(n)}(t) dt / R^n = \int_{t_0}^\infty \|Z^{(R)}(t)\| dt < +\infty.$$

Nehmen wir das an $R = R_0$. Gemäß Korollar 1 ist der mit (14) verbundene malthusianische Parameter Null. Nach Lemma 3, $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$ wenn $t \rightarrow +\infty$, und $w^{(R_0)}(t)$ ist streng positiv und periodisch. Also haben wir

$$\sum_{n \geq 1} \|G^{(n)}\| / (R_0)^n = \int_{t_0}^{\infty} \|Z^{(R_0)}(t)\| dt = +\infty.$$

Zusammenfassend, $1/R_0$ ist der Konvergenzradius der Reihe $\sum \|G^{(n)}\| z^n$. Satz 1 ergibt sich dann aus dem Satz von Cauchy und Hadamard für diese Reihen.

Anmerkungen.

- Ein Element $V \in \mathcal{P}$ kann als ein Element des dualen Raums gesehen werden \mathcal{P}^* . Das Produkt der Dualität ist

$$\langle V, W \rangle = \sum_i \int_0^T V_i(t) W_i(t) dt.$$

Damit

$$(L_s^* V)(t) = \int_0^{\infty} e^{-s\tau} K'(t + \tau, \tau) V(t + \tau) d\tau.$$

$K'(t, \tau)$ ist die Matrix, deren Transponierte ist $K(t, \tau)$. (Jagers and Nerman, 1985) verwenden L_s^* um den malthusianischen Parameter zu definieren.

- Die Hypothese $\rho(s_0) > 1$ in Lemma 1 schließt Fälle aus, in denen zu viele Komponenten des Matrixkerns Null sind. Wenn es existiert $s_0 > -\beta$ so dass mindestens eine der folgenden beiden Bedingungen erfüllt ist

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t, \tau) d\tau > 1, \quad (15)$$

$$\min_{0 \leq t \leq T} \min_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m \int_0^{\infty} e^{-s_0 \tau} K_{i,j}(t + \tau, \tau) d\tau > 1, \quad (16)$$

wir haben dann $\rho(s_0) > 1$. Wir definieren

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$ Funktion, bei der alle Komponenten gleich 1 sind
- c_1 und c_2 die linken Seiten von (15) und (16).

Wir haben dann $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$ oder $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$. Deshalb, $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$ oder $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$ (Drnovsek, 2000). Die Hypothese (15) ist eine Verallgemeinerung der Hypothese (5.2) von (Michel et al., 2005), die entspricht $s_0 = 0$ und $m = 1$. Denken Sie daran, dass selbst in Lotkas Theorie für Populationen mit einem Typ in einer konstanten Umgebung (Feller, 1941; Lotka, 1939) eine Bedingung erforderlich ist, um sicherzustellen, dass die linke Seite der Euler-Lotka-Gleichung gilt ein Wert größer als 1 für ein bestimmtes s

$$\int_0^{\infty} e^{-s\tau} K(\tau) d\tau = 1.$$

- Erinnern Sie sich an die Formel des Spektralradius

$$R_0 = \lim_{n \rightarrow \infty} \|(L_0)^n\|^{1/n}.$$

Mit

$$J^{(n)}(t) = 0, \quad \forall t < t_0,$$

(12) wird

$$J^{(n+1)}(t) = \int_0^{\infty} K(t, \tau) J^{(n)}(t - \tau) d\tau.$$

Mit der Hypothese (9) können wir die rechte Seite dieser Gleichung als linearen Operator betrachten \tilde{L}_0 auf dem Funktionsraum $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ mit integrierbaren Vektorwerten, mit

$$\|J^{(n)}\|_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} \|J^{(n)}(t)\| dt = \|G^{(n)}\|.$$

Wir haben dann

$$J^{(n+1)} = \tilde{L}_0 J^{(n)} = (\tilde{L}_0)^n J^{(1)}.$$

$\|\cdot\|_1$ ist die Norm im Raum der begrenzten linearen Operatoren in $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$. Damit

$$\|G^{(n+1)}\| = \|J^{(n+1)}\|_1 \leq \|(\tilde{L}_0)^n\|_1 \|J^{(1)}\|_1.$$

Der spektrale Radius von \tilde{L}_0 ist gegeben durch

$$\sigma(\tilde{L}_0) = \lim \|(\tilde{L}_0)^n\|_1^{1/n}.$$

Wir haben dann

$$\limsup \sqrt[n]{\|G^{(n)}\|} \leq \sigma(\tilde{L}_0).$$

Auch wenn wir zeigen könnten $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$ Wir hätten nur "die Hälfte" von Satz 1. Es ist nicht offensichtlich: Die periodischen Funktionen sind nicht in $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$.

3. Ein Sonderfall

In diesem Abschnitt betrachten wir einen Sonderfall, in dem die Obergrenze in (4) durch eine einfache Grenze ersetzt werden kann. Wir nehmen an

- $m = 1$

- $A(t, \tau) = A(t)$ und $B(t, \tau) = B(t)$
- Die Ausgangsbedingung ist eine neu infizierte Person: $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Dirac Masse).

Also haben wir

$$K(t, \tau) = A(t) \exp\left(-\int_{t-\tau}^t B(s) ds\right). \quad (17)$$

Nach Bacaër und Guernaoui (2006) ist der spektrale Radius von L_0 und die zugehörigen Eigenfunktionen sind

$$R_0 = \bar{A}/\bar{B}, \quad U(t) = c A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R_0} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right]. \quad (18)$$

c ist eine Konstante,

$$\bar{A} = \frac{1}{T} \int_0^T A(t) dt, \quad \bar{B} = \frac{1}{T} \int_0^T B(t) dt.$$

Lemma 4. Für $n \geq 1$ und $t > t_0$,

$$J^{(n)}(t) = \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^{n-1} \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \quad (19)$$

Beweis. Wir fahren durch Induktion auf n fort. Für $n = 1$ ergibt sich die Formel aus (11) und aus der Hypothese über den Anfangszustand $P(t_0, \tau)$. Angenommen, die Formel gilt für n . Wir haben mit (12), (17) und (19)

$$\begin{aligned} J^{(n+1)}(t) &= \frac{A(t)}{(n-1)!} \left[\int_0^{t-t_0} A(t-\tau) \left[\int_{t_0}^{t-\tau} A(s) ds\right]^{n-1} d\tau\right] \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \\ &= \frac{A(t)}{n!} \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right). \end{aligned}$$

Hinweis. Natürlich haben wir für die Gesamtinzidenz

$$J(t) = \sum_{n=1}^{\infty} J^{(n)}(t) = A(t) \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

Laut (Bacaër und Guernaoui, 2006) ergibt sich das Modell in diesem Abschnitt aus der Gleichung für die Gesamtzahl der infizierten Personen

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

Mit $I(t_0) = 1$, Die Lösung ist

$$I(t) = \exp\left[\int_{t_0}^t A(s) ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

Die Gesamtinzidenz beträgt $J(t) = A(t) I(t)$.

Die folgende Eigenschaft gibt eine Schätzung der Größe der Generation n .

Satz 1. Für $n \geq 1$, wir haben

$$(R_0)^n \frac{e^{-BT}(1 - e^{-BT})}{BT} \leq G^{(n)} \leq (R_0)^n \frac{e^{BT}(e^{BT} - 1)}{BT}.$$

Also haben wir

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sqrt[n]{G^{(n)}} = R_0.$$

Beweis. Erstens gibt die Integration nach Teilen

$$G^{(n)} = \int_{t_0}^{\infty} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!}.$$

Die Methode von Laplace zur asymptotischen Schätzung von Integralen scheint hier nicht direkt anwendbar zu sein. Wir können jedoch schreiben

$$G^{(n)} = \sum_{k=0}^{+\infty} H_k$$

mit

$$\begin{aligned} H_k &= \int_{t_0+kT}^{t_0+(k+1)T} B(t) \exp\left(-\int_{t_0}^t B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^t A(s) ds\right]^n \frac{dt}{n!} \\ &= \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} B(s) ds\right) \left[\int_{t_0}^{t_0+kT+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!} \\ &= e^{-kBT} \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) \left[k\bar{A}T + \int_{t_0}^{t_0+\theta} A(s) ds\right]^n \frac{d\theta}{n!}. \end{aligned}$$

Deshalb,

$$e^{-kBT} F_k \leq H_k \leq e^{-kBT} F_{k+1}$$

mit

$$F_k = \int_0^T B(t_0 + \theta) \exp\left(-\int_{t_0}^{t_0+\theta} B(s) ds\right) [k\bar{A}T]^n \frac{d\theta}{n!} = \frac{(k\bar{A}T)^n}{n!} (1 - e^{-\bar{B}T}).$$

Mit $F_0 = 0$, wir erhalten

$$\sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k \leq G^{(n)} \leq e^{\bar{B}T} \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} F_k.$$

Aber

$$e^{-\bar{B}T} \int_{k-1}^k e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta \leq e^{-k\bar{B}T} k^n \leq e^{\bar{B}T} \int_k^{k+1} e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta.$$

Mit $\int_0^\infty e^{-\theta\bar{B}T} \theta^n d\theta = n! / (\bar{B}T)^{n+1}$, wir erhalten

$$e^{-\bar{B}T} \frac{n!}{(\bar{B}T)^{n+1}} \leq \sum_{k=1}^{+\infty} e^{-k\bar{B}T} k^n \leq e^{\bar{B}T} \frac{n!}{(\bar{B}T)^{n+1}}.$$

Satz 1 ergibt sich aus diesen Schätzungen.

Hinweis. Der Sonderfall dieses Abschnitts hat eine weitere interessante Eigenschaft, die sich unmittelbar aus (18) und (19) ergibt: für alle $t > t_0$,

$$Z^{(R)}(t) = \sum_{n \geq 1} \frac{J^{(n)}(t)}{R^n} = \frac{A(t)}{R} \exp\left[\int_{t_0}^t \frac{A(s)}{R} ds - \int_{t_0}^t B(s) ds\right].$$

$Z^{(R_0)}(t)$ ist eine der Eigenfunktionen $U(t)$ aus (3) wie in (18).

4. Periodische Modelle in diskreter Zeit

Wir können die Ergebnisse und Beweise von Abschnitt 2 offensichtlich an den Fall periodischer zeitdiskreter Populationsmodelle anpassen (Bacaër, 2009). $P(t)$ ist ein Vektor der Größe ω , dessen Komponenten unterschiedliche Zeiten seit der Infektion oder unterschiedliche Typen darstellen. Wir nehmen an

- $P(t+1) = M(t)P(t), \forall t \geq t_0$,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$ und $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0, B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- der spektrale Radius der Matrix $B(T-1)B(T-2) \dots B(0)$ ist streng kleiner als 1.

Um das asymptotische Verhalten der Bevölkerung zu vereinfachen, nehmen wir weiter an

- die Matrix $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2) \dots M(t_0)$ ist primitiv

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & \dots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix} \quad (20)$$

ist nicht reduzierbar.

Wenn die Matrix $M^*(t_0)$ ist irreduzibel, insbesondere wenn es primitiv ist und wenn (20) keine Nullzeile oder -spalte hat, dann ist (20) irreduzibel (Berman und Plemmons, 1979, Satz 2.2.33). Wir definieren für $t \geq t_0$

$$\begin{aligned} K(t, 1) &= A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2) \dots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2), \\ J^{(1)}(t) &= K(t, t-t_0+1)P(t_0), \quad J^{(n+1)}(t) = \sum_{\tau=1}^{t-t_0} K(t, \tau) J^{(n)}(t-\tau), \quad (n \geq 1), \\ G^{(n)} &= \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}. \end{aligned}$$

Wie (Bacaër, 2009), R_0 ist der spektrale Radius der Matrix

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & A(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & A(T-1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & I & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -B(1) & I & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & & \ddots & \ddots & I \\ I & 0 & \dots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

I ist die Identitätsmatrix. Wir nehmen an $P(t_0) \neq 0$. Wir können den Beweis von Abschnitt 2 anpassen, indem wir die Integrale durch Summen ersetzen. R_0 ist die asymptotische Wachstumsrate pro Generation: Formel (4) bleibt wahr.

5. R_0 und die H1N1-Grippepandemie

Eines der einfachsten saisonalen Modelle für die H1N1-Pandemie ist das SIR-Modell

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S(t)I(t) - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t) \quad (21)$$

(Bacaer und Gomes, 2009). $a(t)$ hat eine Periode $T = 1$ Jahr. $1/b$ ist die durchschnittliche Dauer der Infektion. $S(t)$ ist der Anteil gesunder Menschen, $I(t)$ der Anteil der infizierten Menschen und $R(t)$ der Anteil der Menschen, die sich erholen haben und daher immun sind. Wir haben also $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ für alle t . Die Mortalität wird in diesem Modell vernachlässigt. Wir stellen ein paar Infizierte vor, damit

$$S(t_0) = 1 - \varepsilon, \quad I(t_0) = \varepsilon, \quad R(t_0) = 0.$$

Eines der Hauptziele der epidemiologischen Modellierung besteht darin, die endgültige Größe der Epidemie vorherzusagen:

$$R(\infty) = \lim_{t \rightarrow \infty} R(t).$$

In einer konstanten Umgebung (mit $a(t) = a$ unabhängig von t) fanden Kermack und McKendrick (1927) eine einfache Beziehung zwischen $R_0 = a/b$ und $R(\infty)$. $R(\infty)$ ist eine zunehmende Funktion von R_0 , unabhängig von t_0 und die mit ε sehr wenig variiert, wenn ε klein genug ist. Außerdem, R_0 kann durch Anpassen eines Exponentials zu Beginn der Epidemiekurve geschätzt werden. Die anfängliche Wachstumsrate beträgt

$$r = a - b.$$

Wir kennen die durchschnittliche Infektionsdauer $1/b$. So können wir rechnen

$$R_0 = 1 + r/b.$$

Aufgrund dieser Eigenschaften R_0 ist bei epidemischen Modellbauern sehr beliebt geworden. Natürlich gibt es viele Faktoren, die die Sache komplizieren (inhomogene Bevölkerung, Interventionen ...) und die dafür verantwortlich sind, dass mathematische Modelle in der Praxis die endgültige Größe einer Epidemie selten richtig vorhergesagt haben.

Kehren wir mit einem periodischen Koeffizienten zum System (21) zurück. Wir können zu Beginn der Epidemiekurve immer noch ein Exponential einstellen. Dies ist die Methode, die von (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009) für die H1N1-Pandemie verwendet wird. Diese Methode ist nur deshalb sinnvoll, weil die Anpassung mit ein oder zwei Monaten Epidemiedaten erfolgt und weil die saisonale Funktion von Kontakten über einen Zeitraum von einem Jahr in einem so kleinen Zeitraum nur wenig variiert. Die Wachstumsrate ist dann ungefähr

$$a(t_0) - b$$

und

$$a(t_0)/b$$

ist die sogenannte "Reproduzierbarkeit", die in den obigen Referenzen geschätzt wird. Da diese Referenzen den Effekt der Saisonalität nicht explizit berücksichtigen, verwenden einige Autoren die Notation R_0 für die Nummer $a(t_0)/b$. Zum Beispiel findet (Fraser et al., 2009) eine Zahl zwischen 1,4 und 1,6. Für das System (21) haben wir tatsächlich

$$R_0 = \bar{a}/b.$$

\bar{a} ist der Durchschnitt von $a(t)$. Wenn wir das System (21) in der Nähe des Gleichgewichtszustands ohne Krankheit linearisieren ($S = 1, I = 0, R = 0$), wir haben

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

Dies ist genau der Fall, der in Abschnitt 3 betrachtet wird, jedoch mit der Konstante b .

An dieser Stelle mag man sich fragen, welche Vor- und Nachteile es gibt, darauf zu bestehen $a(t_0)/b$ eher als Reproduzierbarkeit $R_0 = \bar{a}/b$, wie in den bereits zitierten Studien zur H1N1-Grippe. Auf der einen Seite $a(t_0)$ hat den Vorteil, dass es mit epidemischen Daten leicht geschätzt werden kann. Im Vergleich dazu würde die Schätzung der Reproduzierbarkeit a priori Kenntnisse von $a(t_0)/\bar{a}$, über die wir eigentlich nur sehr wenige Informationen haben. Andererseits hat die Reproduzierbarkeit präzise mathematische Eigenschaften. Nach Bacaer und Gomes (2009) dient die Reproduzierbarkeit als Schwelle für das System (21), und der vorliegende Artikel zeigt, dass es sich um eine asymptotische Wachstumsrate pro Generation für die linearisierten Gleichungen in der Nähe des stationären Zustands ohne Krankheit handelt.

$a(t_0)/b$ und $R_0 = \bar{a}/b$ scheinen die endgültige Größe der Epidemie selbst für relativ kleine saisonale Amplituden nicht gut vorherzusagen. Betrachten Sie zum Beispiel den Fall, in dem

$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$ Jahr und $b = 100$ pro Jahr. Dauer der Infektion $1/b$ ist zwischen 3 und 4 Tagen. Wir nehmen an $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$. Dies ist ein typischer Wert für die H1N1-Pandemie (Fraser et al., 2009). Wir gehen auch davon aus $\varepsilon = I(t_0) = 10^{-4}$. Wir stellen einen Fall bei einer Bevölkerung von 10.000 Menschen vor, die sich homogen vermischen. Beachten Sie, dass die Zeit t des Kalenders so eingestellt wurde $a(t)$ erreicht sein Maximum wenn $t = 0$. t_0 ist die Zeit seit diesem Maximum.

Abbildung 1 zeigt ebene Linien der endgültigen Größe der Epidemie $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$, wenn wir den Zeitpunkt der Einführung des ersten infizierten Falls variieren ($0 \leq t_0 \leq T$, horizontale Achse) und das Niveau e der Saisonalität ($0 \leq e \leq 1$, vertikale Achse). Nach der Wahl von (t_0, e) Die endgültige Größe reicht von 38% bis 94%. Betonen Sie, dass diese unterschiedlichen Werte von $R(\infty)$ entsprechen dem gleichen Wert von R_0 . Auf der horizontalen Achse $e = 0$ (keine Saisonalität), die endgültige Größe $R(\infty)$ ist offensichtlich unabhängig von t_0 und $R(\infty) = 58\%$. Die endgültige Größe variiert je nach t_0

- von 53% bis 63% wenn $e = 5\%$
- von 48% bis 67% wenn $e = 10\%$
- von 42% bis 70% wenn $e = 15\%$.

Selbst relativ kleine saisonale Amplituden haben also einen signifikanten Einfluss auf die endgültige Größe der Epidemie.

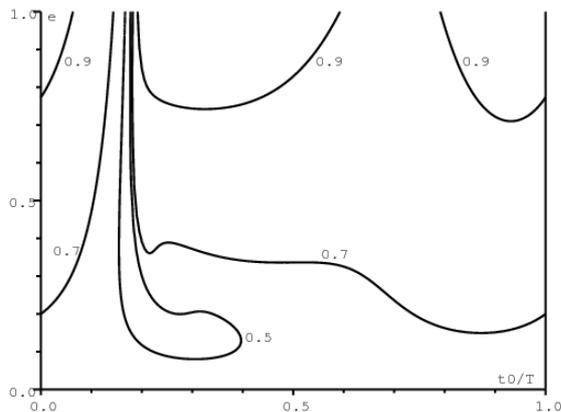


Abbildung 1. Konturlinien der endgültigen Größe der Epidemie $R(\infty)$ wenn der Zeitpunkt der Einführung des ersten infizierten Falles (t_0 , horizontale Achse) und die Amplitude der Saisonalität (e , vertikale Achse) variieren. In dieser ganzen Figur haben wir $R_0 = 1,5$.

Abbildung 2 zeigt ebene Linien von $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$, die sogenannte "Reproduzierbarkeit", die durch Einstellen eines Exponentials zu Beginn einer Epidemiekurve geschätzt werden kann. Wir variieren den Zeitpunkt der Einführung des ersten infizierten Falles ($0 \leq t_0 \leq T$, horizontale Achse) und die Amplitude der Saisonalität ($0 \leq e \leq 1$, vertikale Achse) wie in Abbildung 1. $a(t_0)/b$ sagt die endgültige Größe der Epidemie schlecht voraus. Der auffälligste Fall ist, wo $t_0/T = 0,5$ und $e = 1$. In diesem Fall, $a(t_0)/b = 0$ (siehe Abbildung 2) aber $R(\infty) = 93\%$ (siehe Abbildung 1)!

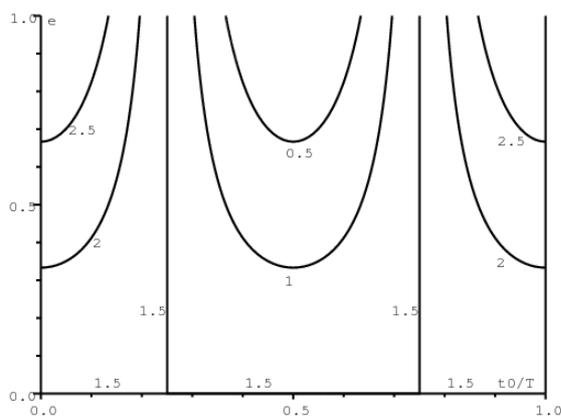


Abbildung 2. Nivellierlinien von $a(t_0)/b$ wenn der Zeitpunkt der Einführung des ersten infizierten Falles (t_0 , horizontale Achse) und die Amplitude der Saisonalität (e , vertikale Achse) variieren.

Es ist schwierig, die Amplitude e der Saisonalität für echte Epidemien abzuschätzen. (Dushoff et al., 2004) schlagen dies vor $e = 4\%$ reicht aus, um die Saisonalität der Grippe zu erklären. Ihr endemisches Modell erfordert jedoch eine ganz bestimmte Auswahl von Parameterwerten, um ein Resonanzphänomen zu erhalten. (Cauchemez et al., 2008) schätzen, dass Winterferien die Übertragung auf Kinder um etwa 25% reduzieren, was darauf hindeutet $a(t)$ kann große Variationen erfahren. Shaman und Kohn (2009) fanden kürzlich eine starke Korrelation zwischen Dampfdruck und Influenzaübertragung bei Meerschweinchen. In Schweden liegt der Dampfdruck im Freien zwischen 5 Millibar im Winter und 15 Millibar im Sommer. Die Übertragung nimmt dann von 80% auf 20% ab (Shaman und Kohn, 2009, Abbildung 1). Es wird daher erwartet, dass ziemlich große Werte der saisonalen Amplitude e relativ häufig sind.

Fazit

Dieser Artikel zeigt die Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung, definiert oder verwendet von (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër und Ouifki (2007), Bacaër und Abdurahman, 2008; Bacaër und Gomes, 2009; Bacaër, 2009; Nakata und Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang und Zhao, 2008) haben die gleiche biologische Bedeutung wie in der klassischen Theorie in einer konstanten Umgebung: Es ist eine asymptotische Wachstumsrate pro Generation.

Abschnitt 5 vergleicht R_0 mit der Schätzung der "Reproduzierbarkeit", die durch Einstellen eines Exponentials zu Beginn einer Epidemiekurve erhalten wird. Es stellt sich heraus, dass die beiden Zahlen die endgültige Größe der Epidemie nicht genau vorhersagen. Jüngste Schätzungen der "Reproduzierbarkeit" für die aktuelle H1N1-Grippepandemie haben die Saisonalität nicht berücksichtigt, während die Saisonalität für eine solche durch die Luft übertragene Krankheit sicherlich wichtig ist. Vorhersagen, die auf diesen Schätzungen und Vergleichen mit früheren Pandemien beruhen, sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden. Das Problem der Definition und Schätzung der Reproduzierbarkeit hätte keine praktischen Konsequenzen, wenn diese Schätzungen die Entscheidungen im Bereich der öffentlichen Gesundheit nicht beeinflussen würden.

Anhang 1

Hier ist ein Beweis von Lemma 1.

(i) Lassen Sie uns zeigen, dass der lineare Operator L_s ist begrenzt. Hypothese (9) impliziert

$$\|e^{-s\tau} K(t, \tau) V(t - \tau)\| \leq \alpha \gamma e^{-(s+\beta)\tau} \|V\|_\infty.$$

Also die Kontinuität der Funktion $t \mapsto (L_s V)(t)$ ergibt sich aus dem dominierten Konvergenzatz. $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ ist der Raum begrenzter linearer Operatoren. Wir haben dann

$$\|L_s\|_\infty \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^\infty e^{-s\tau} \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \frac{\alpha\gamma}{s+\beta}. \quad (22)$$

(ii) Kompaktheit von L_s . Wie (Jagers and Nerman, 1985, S. 260) und (Bacaër, 2007) bereits anhand der Periodizität des Kerns festgestellt haben, ergibt sich eine einfache Berechnung

$$(L_s V)(t) = \int_0^T \widehat{K}_s(t, \theta) V(\theta) d\theta, \quad 0 \leq t \leq T,$$

mit

$$\begin{aligned} \widehat{K}_s(t, \theta) &= \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t, \\ \widehat{K}_s(t, \theta) &= \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T, \\ K_s(t, \tau) &= e^{-s\tau} K(t, \tau). \end{aligned}$$

Wir haben

$$\forall t, \quad \forall \theta \in [0, T], \quad 0 \leq \|K_s(t, t - \theta + nT)\| \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(t-\theta+nT)} \leq \alpha\gamma e^{-(\beta+s)(n-1)T}.$$

$\widehat{K}_s(t, \theta)$ ist daher eine stetige Funktion auf $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$ und eine Funktion begrenzt an $[0, T] \times [0, T]$. $\widehat{K}_s(t, \theta)$ ist daher ein "schwach singulärer" Kernel und der Integraloperator L_s ist kompakt (Kress, 1999, Satz 2.22).

(iii) Monotonie von $s \mapsto \rho(s)$. Die Komponenten des Matrixkerns $K(t, \tau)$ sind positiv oder null. Der lineare Operator L_s ist daher auch positiv: wenn $V_i \geq 0$ für alles i , was wir notieren $V \geq 0$, dann haben wir $L_s V \geq 0$. Außerdem, $s \leq s'$ impliziert, dass $L_s \geq L_{s'}$. $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_\infty)$ ist ein Banachraum und auch ein Banachgitter: wenn $|V_i| \leq |V'_i|$ für alles i , dann haben wir $\|V\|_\infty \leq \|V'\|_\infty$. Die Monotonie des Spektralradius für positive Operatoren in Banach-Gittern zeigt dies $s \mapsto \rho(s)$ nimmt ab (Burlando, 1991).

(iv) Kontinuität von $s \mapsto \rho(s)$. $s \mapsto L_s$ von $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$ ist eine stetige Funktion, weil

$$\|L_s - L_{s'}\|_\infty \leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| \|K(t, \tau)\| d\tau \leq \alpha\gamma \int_0^\infty |e^{-s\tau} - e^{-s'\tau}| e^{-\beta\tau} d\tau$$

und weil die rechte Seite gegen 0 konvergiert, wenn $s' \rightarrow s$. Der Spektralradius ist über den Raum kompakter linearer Operatoren stetig (Degla, 2008). $s \mapsto \rho(s)$ ist daher eine stetige Funktion.

(v) Existenz von r . Mit Ungleichung (22) haben wir $\|L_s\|_\infty \rightarrow 0$ wenn $s \rightarrow +\infty$. Mit $\rho(s) \leq \|L_s\|_\infty$, wir haben auch $\rho(s) \rightarrow 0$ wenn $s \rightarrow +\infty$. Die Kontinuität von $s \mapsto \rho(s)$ und die Annahme $\rho(s_0) > 1$ implizieren, dass es gibt $r \geq s_0$ mit $\rho(r) = 1$.

(vi) Log-Konvexität von $s \mapsto \rho(s)$. Wir könnten Satz 2.5 von (Kato, 1982) für die Funktion verwenden $s \mapsto L_s$ das ist "völlig eintönig" und daher "überkonvex" (Thieme, 1998, Satz 2.5). Ein etwas anderer Beweis, der vom Fall der endlichen Dimension inspiriert ist (Bapat und Raghavan, 1997, Satz 3.3.4), kann jedoch interessant sein. Wir nehmen an $-\beta < s_1 < s_2$ und $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$ mit $0 < \lambda < 1$. Wir möchten zeigen

$$\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}.$$

Dank der Kontinuität des Spektralradius über den Raum kompakter linearer Operatoren und unter Berücksichtigung des Operators, der dem folgenden modifizierten Kernel zugeordnet ist

$$K_{i,j}^s(t, \tau) = K_{i,j}(t, \tau) + \varepsilon e^{-\beta\tau},$$

Es reicht aus, die logarithmische Konvexität mit der zusätzlichen Hypothese zu demonstrieren, dass L_s ist "stark positiv": wenn \mathcal{C} ist der geschlossene konvexe Kegel positiver Funktionen in \mathcal{P} , dann haben wir $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$ ist im Innenraum von enthalten \mathcal{C} . Nach der "starken Version" des Satzes von Krein und Rutman (Drabek und Milota, 2007, Satz 5.4.33) gibt es streng positive Eigenfunktionen $V^{(1)}(t)$ und $V^{(2)}(t)$ mit Eigenwerten verbunden $\rho(s_1)$ und $\rho(s_2)$ lineare Operatoren L_{s_1} und L_{s_2} . Wir definieren

$$W_i(t) = (V_i^{(1)}(t))^\lambda (V_i^{(2)}(t))^{1-\lambda}.$$

Aus der diskreten Version von Hölders Ungleichung mit $p = 1/\lambda$ und $q = 1/(1 - \lambda)$,

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &= \int_0^\infty \sum_j \left[e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau \\ &\leq \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right]^\lambda \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right]^{1-\lambda} d\tau. \end{aligned}$$

Nach Hölders Ungleichung für Integrale

$$\begin{aligned} (L_s W)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_1\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(1)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^\lambda \\ &\quad \left\{ \int_0^\infty \left[\sum_j e^{-s_2\tau} K_{i,j}(t, \tau) V_j^{(2)}(t - \tau) \right] d\tau \right\}^{1-\lambda} \\ &= [\rho(s_1) V_i^{(1)}(t)]^\lambda [\rho(s_2) V_i^{(2)}(t)]^{1-\lambda} = \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda} W_i(t). \end{aligned}$$

Schließlich impliziert Satz 2.4 von (Drnovsek, 2000) (Obergrenze von Collatz und Wielandt) dies $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$.

(vii) Angenommen, es gibt $r_1 < r_2$ mit $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$. $s \mapsto \rho(s)$ ist eine abnehmende und (log-) konvexe Funktion. Also haben wir $\rho(s) = 1$ zum $s \geq r_1$. Dies widerspricht der Tatsache, dass $\rho(s) \rightarrow 0$ wenn $s \rightarrow +\infty$. Es gibt also eine einzigartige $r > -\beta$ mit $\rho(r) = 1$. Es gibt zwei Fälle:

- auf das Intervall $(-\beta, +\infty)$ nimmt die Funktion stark ab
- über ein Intervall $(-\beta, r_0)$ ist die Funktion streng abnehmend und $\rho(s) = 0$ wenn $s \geq r_0$.

Dies beweist Folgerung 1.

Anlage 2

Wir verallgemeinern den Beweis von (Michel et al., 2005) für das asymptotische Verhalten einer Population eines einzelnen Typs in einer periodischen Umgebung bei Populationen verschiedener Typen. Alternativ kann dies als Verallgemeinerung der partiellen Differentialgleichungen von Bemerkung 6.2 von (Perthame, 2007) in Bezug auf Populationen mit mehreren Typen angesehen werden, die durch gewöhnliche Differentialgleichungen modelliert wurden. $A'(t, \tau)$, $B'(t, \tau)$ und $K'(t, \tau)$ sind die Matrizen transponiert von $A(t, \tau)$, $B(t, \tau)$ und $K(t, \tau)$. Durch Verallgemeinerung von Satz 5.1 von (Michel et al., 2005) beginnen wir mit dem folgenden Lemma:

Lemma. *Es gibt ein einzelnes Triplet (r, N, ϕ) Lösung von dualen Eigenwertproblemen*

$$\frac{\partial N}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial N}{\partial \tau}(t, \tau) + r N(t, \tau) + B(t, \tau)N(t, \tau) = 0, \quad \forall t, \forall \tau > 0, \quad (23)$$

$$N(t, 0) = \int_0^\infty A(t, \tau) N(t, \tau) d\tau \quad (24)$$

$$N(t+T, \tau) = N(t, \tau), \quad N(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^T \int_0^\infty N_i(t, \tau) d\tau dt = 1,$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \phi}{\partial \tau}(t, \tau) - r \phi(t, \tau) - B'(t, \tau) \phi(t, \tau) = -A'(t, \tau) \phi(t, 0), \quad (25)$$

$$\phi(t+T, \tau) = \phi(t, \tau), \quad \phi(t, \tau) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^\infty N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau) d\tau = 1.$$

Beweise. (23) - (24) einerseits und (25) andererseits werden auf die Probleme der dualen Eigenwerte reduziert

$$N(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K(t, \tau) N(t - \tau, 0) d\tau,$$

$$\phi(t, 0) = \int_0^\infty e^{-r\tau} K'(t + \tau, \tau) \phi(t + \tau, 0) d\tau,$$

deren Eigenschaften ergeben sich aus Anhang 1 und dem Satz von Krein und Rutman.

Wir haben das folgende Lemma, das die Gleichung (5.11) von (Michel et al., 2005) verallgemeinert:

Lemma 5. $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ist eine konvexe Funktion. Wir nehmen an, dass $P(t, \tau)$ ist die Lösung von (5) - (6). Wir definieren

$$\mathcal{H}(t) = \sum_i \int_0^\infty \phi_i(t, \tau) N_i(t, \tau) H\left(\frac{P_i(t, \tau)e^{-r\tau}}{N_i(t, \tau)}\right) d\tau. \quad (26)$$

Wir haben dann

$$\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0, \quad \forall t.$$

Beweise. Eine langwierige Berechnung, ähnlich den Berechnungen von (Michel et al., 2005) und (Perthame, 2007), ergibt

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) - \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau, \end{aligned} \quad (27)$$

mit

$$\mu_{i,j}(t, \tau) = \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)}, \quad g_j(t, \tau) = \frac{P_j(t, \tau) e^{-r\tau}}{N_j(t, \tau)}. \quad (28)$$

In der Tat ist die Ableitung von (26)

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[\frac{\partial \phi_i}{\partial t} N_i + \phi_i \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] H\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \right. \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial t} - r P_i - \frac{P_i}{N_i} \frac{\partial N_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-r\tau}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Ersetzen $\partial P_i / \partial t$, $\partial N_i / \partial t$ und $\partial \phi_i / \partial t$ durch (5), (23) und (25) erhalten wir

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \int_0^\infty \left\{ \left[-\frac{\partial \phi_i}{\partial \tau} + r \phi_i + \sum_j \phi_j B_{j,i} - \sum_j \phi_j(t, 0) A_{j,i} \right] N_i H\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \right. \\ & - \phi_i \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + r N_i + \sum_j B_{i,j} N_j \right] H\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \\ & - \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \left[\frac{\partial P_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} P_j \right] \frac{e^{-r\tau}}{N_i} \\ & \left. + \phi_i N_i H'\left(\frac{P_i e^{-r\tau}}{N_i}\right) \frac{P_i}{N_i} \left[\frac{\partial N_i}{\partial \tau} + \sum_j B_{i,j} N_j \right] \frac{e^{-r\tau}}{N_i} \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Wir führen mit (28) die Notation ein g_j . Wir gruppieren die Ausdrücke, die Ableitungen in Bezug auf τ enthalten, auf einer Seite, die Ausdrücke, die enthalten $B_{i,j}$ auf einer anderen Seite. Wir tauschen die Indizes i und j in den Summen aus, die die Koeffizienten enthalten $B_{j,i}$ und $A_{j,i}$. Wir erhalten

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & - \sum_i \int_0^\infty \frac{\partial}{\partial \tau} \left[\phi_i N_i H(g_i) \right] d\tau - \sum_{i,j} \phi_i(t, 0) \int_0^\infty A_{i,j} N_j H(g_j) d\tau \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau. \end{aligned}$$

Durch die Integration des ersten Integrals gelangen wir zu

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{H}}{dt} = & \sum_i \phi_i(t, 0) N_i(t, 0) \left\{ H(g_i(t, 0)) - \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j} N_j}{N_i(t, 0)} H(g_j) d\tau \right\} \\ & + \sum_{i,j} \int_0^\infty \phi_i B_{i,j} N_j \left\{ H(g_j) - H(g_i) + (g_i - g_j) H'(g_i) \right\} d\tau . \end{aligned}$$

Dies führt zu (27), wenn wir den Zustand am Rand (6) berücksichtigen, der dies zeigt

$$g_i(t, 0) = \frac{P_i(t, 0) e^{-rt}}{N_i(t, 0)} = \int_0^\infty \sum_j \frac{A_{i,j}(t, \tau) N_j(t, \tau)}{N_i(t, 0)} \frac{P_j(t, \tau) e^{-r\tau}}{N_j(t, \tau)} d\tau .$$

Kehren wir zum Beweis von Lemma 5 zurück. Aus Jensens Ungleichung mit $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$ und aus der diskreten Version dieser Ungleichung

$$H\left(\int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} g_j d\tau\right) \leq \int_0^\infty H\left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} g_j}{\sum_j \mu_{i,j}}\right) \left(\sum_j \mu_{i,j}\right) d\tau \leq \int_0^\infty \sum_j \mu_{i,j} H(g_j) d\tau .$$

Die erste Zeile in (27) ist also negativ. Die zweite Zeile von (27) ist ebenfalls negativ, weil

- der $i = j$ entsprechende Term *wird* gestrichen
- für $i \neq j$ impliziert die Konvexität von H , dass der Ausdruck innerhalb der Klammern positiv ist, während $B_{i,j} \leq 0$, $\phi_i \geq 0$ und $N_j \geq 0$.

Also haben wir $\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0$.

Wir kommen somit zur Verallgemeinerung von Satz 5.2 von (Michel et al., 2005).

Lemma 6. *Wir nehmen an*

- $P(t, \tau)$ ist die Lösung von (5) - (6) mit der Anfangsbedingung $P(t_0, \tau)$.
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$.

Wir haben dann

$$\sum_i \int_0^\infty |P_i(t, \tau) e^{-r(t-t_0)} - c N_i(t, \tau) \phi_i(t, \tau)| d\tau \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0 . \quad (29)$$

Beweise. Beachten Sie, dass

$$e^{rt_0} P_i(t, \tau) - c N_i(t, \tau) e^{rt}$$

ist auch eine Lösung der linearen Gleichungen (5) - (6). Mit der konvexen Funktion $H(x) = |x|$ wenden wir Lemma 5 auf diese Lösung an. $\mathcal{H}(t)$ Die rechte Seite von (29) nimmt mit der Zeit t ab und konvergiert daher gegen eine Grenze ℓ . Die Tatsache, dass $\ell = 0$ wird mit ähnlichen Argumenten wie (Michel et al., 2005, S. 1259) oder (Perthame, 2007, §3.6) demonstriert.

Logische Folge. $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$ wenn $t \rightarrow +\infty$.

Literaturhinweise

- Aronsson G, Kellogg RB (1978) On a differential equation arising from compartmental analysis. *Math Biosci* 38 : 113–122.
- Bacaër N, Guernaoui S (2006) The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality. *J Math Biol* 53 : 421–436.
- Bacaër N (2007) Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bull Math Biol* 69 : 1067–1091.
- Bacaër N, Ouifki R (2007) Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor. *Math Biosci* 210 : 647–658.
- Bacaër N, Abdurahman X (2008) Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment. *J Math Biol* 57 : 649–673.
- Bacaër N, Gomes MGM (2009) On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71 : 1954–1966.
- Bacaër N (2009) Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number, and entropy. *Bull Math Biol* 71 : 1781–1792.
- Bapat RB, Raghavan TES (1997) Nonnegative matrices and applications. Cambridge University Press.
- Berman A, Plemmons RJ (1979) Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences. Academic Press, New York.
- Boëlle PY, Bernillon P, Desenclos JC (2009) A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A (H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009. *Euro Surveill* 14(19) : pii = 19205.
- Burlando L (1991) Monotonicity of spectral radius for positive operators on ordered Banach spaces. *Arch Math* 56 : 49–57.
- Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, Ferguson NM (2008) Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 452(7188) : 750–754.
- Coale AJ (1970) The use of Fourier analysis to express the relation between time variations in fertility and the time sequence of births in a closed human population. *Demogr* 7 : 93–120.
- Coale AJ (1972) *The Growth and Structure of Human Populations, A Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Degla G (2008) An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *J Math Anal Appl* 338 : 101–110.
- Diekmann O, Heesterbeek, JAP (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*. Wiley, Chichester.
- Drabek P, Milota J (2007) *Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations*. Birkhäuser, Bielefeld.
- Drnovsek R (2000) Bounds for the spectral radius of positive operators. *Comment Math Univ Carol* 41 : 459–467.
- Dushoff J, Plotkin JB, Levin SA, Earn DJD (2004) Dynamical resonance can account for seasonality of influenza epidemics. *Proc Nat Acad Sci* 101 : 16915–16916.
- Feller W (1941) On the integral equation of renewal theory. *Ann Math Stat* 12 : 243–267.
- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S et al (2009) Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1) : early findings. *Science* 324 : 1557–1561.
- Grassly NC, Fraser C (2006) Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc R Soc B* 273 : 2541–2550.
- Heesterbeek JAP, Roberts MG (1995) Threshold quantities for helminth infections. *J Math Biol* 33 : 415–434.
- Inaba H, Nishiura H (2008) The basic reproduction number of an infectious disease in a stable population : the impact of population growth rate on the eradication threshold. *Math Model Nat Phenom* 3(7) : 194–228.

- Jagers P, Nerman O (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann Prob* 13 : 254–268.
- Kato T (1982) Superconvexity of the spectral radius, and convexity of the spectral bound and the type. *Math Z* 180 : 265–273.
- Kermack WO, McKendrick AG (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A* 115 : 700–721.
- Kress R (1999) *Linear Integral Equations*, 2e éd. Springer, New York.
- Lipsitch M, Viboud C (2009) Influenza seasonality : lifting the fog. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3645–3646.
- Lotka AJ (1939) *Théorie analytique des associations biologiques*, 2e partie. Hermann, Paris.
- Michel P, Mischler S, Perthame B (2005) General relative entropy inequality : an illustration on growthmodels. *J Math Pures Appl* 84 : 1235–1260.
- Munayco CV, Gomez J, Laguna–Torres VA et al (2009) Epidemiological and transmissibility analysis of influenza A(H1N1)v in a southern hemisphere setting : Peru. *Euro Surveill* 14(32) pii : 19299.
- Nakata Y, Kuniya T (2010) Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. *J Math Anal Appl* 363 : 230–237.
- Nishiura H, Castillo–Chavez C, Safan M, Chowell G (2009) Transmission potential of the new influenza A(H1N1) virus and its age–specificity in Japan. *Euro Surveill* 14(22) : pii = 19227.
- Perthame B (2007) *Transport Equations in Biology*. Birkhäuser, Bâle.
- Pourbohloul B, Ahued A, Davoudi B et al (2009) Initial human transmission dynamics of the pandemic(H1N1) 2009 virus in North America. *Influenza Other Respi Viruses* 3(5) : 215–222.
- Shaman J, Kohn M (2009) Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Nat Acad Sci* 106 : 3243–3248.
- Thieme HR (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. *J Integral Equ* 7 : 253–277.
- Thieme HR (1998) Remarks on resolvent positive operators and their perturbation. *Discrete Contin Dynam Syst* 4 : 73–90.
- Thieme HR (2009) Spectral bound and reproduction number for infinite 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 Differ Equ* 20 : 699–717.
- Wesley CL, Allen LJS (2009) The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *J Biol Dyn* 3 : 116–129.
- Williams BG, Dye C (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Math Biosci* 145 : 77–88.