

# Genealogie con stagionalità, riproducibilità e influenza pandemica

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

Nicolas Bacaër

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

El Hadi Ait Dads

Università Cadi Ayyad, laboratorio di matematica e dinamica della popolazione, Marrakech, Marocco

## riassunto

La riproducibilità è stata utilizzata nella biologia della popolazione e in particolare nell'epidemiologia per diversi decenni. Tuttavia, una definizione adatta a modelli con coefficienti periodici è stata proposta solo pochi anni fa. La definizione coinvolge il raggio spettrale di un operatore integrale. Come nello studio di modelli epidemici strutturati in un ambiente costante, è auspicabile spiegare il significato biologico. Mostriamo in questo articolo che la riproducibilità per i modelli periodici è ancora un tasso asintotico di crescita per generazione. Insistiamo anche sulla differenza tra questa riproducibilità teorica per i modelli periodici e quella ottenuta regolando un esponenziale all'inizio di una curva epidemica.

## 1. Introduzione

Ricordiamo brevemente alcune nozioni relative alla riproducibilità in un ambiente costante (Diekmann e Heesterbeek, 2000). Considera una popolazione strutturata con  $m$  "tipi" di persone infette.  $J_i(t)$  è il numero di nuove infezioni per unità di tempo, al momento  $t$ , di tipo  $i$  con  $1 \leq i \leq m$ . Questa è l'incidenza, da non confondere con il numero di persone infette. Definiamo  $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$ . Molti modelli epidemici portano, dopo la linearizzazione vicino allo stato stazionario senza malattia, a un sistema di equazioni di rinnovamento

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

$H(t)$  è una funzione vettoriale data dalle condizioni iniziali.  $K(\tau)$  è una matrice quadrata con coefficienti positivi o zero. La riproducibilità è definita come il raggio spettrale della matrice di prossima generazione

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

Viene interpretato come segue. Definiamo

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

$J^{(n)}(t)$  è il vettore delle incidenze appartenenti alla generazione  $n$  al tempo  $t$ .  $\|G^{(n)}\|$  è la dimensione della generazione  $n$ , con

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

Come (Inaba e Nishiura, 2008) hanno notato, abbiamo

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

Se la matrice  $\mathcal{K}$  è primitivo, quindi il teorema di Perron e Frobenius lo implica  $G^{(n)}/(R_0)^n$  converge se  $n \rightarrow +\infty$  verso un autovettore con componenti strettamente positive di  $\mathcal{K}$ .  $R_0$  è il tasso di crescita asintotico per generazione:

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

Nei modelli epidemici strutturati per età, la struttura della popolazione non è un insieme discreto ma, ad esempio, l'intervallo  $(0, +\infty)$ . La teoria è quindi molto simile:  $R_0$  è il raggio spettrale di un operatore integrale di prossima generazione con un nucleo  $\mathcal{K}(x, y)$  e

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

Secondo il teorema di Krein e Rutman,  $G^{(n)}/(R_0)^n$  converge in una autofunzione positiva dell'operatore integrale.  $R_0$  è ancora il tasso asintotico di crescita per generazione.

Infine, se la struttura della popolazione è discreta ma con un solo tipo ( $m = 1$ ), noi abbiamo  $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$ . In questo caso particolare, la riproducibilità non è semplicemente il tasso asintotico di crescita per generazione. È anche il numero medio di casi secondari infettati da un primo caso.

In molte applicazioni, è più realistico supporre che l'ambiente sia periodico, ad esempio a causa della stagionalità. Questo è il caso della maggior parte delle malattie trasmesse da vettori, malattie trasmesse dall'acqua e alcune malattie trasmesse dall'aria come l'influenza. Molti modelli epidemici periodici portano, dopo linearizzazione vicino allo stato libero da malattia, a un sistema di equazioni integrali della forma (1) ma con un nucleo di matrice che dipende anche dal tempo  $t$ , periodicamente, con un periodo  $T$ . In passato, Heesterbeek e Roberts (1995) hanno sostenuto che:

" Il concetto di  $R_0$  non ha senso in un ambiente non autonomo ".

Grassly e Fraser (2006) hanno pensato che, in un ambiente periodico,

" Concetti come il numero riproduttivo di base  $R_0$  non si applicano più ".

Più recentemente, Wesley e Allen (2009) hanno stimato che:

" Non esiste un metodo generale per calcolare il numero di riproduzione di base, la soglia di estinzione della malattia, in modelli epidemici non autonomi ".

Bacaër e Guernaoui (2006) lo hanno comunque suggerito  $R_0$  potrebbe essere definito come l'unico numero reale per il quale esiste una funzione vettoriale continua  $U(t)$ , positivo, periodico con un periodo  $T$  e

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

per tutto  $t$ . In altre parole, la riproducibilità è il raggio spettrale dell'operatore integrale destra dell'area (3) per lo spazio delle funzioni continue che sono periodica di periodo  $T$ .

Diversi articoli hanno discusso questa definizione. Bacaër e Guernaoui (2006) hanno stimato la riproducibilità di un'epidemia di leishmaniosi e hanno ottenuto una formula analitica in un caso particolare. Bacaër (2007) ha confrontato diversi metodi per calcolare numericamente la riproducibilità, ha ottenuto formule approssimative quando l'ampiezza della stagionalità è ridotta e ha stimato la riproducibilità per un'epidemia di chikungunya. Bacaër e Ouifki (2007) hanno rivisitato il caso in cui la stagionalità è sinusoidale, il che porta a una semplice equazione caratteristica per la riproducibilità.

Wang e Zhao (2008) hanno studiato il caso particolare dei normali sistemi di equazioni differenziali, hanno generalizzato il metodo di (Bacaër, 2007) usando la teoria di Floquet e hanno dimostrato rigorosamente alcune proprietà della riproducibilità. Bacaër e Abdurahman (2008) hanno studiato casi di risonanza, in cui la riproducibilità è molto diversa dal valore ottenuto calcolando la media dei coefficienti periodici del modello. Thieme (2009) ha studiato i sistemi generali periodici negli spazi ordinati di Banach. Bacaër e Gomes (2009) hanno dimostrato che la riproducibilità funge ancora da soglia per i modelli epidemici non lineari in un ambiente periodico. Bacaër (2009) ha adattato la definizione a modelli periodici in tempo discreto.

Nonostante questo lavoro, gli specialisti della modellistica epidemica non hanno ancora ampiamente adottato la definizione (3), come si può vedere dalle recenti stime di "riproducibilità" per la pandemia di H1N1 (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009). Queste stime sono state ottenute inserendo un esponenziale all'inizio della curva epidemica. Questo non tiene conto della stagionalità. La stagionalità è sicuramente un fattore importante per le epidemie di influenza (Lipsitch e Viboud, 2009).

Mostriamo in questo articolo che, come nel caso di popolazioni strutturate in un ambiente costante, la riproducibilità definita da (3) viene interpretata in un ambiente periodico come un tasso asintotico di crescita per generazione. Più precisamente, dimostriamo nella sezione 2 che la generazione  $n$  ha una dimensione  $\|G^{(n)}\|$  con

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

Il piccolo trucco che ha portato alla formula della ricorrenza  $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$  purtroppo in un ambiente costante non funziona in un ambiente periodico. Pertanto la dimostrazione di (4) si basa sui risultati relativi al comportamento asintotico delle equazioni di rinnovo periodiche ottenute ad esempio da (Jagers e Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984). Ci si potrebbe chiedere se il limite superiore in (4) possa ancora essere sostituito da un limite semplice. La sezione 3 considera un particolare modello epidemico con un singolo tipo di persona infetta, in cui la velocità di contatto, la probabilità di trasmissione e la velocità di recupero dipendono dal tempo ma non dal tempo trascorso dall'infezione: una dimostrazione diversa mostra che il limite superiore può essere sostituito da un limite semplice. La sezione 4 considera il caso di modelli con tempo discreto. La sezione 5 evidenzia il problema della stima della riproducibilità per l'attuale pandemia di influenza H1N1. La riproducibilità potrebbe non prevedere le dimensioni finali di un pozzo epidemico. Due appendici mettono insieme alcune prove.

## 2. Il tasso di crescita asintotico per generazione

Considera una popolazione con  $m$  tipi diversi di persone infette.  $P_i(t, \tau)$  è il numero di persone di tipo  $i$ , al momento  $t$ , che sono state infettate per  $\tau$  unità di tempo.  $P = (P_1, \dots, P_m)$  è la soluzione dell'equazione differenziale parziale

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

con la condizione iniziale  $P(t_0, \tau)$  e con la condizione al limite

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

Assumiamo

- matrici quadrate  $A(t, \tau)$  e  $B(t, \tau)$  sono funzioni continue e periodiche del periodo  $T$  rispetto a  $t$
- per tutto  $1 \leq i, j \leq m$ ,

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

In altre parole, consideriamo un processo di ramificazione a più tipi in tempo continuo in un ambiente periodico. Introduciamo la funzione matrice  $\Pi(t, t', \tau)$  con

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

$I$  è la matrice identità di taglia  $m$ . Se per esempio  $m = 1$ ,

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

Torniamo al caso generale  $m \geq 1$ . Definiamo

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

che è periodico rispetto a  $t$ . Con le ipotesi (7),  $\Pi(t, t', \tau)$  e  $K(t, \tau)$  sono matrici con coefficienti positivi o zero (Aronsson e Kellogg, 1978). Se  $M$  è una matrice quadrata di dimensione  $m$ ,

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

È la norma matriciale associata alla norma vettoriale (2). Partiamo dal presupposto che ci sono costanti strettamente positive  $\alpha, \beta$  e  $\gamma$  con

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

Il seguente lemma richiama la definizione del parametro malthusiano in un ambiente periodico (Coale, 1970 e 1972; Williams e Dye, 1997). Per aiutare il lettore, l'appendice 1 fornisce prove adattate da (Jagers and Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009).  $\mathcal{P}$  è lo spazio delle funzioni continue periodiche del periodo  $T$ ,  $V : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ , con

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

**Lemma 1.** Considera l'operatore lineare limitato

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

Il raggio spettrale di questo operatore lineare è  $\rho(s)$ . Supponiamo che ci sia  $s_0 > -\beta$  con  $\rho(s_0) > 1$ . Quindi c'è un numero unico  $r > -\beta$  con  $\rho(r) = 1$ . Chiamiamo questo numero  $r$  il parametro Malthusiano.

Il seguente corollario ricorda la definizione di  $R_0$  e il suo collegamento con il parametro malthusiano  $r$  (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Thieme, 2009).

**Corollario 1.** Definiamo  $R_0 = \rho(0)$ .

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

**Lemma 2.** Definiamo  $J(t) = P(t, 0)$ . Così per  $t \geq t_0$ ,

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

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

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

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

**Prova.** L'equazione di rinnovo (10) si ottiene applicando il metodo della linea caratteristica a (5) - (6). La disuguaglianza (13) è vera per  $n = 1$  a causa di (9) e (11), ed è dimostrato dall'induzione con (12).

Il seguente lemma ricorda il comportamento asintotico delle equazioni di rinnovo periodiche, studiato da (Coale, 1970 e 1972) e (Williams e Dye, 1997), dimostrato da (Jagers e Nerman, 1985; Michel et al., 2005) se  $m = 1$ , e da (Thieme, 1984, p. 261) se  $m \geq 1$ . Thieme (1984) suppone che il kernel fornito da (8) abbia un supporto compatto rispetto a  $\tau$ :  $K(t, \tau) = 0$  per  $\tau$  abbastanza grande. Poiché quest'ultima condizione è un po' troppo restrittiva dal punto di vista matematico (ma non dal punto di vista biologico), l'appendice 2 delinea un adattamento della dimostrazione fornita da (Michel et al., 2005) al caso dove  $m \geq 1$ .

**Lemma 3.** Supponiamo che il valore riproduttivo totale a  $t = t_0$  sia positivo, vale a dire  $c > 0$  in Lemma 6 dell'appendice 2. Esiste quindi una funzione periodica strettamente positiva  $w(t)$  con

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

Arriviamo al teorema principale.

**Teorema 1.** Definiamo  $G^{(n)}$  e  $\|G^{(n)}\|$  come in (2). Quindi (4) è vero.

**Prova.** Definiamo

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

La disuguaglianza (13) mostra che è sempre una serie convergente. L'equazione (12) e il monotono teorema di convergenza per lo scambio di una somma e uno spettacolo integrale che

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

$Z^{(R)}(t)$  è quindi la soluzione dell'equazione di rinnovo periodico

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

$Z^{(R)}(t)$  è l'incidenza in una popolazione in cui la matrice  $A(t, \tau)$  è stato diviso per  $R$ . Riproducibilità associata al nucleo  $K(t, \tau)/R$  è ovviamente  $R_0/R$ .

Supponiamo innanzitutto che  $R > R_0$ . Abbiamo quindi  $R_0/R < 1$ . Secondo Corollary 1, il parametro Malthusiano  $r^{(R)}$  associato a (14) è strettamente negativo. Secondo Lemma 3, esiste una funzione periodica strettamente positiva  $w^{(R)}(t)$  con  $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$  Se  $t \rightarrow +\infty$ .  $R > R_0$  implica che

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

Ora supponiamo che  $R = R_0$ . Secondo Corollary 1, il parametro Malthusiano associato a (14) è zero. Secondo Lemma 3,  $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$  Se  $t \rightarrow +\infty$ , e  $w^{(R_0)}(t)$  è strettamente positivo e periodico. Quindi abbiamo

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

In sintesi,  $1/R_0$  è il raggio di convergenza della serie  $\sum \|G^{(n)}\| z^n$ . Il teorema 1 risulta quindi dal teorema di Cauchy e Hadamard per queste serie.

**Appunti.**

- Un elemento  $V \in \mathcal{P}$  può essere visto come un elemento di doppio spazio  $\mathcal{P}^*$ . Il prodotto della dualità è

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

Allora

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

$K'(t, \tau)$  è la matrice di cui è trasposta  $K(t, \tau)$ . (Jagers and Nerman, 1985) usano  $L_s^*$  per definire il parametro Malthusian.

- Le ipotesi  $\rho(s_0) > 1$  nel lemma 1 esclude i casi in cui troppi componenti del nucleo della matrice sarebbero zero. Se esiste  $s_0 > -\beta$  tale da soddisfare almeno una delle due seguenti condizioni

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

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

abbiamo quindi  $\rho(s_0) > 1$ . Definiamo

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$  funzione di cui tutti i componenti sono identicamente uguali a 1
- $c_1$  e  $c_2$  i lati di sinistra di (15) e (16).

Abbiamo quindi  $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$  o  $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$ . Perciò,  $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$  o  $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$  (Drnovsek, 2000). L'ipotesi (15) è una generalizzazione dell'ipotesi (5.2) di (Michel et al., 2005), che corrisponde a  $s_0 = 0$  e  $m = 1$ . Ricordiamo che anche nella teoria di Lotka per popolazioni con un tipo in un ambiente costante (Feller, 1941; Lotka, 1939), è necessaria una condizione per garantire che il lato sinistro dell'equazione di Euler-Lotka prenda un valore maggiore di 1 per un certo  $s$

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

- Richiama la formula del raggio spettrale

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

Con

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

(12) diventa

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

Con l'ipotesi (9), possiamo considerare il lato destro di questa equazione come un operatore lineare  $\tilde{L}_0$  nello spazio delle funzioni  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$  con valori vettoriali integrabili, con

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

Abbiamo quindi

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

$\|\cdot\|_1$  è la norma nello spazio degli operatori lineari limitati in  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ . pertanto

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

Il raggio spettrale di  $\tilde{L}_0$  è dato da

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

Abbiamo quindi

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

Anche se potessimo mostrarlo  $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$ , avremmo solo "metà" del Teorema 1. Non è ovvio: le funzioni periodiche non sono presenti  $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ .

### 3. Un caso speciale

In questa sezione, consideriamo un caso speciale in cui il limite superiore in (4) può essere sostituito da un limite semplice. Assumiamo

- $m = 1$
- $A(t, \tau) = A(t)$  e  $B(t, \tau) = B(t)$
- la condizione iniziale è una persona appena infetta:  $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$  (Massa di Dirac).

Quindi abbiamo

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

Secondo Bacaër e Guernaoui (2006), il raggio spettrale di  $L_0$  e le autofunzioni associate sono

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

$c$  è una costante,

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

**Lemma 4.** Per  $n \geq 1$  e  $t > t_0$ ,

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

**Prova.** Procediamo per induzione su  $n$ . Per  $n = 1$ , la formula risulta da (11) e dall'ipotesi sulla condizione iniziale  $P(t_0, \tau)$ . Supponiamo che la formula sia vera per  $n$ . Abbiamo con (12), (17) e (19)

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

**Nota.** Certo, abbiamo per l'incidenza totale

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

Secondo (Bacaer e Guernaoui, 2006), il modello in questa sezione deriva dall'equazione per il numero totale di persone infette

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

Con  $I(t_0) = 1$ , la soluzione è

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

L'incidenza totale è  $J(t) = A(t) I(t)$ .

La seguente proprietà fornisce una stima della dimensione della generazione  $n$ .

**Proposta 1.** Per  $n \geq 1$ , noi abbiamo

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

Quindi abbiamo

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

**Prova.** In primo luogo, l'integrazione per parti dà

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

Il metodo di Laplace per la stima asintotica degli integrali non sembra essere direttamente applicabile qui. Comunque possiamo scrivere

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

con

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

Perciò,

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

con

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

Con  $F_0 = 0$ , otteniamo

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

Ma

$$e^{-BT} \int_{k-1}^k e^{-\theta BT} \theta^n d\theta \leq e^{-kBT} k^n \leq e^{BT} \int_k^{k+1} e^{-\theta BT} \theta^n d\theta.$$

Con  $\int_0^\infty e^{-\theta BT} \theta^n d\theta = n!/(BT)^{n+1}$ , otteniamo

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

La proposizione 1 risulta da queste stime.

**Nota.** Il caso speciale di questa sezione ha un'altra proprietà interessante, che segue immediatamente da (18) e (19): per tutti  $t > t_0$ ,

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

$Z^{(R_0)}(t)$  è una delle autofunzioni  $U(t)$  da (3), come in (18).

## 4. Modelli periodici in tempo discreto

Possiamo ovviamente adattare i risultati e le prove della sezione 2 al caso dei modelli periodici di popolazione a tempo discreto (Bacaër, 2009).  $P(t)$  è un vettore di dimensioni  $\omega$ , i cui componenti rappresentano tempi diversi dall'infezione o da tipi diversi. Assumiamo

- $P(t+1) = M(t)P(t), \forall t \geq t_0$ ,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$  e  $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0, B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- il raggio spettrale della matrice  $B(T-1)B(T-2)\dots B(0)$  è rigorosamente inferiore a 1.

Per semplificare il comportamento asintotico della popolazione, assumiamo ulteriormente

- la matrice  $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2)\dots M(t_0)$  è primitivo

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

è irriducibile.

Se la matrice  $M^*(t_0)$  è irriducibile, specialmente se è primitivo, e se (20) non ha riga o colonna nulla, allora (20) è irriducibile (Berman e Plemmons, 1979, Teorema 2.2.33). Definiamo per  $t \geq t_0$

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

Like (Bacaër, 2009),  $R_0$  è il raggio spettrale della matrice

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

$I$  è la matrice dell'identità. Assumiamo  $P(t_0) \neq 0$ . Possiamo adattare la prova della sezione 2 sostituendo gli integrali con somme.  $R_0$  è il tasso asintotico di crescita per generazione: la formula (4) rimane vera.

## 5. $R_0$ e la pandemia di influenza H1N1

Uno dei modelli stagionali più semplici per la pandemia H1N1 è il modello SIR

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

(Bacaër and Gomes, 2009).  $a(t)$  ha un punto  $T = 1$  anno.  $1/b$  è la durata media dell'infezione.  $S(t)$  è la frazione di persone sane,  $I(t)$  la frazione di persone infette e  $R(t)$  la frazione di persone che si sono riprese e sono quindi immuni. Abbiamo così  $S(t) + I(t) + R(t) = 1$  per tutto  $t$ . La mortalità è trascurata in questo modello. Introduciamo alcune persone infette in modo che

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

Uno dei principali obiettivi della modellistica in epidemiologia è cercare di prevedere la dimensione finale dell'epidemia:

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

In un ambiente costante (con  $a(t) = a$  indipendentemente da  $t$ ), Kermack e McKendrick (1927) trovarono una semplice relazione tra  $R_0 = a/b$  e  $R(\infty)$ .  $R(\infty)$  è una funzione crescente di  $R_0$ , indipendente da  $t_0$  e che varia molto poco con  $\varepsilon$  se  $\varepsilon$  è abbastanza piccolo. Più,  $R_0$  può essere stimato regolando un esponenziale all'inizio della curva epidemica. Il tasso di crescita iniziale è

$$r = a - b.$$

Conosciamo la durata media dell'infezione  $1/b$ . Quindi possiamo calcolare

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

A causa di queste proprietà,  $R_0$  è diventato molto popolare tra i modellisti dell'epidemia. Naturalmente, ci sono molti fattori che complicano le cose (popolazione disomogenea, interventi ...) e che sono responsabili del fatto che in pratica i modelli matematici hanno raramente previsto correttamente la dimensione finale di un'epidemia.

Ritorniamo al sistema (21) con un coefficiente periodico. Possiamo ancora regolare un esponenziale all'inizio della curva epidemica. Questo è il metodo usato da (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbahloul et al., 2009) per la pandemia di H1N1. Questo metodo ha senso solo perché l'adattamento viene effettuato con uno o due mesi di dati epidemici e perché la funzione stagionale dei contatti, del periodo di un anno, varia poco su una scala temporale così piccola. Il tasso di crescita è quindi approssimativamente

$$a(t_0) - b$$

e

$$a(t_0)/b$$

è la cosiddetta "riproducibilità" stimata nei riferimenti precedenti. Poiché questi riferimenti non considerano esplicitamente l'effetto della stagionalità, alcuni autori usano la notazione  $R_0$  per il numero  $a(t_0)/b$ . Ad esempio, (Fraser et al., 2009) trova un numero compreso tra 1,4 e 1,6. Per il sistema (21), abbiamo effettivamente

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

$\bar{a}$  è la media di  $a(t)$ . Se linearizziamo il sistema (21) vicino allo stato di equilibrio senza malattia ( $S = 1, I = 0, R = 0$ ), noi abbiamo

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

Questo è esattamente il caso considerato nella sezione 3 ma con costante  $b$ .

A questo punto, ci si potrebbe chiedere quali sono i vantaggi e gli svantaggi di insistere  $a(t_0)/b$  piuttosto che riproducibilità  $R_0 = \bar{a}/b$ , come è stato fatto negli studi già citati sull'influenza H1N1. Da una parte  $a(t_0)$  ha il vantaggio di poter essere facilmente stimato con dati epidemici. In confronto, stimare la riproducibilità richiederebbe una conoscenza a priori di  $a(t_0)/\bar{a}$ , su cui in realtà abbiamo pochissime informazioni. D'altra parte, la riproducibilità ha proprietà matematiche precise. Secondo Bacaër e Gomes (2009), la riproducibilità funge da soglia per il sistema (21) e il presente articolo mostra che si tratta di un tasso asintotico di crescita per generazione per le equazioni linearizzate vicino allo stato stazionario senza malattia.

$a(t_0)/b$  e  $R_0 = \bar{a}/b$  non sembra prevedere bene la dimensione finale dell'epidemia anche per ampiezze stagionali relativamente ridotte. Consideriamo ad esempio il caso in cui

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

$T = 1$  anno e  $b = 100$  per anno. Durata dell'infezione  $1/b$  è tra 3 e 4 giorni. Assumiamo  $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$ . Questo è un valore tipico per la pandemia H1N1 (Fraser et al., 2009). Assumiamo anche  $\varepsilon = I(t_0) = 10^{-4}$ : presentiamo un caso in una popolazione di 10.000 persone che si mescolano in modo omogeneo. Si noti che il tempo  $t$  del calendario è stato impostato in questo modo  $a(t)$  raggiunge il massimo quando  $t = 0$ .  $t_0$  è il tempo da questo massimo.

La Figura 1 mostra le linee di livello della dimensione finale dell'epidemia  $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$ , quando variamo il tempo di introduzione del primo caso infetto ( $0 \leq t_0 \leq T$ , asse orizzontale) e il livello  $e$  di stagionalità ( $0 \leq e \leq 1$ , Asse verticale). Secondo la scelta di  $(t_0, e)$ , la dimensione finale varia dal 38% al 94%. Sottolineare che questi diversi valori di  $R(\infty)$  corrisponde allo stesso valore di  $R_0$ . Sull'asse orizzontale  $e = 0$  (nessuna stagionalità), la dimensione finale  $R(\infty)$  è ovviamente indipendente da  $t_0$  e  $R(\infty) = 58\%$ . La dimensione finale varia in base a  $t_0$

- dal 53% al 63% se  $e = 5\%$
- dal 48% al 67% se  $e = 10\%$
- dal 42% al 70% se  $e = 15\%$ .

Quindi anche ampiezze stagionali relativamente piccole hanno un effetto significativo sulla dimensione finale dell'epidemia.

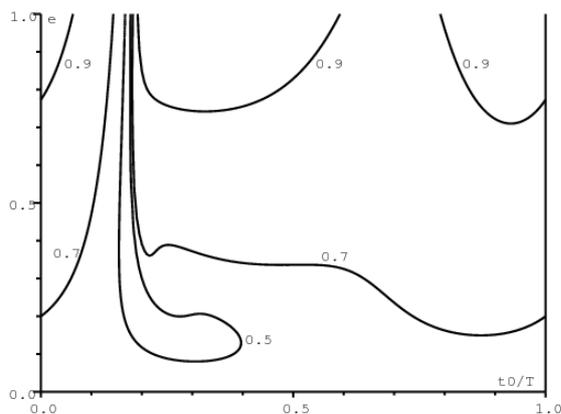


Figura 1. Linee di contorno della dimensione finale dell'epidemia  $R(\infty)$  quando il momento dell'introduzione del primo caso infetto ( $t_0$ , asse orizzontale) e l'ampiezza della stagionalità ( $e$ , asse verticale) variano. In tutta questa figura, abbiamo  $R_0 = 1,5$ .

La Figura 2 mostra le linee di livello di  $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$ , la cosiddetta "riproducibilità" che può essere stimata regolando un esponenziale all'inizio di una curva epidemica. Il tempo di introduzione del primo caso infetto è vario ( $0 \leq t_0 \leq T$ , asse orizzontale) e l'ampiezza della stagionalità ( $0 \leq e \leq 1$ , asse verticale) come in Figura 1.  $a(t_0)/b$  prevede male le dimensioni finali dell'epidemia. Il caso più sorprendente è dove  $t_0/T = 0,5$  e  $e = 1$ . In quel caso,  $a(t_0)/b = 0$  (vedi figura 2) ma  $R(\infty) = 93\%$  (vedi figura 1)!

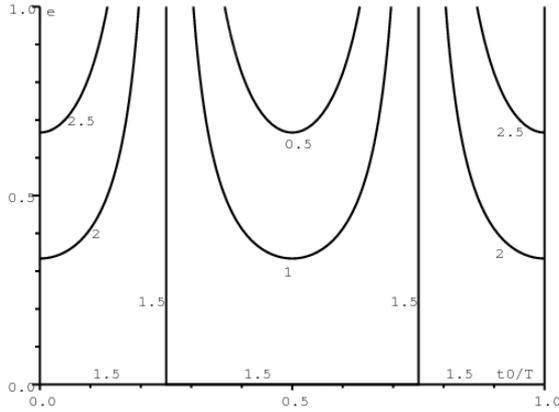


Figura 2. Linee di livello di  $a(t_0)/b$  quando il momento dell'introduzione del primo caso infetto ( $t_0$ , asse orizzontale) e l'ampiezza della stagionalità ( $e$ , asse verticale) variano.

È difficile stimare l'ampiezza  $e$  della stagionalità per le vere epidemie. (Dushoff et al., 2004) suggeriscono che  $e = 4\%$  è abbastanza per spiegare la stagionalità dell'influenza. Ma il loro modello endemico richiede una scelta molto particolare dei valori dei parametri per ottenere un fenomeno di risonanza. (Cauchemez et al., 2008) stimano che le vacanze invernali riducano la trasmissione ai bambini di circa il 25%, suggerendo che  $a(t)$  può subire grandi variazioni. Shaman e Kohn (2009) hanno recentemente trovato una forte correlazione tra la tensione di vapore e la trasmissione dell'influenza nelle cavie. In Svezia, la pressione del vapore all'esterno varia da 5 millibar in inverno a 15 millibar in estate. La trasmissione diminuisce quindi dall'80% al 20% (Shaman e Kohn, 2009, Figura 1). Si prevede pertanto che valori relativamente elevati dell'ampiezza stagionale  $e$  saranno relativamente frequenti.

## Conclusioni

Questo articolo mostra che la riproducibilità in un ambiente periodico, definito o utilizzato da (Bacaër e Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër e Ouifki (2007), Bacaër e Abdurahman, 2008; Bacaër e Gomes, 2009; Bacaër, 2009; Nakata e Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang e Zhao, 2008) hanno lo stesso significato biologico della teoria classica in un ambiente costante: è un tasso asintotico di crescita per generazione.

La sezione 5 confronta  $R_0$  con la stima della "riproducibilità" che si ottiene regolando un esponenziale all'inizio di una curva epidemica. Si scopre che i due numeri non predicano con precisione la dimensione finale dell'epidemia. Recenti stime di "riproducibilità" per l'attuale pandemia di influenza H1N1 non hanno tenuto conto della stagionalità, mentre la stagionalità è certamente importante per una tale malattia dispersa nell'aria. Le previsioni basate su queste stime e i confronti con precedenti pandemie dovrebbero quindi essere considerati con cautela. Il problema di definire e stimare la riproducibilità non avrebbe conseguenze pratiche se tali stime non influenzassero le decisioni in materia di salute pubblica,

## Appendice 1

Ecco una prova di Lemma 1.

(i) Mostriamo che l'operatore lineare  $L_s$  è limitato. Ipotesi (9) implica

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

Quindi la continuità della funzione  $t \mapsto (L_s V)(t)$  risulta dal teorema della convergenza dominante.  $\mathcal{L}(\mathcal{P})$  è lo spazio degli operatori lineari limitati. Abbiamo quindi

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

(ii) Compattezza di  $L_s$ . Come (Jagers e Nerman, 1985, p. 260) e (Bacaër, 2007) hanno già notato usando la periodicità del nucleo, un semplice calcolo dà

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

con

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=0}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad 0 \leq \theta \leq t,$$

$$\widehat{K}_s(t, \theta) = \sum_{n=1}^{\infty} K_s(t, t - \theta + nT), \quad t < \theta \leq T,$$

$$K_s(t, \tau) = e^{-s\tau} K(t, \tau).$$

abbiamo

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

$\widehat{K}_s(t, \theta)$  è quindi una funzione continua attiva  $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$  e una funzione limitata  $[0, T] \times [0, T]$ .  $\widehat{K}_s(t, \theta)$  è quindi un kernel "debolmente singolare" e l'operatore integrale  $L_s$  è compatto (Kress, 1999, Teorema 2.22).

(iii) Monotonia di  $s \mapsto \rho(s)$ . I componenti del nucleo della matrice  $K(t, \tau)$  sono positivi o zero. L'operatore lineare  $L_s$  è quindi anche positivo: se  $V_i \geq 0$  per tutto  $i$ , ciò che notiamo  $V \geq 0$ . Poi abbiamo  $L_s V \geq 0$ . Più,  $s \leq s'$  implica che  $L_s \geq L_{s'}$ .  $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_\infty)$  è uno spazio di Banach e anche un reticolo di Banach: if  $|V_i| \leq |V'_i|$  per tutto  $i$ , Poi abbiamo  $\|V\|_\infty \leq \|V'\|_\infty$ . Lo dimostra la monotonia del raggio spettrale per gli operatori positivi nei reticoli di Banach  $s \mapsto \rho(s)$  sta diminuendo (Burlando, 1991).

(iv) Continuità di  $s \mapsto \rho(s)$ .  $s \mapsto L_s$  di  $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$  è una funzione continua perché

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

e perché il lato destro converge a 0 quando  $s' \rightarrow s$ . Il raggio spettrale è continuo sullo spazio degli operatori lineari compatti (Degla, 2008).  $s \mapsto \rho(s)$  è quindi una funzione continua.

(v) Esistenza di  $r$ . Con disuguaglianza (22), abbiamo  $\|L_s\|_\infty \rightarrow 0$  Se  $s \rightarrow +\infty$ . Con  $\rho(s) \leq \|L_s\|_\infty$ , abbiamo anche  $\rho(s) \rightarrow 0$  Se  $s \rightarrow +\infty$ . La continuità di  $s \mapsto \rho(s)$  e il presupposto  $\rho(s_0) > 1$  implica che c'è  $r \geq s_0$  con  $\rho(r) = 1$ .

(vi) Log-concavità di  $s \mapsto \rho(s)$ . Potremmo usare il Teorema 2.5 di (Kato, 1982) per la funzione  $s \mapsto L_s$  che è "completamente monotono" e quindi "overconvesso" (Thieme, 1998, Teorema 2.5). Tuttavia, una prova leggermente diversa ispirata al caso di dimensione finita (Bapat e Raghavan, 1997, Teorema 3.3.4) può essere interessante. Assumiamo  $-\beta < s_1 < s_2$  e  $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$  con  $0 < \lambda < 1$ . Vorremmo mostrare

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

Grazie alla continuità del raggio spettrale sullo spazio degli operatori lineari compatti e considerando l'operatore associato al seguente kernel modificato

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

è sufficiente dimostrare la convessità del tronco con l'ipotesi aggiuntiva che  $L_s$  è "fortemente positivo": se  $\mathcal{C}$  è il cono convesso chiuso di funzioni positive in  $\mathcal{P}$ , Poi abbiamo  $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$  è incluso all'interno di  $\mathcal{C}$ . Secondo la "versione forte" del teorema di Krein e Rutman (Drabek e Milota, 2007, Teorema 5.4.33), ci sono autofunzioni strettamente positive  $V^{(1)}(t)$  e  $V^{(2)}(t)$  associato con autovalori  $\rho(s_1)$  e  $\rho(s_2)$  operatori lineari  $L_{s_1}$  e  $L_{s_2}$ . Definiamo

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

Dalla versione discreta della disuguaglianza di Hölder con  $p = 1/\lambda$  e  $q = 1/(1 - \lambda)$ ,

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

Secondo la disuguaglianza di Hölder per gli integrali,

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

Infine, il Teorema 2.4 di (Drnovsek, 2000) (limite superiore di Collatz e Wielandt) implica questo  $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$ .

(vii) Supponiamo che ci sia  $r_1 < r_2$  con  $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$ .  $s \mapsto \rho(s)$  è una funzione decrescente e (log-) convessa. Quindi abbiamo  $\rho(s) = 1$  per  $s \geq r_1$ . Ciò contraddice il fatto che  $\rho(s) \rightarrow 0$  Se  $s \rightarrow +\infty$ . Quindi c'è un unico  $r > -\beta$  con  $\rho(r) = 1$ . Esistono due casi:

- sull'intervallo  $(-\beta, +\infty)$ , la funzione sta diminuendo rigorosamente
- per un intervallo  $(-\beta, r_0)$ , la funzione è in costante calo e  $\rho(s) = 0$  Se  $s \geq r_0$ .

Questo dimostra Corollary 1.

## Appendice 2

Generalizziamo la prova di (Michel et al., 2005) per il comportamento asintotico di una popolazione di un singolo tipo in un ambiente periodico nel caso di popolazioni di diversi tipi. In alternativa, ciò può essere visto come una generalizzazione delle equazioni differenziali parziali dell'osservazione 6.2 di (Perthame, 2007) concernente popolazioni con diversi tipi modellate da equazioni differenziali ordinarie.  $A'(t, \tau)$ ,  $B'(t, \tau)$  e  $K'(t, \tau)$  sono le matrici trasposte da  $A(t, \tau)$ ,  $B(t, \tau)$  e  $K(t, \tau)$ . Generalizzando il Teorema 5.1 di (Michel et al., 2005), iniziamo con il seguente lemma:

**Lemma.** *C'è una sola tripletta  $(r, N, \phi)$  soluzione di problemi di autovalore doppio*

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

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

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

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

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

**Prova.** (23) - (24) da un lato e (25) dall'altro sono ridotti ai problemi dei doppi autovalori

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

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

le cui proprietà derivano dall'appendice 1 e dal teorema di Krein e Rutman.

Abbiamo il seguente lemma che generalizza l'equazione (5.11) di (Michel et al., 2005):

**Lemma 5.**  $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  è una funzione convessa. Supponiamo che  $P(t, \tau)$  è la soluzione di (5) - (6). Definiamo

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

Abbiamo quindi

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

**Prova.** Un calcolo noioso, simile ai calcoli di (Michel et al., 2005) e (Perthame, 2007), dà

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

con

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

In effetti, la derivata di (26) è

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

Sostituzione  $\partial P_i / \partial t$ ,  $\partial N_i / \partial t$  e  $\partial \phi_i / \partial t$  con (5), (23) e (25), otteniamo

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

Presentiamo con (28) la notazione  $g_j$ . Raggruppiamo le espressioni che contengono derivati rispetto a  $\tau$  da un lato, le espressioni che contengono  $B_{i,j}$  da un altro lato. Ci scambiamo gli indici  $i$  e  $j$  nelle somme che contengono i coefficienti  $B_{j,i}$  e  $A_{j,i}$ . Otteniamo

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

Integrando il primo integrale, arriviamo a

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

Questo porta a (27) se prendiamo in considerazione la condizione al bordo (6), che lo dimostra

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

Torniamo alla dimostrazione di Lemma 5. Dalla disuguaglianza di Jensen con  $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$  e dalla versione discreta di questa disuguaglianza

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

Quindi la prima riga in (27) è negativa. Anche la seconda riga di (27) è negativa perché

- il termine corrispondente a  $i = j$  è cancellato
- per  $i \neq j$ , la convessità di  $H$  implica che l'espressione all'interno delle parentesi graffe sia positiva, mentre  $B_{i,j} \leq 0$ ,  $\phi_i \geq 0$  e  $N_j \geq 0$ .

Quindi abbiamo  $\frac{d\mathcal{H}}{dt} \leq 0$ .

Arriviamo così alla generalizzazione del Teorema 5.2 di (Michel et al., 2005).

**Lemma 6.** Partiamo dal presupposto

- $P(t, \tau)$  è la soluzione di (5) - (6) con la condizione iniziale  $P(t_0, \tau)$ .
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$ .

Abbiamo quindi

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

**Prova.** Nota che

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

è anche una soluzione delle equazioni lineari (5) - (6). Con la funzione convessa  $H(x) = |x|$ , applichiamo Lemma 5 a questa soluzione.  $\mathcal{H}(t)$ , il lato destro di (29), diminuisce con il tempo  $t$  e quindi converge in un limite  $\ell$ . Il fatto che  $\ell = 0$  è dimostrato con argomenti simili a quelli di (Michel et al., 2005, p. 1259) o (Perthame, 2007, §3.6).

**Corollario.**  $\|P(t, 0)\| \sim c e^{r(t-t_0)} \|N(t, 0)\|$  Se  $t \rightarrow +\infty$ .

#### Riferimenti bibliografici

- 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*. Birkhauser, Bale.
- 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 growth models. *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, Bäle.
- 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.