

Genealogie met seizoensinvloeden, reproduceerbaarheid en de griep пандemie

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

Nicolas Bacaër

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

El Hadi Ait Dads

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

Overzicht

Reproduceerbaarheid wordt al tientallen jaren gebruikt in de populatiebiologie en in het bijzonder in de epidemiologie. Slechts een paar jaar geleden werd echter een definitie voorgesteld die geschikt is voor modellen met periodieke coëfficiënten. De definitie heeft betrekking op de spectrale straal van een integrale operator. Net als bij de studie van gestructureerde epidemische modellen in een constante omgeving, is het wenselijk de biologische betekenis te verklaren. We laten in dit artikel zien dat de reproduceerbaarheid voor periodieke modellen nog steeds een asymptotische groeisnelheid per generatie is. We staan ook op het verschil tussen deze theoretische reproduceerbaarheid voor periodieke modellen en die verkregen door het aanpassen van een exponentieel aan het begin van een epidemische curve.

1. Inleiding

Laten we kort enkele noties in herinnering roepen over reproduceerbaarheid in een constante omgeving (Diekmann en Heesterbeek, 2000). Overweeg een gestructureerde populatie met m "typen" geïnfecteerde mensen. $J_i(t)$ is het aantal nieuwe infecties per tijdseenheid, op tijdstip t , van het type i met $1 \leq i \leq m$. Dit is de incidentie, niet te verwarren met het aantal geïnfecteerde mensen. We definiëren $J(t) = (J_1(t), \dots, J_m(t))$. Veel epidemische modellen leiden, na linearisatie nabij de stationaire toestand zonder ziekte, tot een systeem van vernieuwingsvergelijkingen

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

$H(t)$ is een vectorfunctie die wordt gegeven door de beginvoorwaarden. $K(\tau)$ is een vierkante matrix met positieve of nulcoëfficiënten. Reproduceerbaarheid wordt gedefinieerd als de spectrale straal van de volgende generatie matrix

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

Het wordt als volgt geïnterpreteerd. We definiëren

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

$J^{(n)}(t)$ is de vector van incidenties behorend tot generatie n op tijdstip t . $\|G^{(n)}\|$ is de grootte van generatie n , met

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

Zoals (Inaba en Nishiura, 2008) hebben opgemerkt, hebben we dat ook

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

Als de matrix \mathcal{K} is primitief, dan impliceert de stelling van Perron en Frobenius dat $G^{(n)}/(R_0)^n$ convergeert als $n \rightarrow +\infty$ naar een eigenvector met strikt positieve componenten van \mathcal{K} . R_0 is het asymptotische groeipcentage per generatie:

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

In leeftijdgestructureerde epidemische modellen is de populatiestructuur geen afzonderlijk geheel, maar bijvoorbeeld het interval $(0, +\infty)$. De theorie lijkt dan erg op elkaar: R_0 is de spectrale straal van een volgende generatie integraaloperator met een kern $\mathcal{K}(x, y)$ en

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

Volgens de stelling van Krein en Rutman, $G^{(n)}/(R_0)^n$ convergeert naar een positieve eigenfunctie van de integrale operator. R_0 is nog steeds de asymptotische groeisnelheid per generatie.

Ten slotte, als de populatiestructuur discreet is, maar met slechts één type ($m = 1$), men heeft $G^{(n+1)} = R_0 G^{(n)}$. In dit specifieke geval is reproduceerbaarheid niet alleen de asymptotische groeisnelheid per generatie. Het is ook het gemiddelde aantal secundaire gevallen dat door een eerste geval is besmet.

Bij veel toepassingen is het realistischer om aan te nemen dat de omgeving periodiek is, bijvoorbeeld vanwege seizoensinvloeden. Dit is het geval voor de meeste door vectoren overgedragen ziekten, door water overgedragen ziekten en bepaalde door de lucht overgedragen ziekten zoals griep. Veel periodieke epidemische modellen leiden, na linearisatie in de buurt van de ziektevrije toestand, tot een systeem van integrale vergelijkingen van de vorm (1) maar met een matrixkern die ook afhangt van tijd t , periodiek met een periode T . In het verleden hebben Heesterbeek en Roberts (1995) betoogd dat:

'Het concept van R_0 heeft geen zin in een niet-autonome setting'.

Grassly en Fraser (2006) dachten dat, in een periodieke omgeving,

'Concepten zoals het basis reproductieve nummer R_0 niet meer van toepassing'.

Meer recentelijk hebben Wesley en Allen (2009) geschat dat:

"Er bestaat geen algemene methode voor het berekenen van het basisreproductie-getal, de drempel voor het uitsterven van ziekten, in niet-autonome epidemische modellen".

Toch suggereerden Bacaër en Guernaoui (2006) dat R_0 kan worden gedefinieerd als het enige reële getal waarvoor er een continue vectorfunctie is $U(t)$, positief, periodiek met een periode T , en

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

voor alle t . Met andere woorden, de reproduceerbaarheid is de spectrale straal van de integrale bediener de rechterzijde van (3) met de ruimte van continue functies die periodiek is met periode zijn T .

In verschillende artikelen is deze definitie besproken. Bacaër en Guernaoui (2006) schatten de reproduceerbaarheid voor een epidemie van leishmaniasis en verkregen in een bepaald geval een analytische formule. Bacaër (2007) vergeleek verschillende methoden om de reproduceerbaarheid numeriek te berekenen, verkreeg geschatte formules wanneer de amplitude van de seizoensinvloeden klein is en geschatte reproduceerbaarheid voor een epidemie van chikungunya. Bacaër en Ouifki (2007) hebben het geval opnieuw bekeken waarin de seizoensgebondenheid sinusoidaal is, wat leidt tot een eenvoudige karakteristieke vergelijking voor reproduceerbaarheid.

Wang en Zhao (2008) bestudeerden het speciale geval van gewone differentiaalvergelijkingssystemen, generaliseerden de methode van (Bacaër, 2007) met behulp van de Floquet-theorie en toonden rigoreus enkele eigenschappen van reproduceerbaarheid aan. Bacaër en Abdurahman (2008) bestudeerden gevallen van resonantie, waarbij de reproduceerbaarheid heel anders is dan de waarde die wordt verkregen door de periodieke coëfficiënten van het model te middelen. Thieme (2009) bestudeerde periodieke algemene systemen in geordende Banach-ruimtes. Bacaër en Gomes (2009) toonden aan dat reproduceerbaarheid nog steeds een drempel is voor niet-lineaire epidemische modellen in een periodieke omgeving. Bacaër (2009) heeft de definitie in discrete tijd aangepast aan periodieke modellen.

Ondanks dit werk hebben epidemische modelleringspecialisten de definitie (3) nog niet algemeen aanvaard, zoals blijkt uit recente schattingen van "reproduceerbaarheid" voor de H1N1-pandemie (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009). Deze schattingen zijn verkregen door aan het begin van de epidemische curve een exponentieel in te passen. Hierbij wordt geen rekening gehouden met seizoensinvloeden. Seizoensgebondenheid is zeker een belangrijke factor voor griep-epidemieën (Lipsitch en Viboud, 2009).

We laten in dit artikel zien dat, net als bij populaties gestructureerd in een constante omgeving, de reproduceerbaarheid gedefinieerd door (3) in een periodieke omgeving wordt geïnterpreteerd als een asymptotische groeisnelheid per generatie. Meer specifiek laten we in paragraaf 2 zien dat generatie n een maat heeft $\|G^{(n)}\|$ met

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

De kleine truc die leidde tot de herhalingsformule $G^{(n+1)} = \mathcal{K} G^{(n)}$ in een constante omgeving werkt helaas niet in een periodieke omgeving. Daarom is het bewijs van (4) gebaseerd op resultaten betreffende het asymptotische gedrag van de periodieke vernieuwingsvergelijkingen verkregen door bijvoorbeeld (Jagers en Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984). Men kan zich afvragen of de bovengrens in (4) nog wel vervangen kan worden door een simpele limiet. Sectie 3 behandelt een bepaald epidemisch model met een enkel type geïnfecteerde persoon, waarbij het contactpercentage, de kans op overdracht en de snelheid van herstel afhangen van de tijd maar niet van de tijd sinds de infectie: een andere demonstratie toont aan dat de bovengrens kan worden vervangen door een eenvoudige limiet. Hoofdstuk 4 behandelt het geval van modellen met discrete tijd. Paragraaf 5 belicht het probleem van het schatten van reproduceerbaarheid voor de huidige H1N1-griep-pandemie. Reproduceerbaarheid voorspelt mogelijk niet de uiteindelijke grootte van een epidemische put. Twee bijlagen bevatten enig bewijs.

2. De asymptotische groeisnelheid per generatie

Overweeg een populatie met m verschillende soorten geïnfecteerde mensen. $P_i(t, \tau)$ is het aantal mensen van type i , op tijdstip t , dat besmet is voor τ tijdseenheden. $P = (P_1, \dots, P_m)$ is een oplossing van de partiële differentiaalvergelijking

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

met de beginconditie $P(t_0, \tau)$ en met de toestand aan de rand

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

Wij nemen aan

- vierkante matrices $A(t, \tau)$ en $B(t, \tau)$ zijn continue, periodieke functies van periode T met betrekking tot t
- voor alles $1 \leq i, j \leq m$,

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

Met andere woorden, we beschouwen een proces van vertakken naar verschillende typen in continue tijd in een periodieke omgeving. Laten we de matrixfunctie introduceren $\Pi(t, t', \tau)$ met

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

I is de identiteitsmatrix van maat m . Als bijvoorbeeld $m = 1$,

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

Laten we teruggaan naar de algemene zaak $m \geq 1$. We definiëren

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

wat periodiek is met betrekking tot t . Met de hypothesen (7), $\Pi(t, t', \tau)$ en $K(t, \tau)$ zijn matrices met positieve of nulcoëfficiënten (Aronsson en Kellogg, 1978). Als M een vierkante matrix is van maat m ,

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

Het is de matrixnorm die bij de vectornorm hoort (2). We gaan ervan uit dat er strikt positieve constanten zijn α, β en γ met

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

Het volgende lemma herinnert aan de definitie van de Malthusiaanse parameter in een periodieke omgeving (Coale, 1970 en 1972; Williams en Dye, 1997). Om de lezer te helpen, geeft appendix 1 aangepast bewijs uit (Jagers en Nerman, 1985; Michel et al., 2005; Thieme, 1984; Thieme, 2009). \mathcal{P} is de ruimte van periodieke continue functies van periode T , $V: \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$, met

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

Lemma 1. *Beschouw de begrensde lineaire operator*

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

De spectrale straal van deze lineaire operator is $\rho(s)$. Stel dat er een is $s_0 > -\beta$ met $\rho(s_0) > 1$.

Er is dus een uniek nummer $r > -\beta$ met $\rho(r) = 1$. We noemen dit nummer r de Malthusiaanse parameter.

De volgende uitvloeisel herinnert aan de definitie van R_0 en de link met de Malthusiaanse parameter r (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Thieme, 2009).

Uitvloeisel 1. *We definiëren $R_0 = \rho(0)$.*

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

Lemma 2. *We definiëren $J(t) = P(t, 0)$. Dus voor $t \geq t_0$,*

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

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

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

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

Bewijs. De vernieuwingsvergelijking (10) wordt verkregen door de karakteristieke lijnmethode toe te passen op (5) - (6). De ongelijkheid (13) geldt voor $n = 1$ vanwege (9) en (11), en wordt aangetoond door inductie met (12).

Het volgende lemma herinnert aan het asymptotische gedrag van periodieke vernieuwingsvergelijkingen, bestudeerd door (Coale, 1970 en 1972) en (Williams en Dye, 1997), aangetoond door (Jagers en Nerman, 1985; Michel et al., 2005) als $m = 1$, en door (Thieme, 1984, p. 261) als $m \geq 1$. Thieme (1984) veronderstelt dat de door (8) gegeven kernel een compacte ondersteuning heeft met betrekking tot τ : $K(t, \tau) = 0$ voor τ groot genoeg. Aangezien deze laatste voorwaarde vanuit wiskundig oogpunt (maar niet vanuit biologisch oogpunt) iets te beperkend is, schetst bijlage 2 een aanpassing van het bewijs van (Michel et al., 2005) aan de zaak waar $m \geq 1$.

Lemma 3. *Stel dat de totale reproductieve waarde op $t = t_0$ wees positief, dat wil zeggen $c > 0$ in Lemma 6 van Bijlage 2. Dan is er een strikt positieve periodieke functie $w(t)$ met*

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

We komen aan bij de hoofdstelling.

Stelling 1. *We definiëren $G^{(n)}$ en $\|G^{(n)}\|$ zoals in (2). Dan is (4) waar.*

Bewijs. We definiëren

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

De ongelijkheid (13) laat zien dat het altijd een convergerende reeks is. Vergelijking (12) en de monotone convergentiestelling voor de uitwisseling van een som en een integraal laten dat zien

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

$Z^{(R)}(t)$ is daarom de oplossing van de periodieke vernieuwingsvergelijking

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

$Z^{(R)}(t)$ is de incidentie in een populatie waar de matrix $A(t, \tau)$ werd gedeeld door R . Reproduceerbaarheid geassocieerd met de kern $K(t, \tau)/R$ is duidelijk R_0/R .

Stel eerst dat $R > R_0$. We hebben dan $R_0/R < 1$. Volgens Corollary 1, de Malthusiaanse parameter $r^{(R)}$ geassocieerd met (14) is strikt negatief. Volgens Lemma 3 is er een strikt positieve periodieke functie $w^{(R)}(t)$ met $\|Z^{(R)}(t)\| \sim w^{(R)}(t) \exp(r^{(R)}t)$ als $t \rightarrow +\infty$. $R > R_0$ impliceert dat

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

Veronderstel dat nu $R = R_0$. Volgens Corollary 1 is de Malthusiaanse parameter geassocieerd met (14) nul. Volgens Lemma 3, $\|Z^{(R_0)}(t)\| \sim w^{(R_0)}(t)$ als $t \rightarrow +\infty$, en $w^{(R_0)}(t)$ is strikt positief en periodiek. Dus we hebben

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

Samengevat, $1/R_0$ is de convergentieradius van de serie $\sum \|G^{(n)}\| z^n$. Stelling 1 komt dan voort uit de stelling van Cauchy en Hadamard voor deze reeksen.

Opmerkingen.

- Een element $V \in \mathcal{P}$ kan worden gezien als een element van dubbele ruimte \mathcal{P}^* . Het product van dualiteit is

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

Dus

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

$K'(t, \tau)$ is de matrix waarvan de transpositie is $K(t, \tau)$. (Jagers en Nerman, 1985) gebruiken L_s^* om de Malthusian-parameter te definiëren.

- De hypothese $\rho(s_0) > 1$ in lemma 1 sluit gevallen uit waarin te veel componenten van de matrixkern nul zouden zijn. Als het bestaat $s_0 > -\beta$ zodanig dat aan ten minste een van de volgende twee voorwaarden is voldaan

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

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

we hebben dan $\rho(s_0) > 1$. We definiëren

- $\mathbf{1} \in \mathcal{P}$ functie waarvan alle componenten identiek gelijk zijn aan 1
- c_1 en c_2 de linkerkant van (15) en (16).

We hebben dan $L_{s_0} \mathbf{1} \geq c_1 \mathbf{1}$ of $L_{s_0}^* \mathbf{1} \geq c_2 \mathbf{1}$. Daarom $\rho(s_0) \geq c_1 > 1$ of $\rho(s_0) \geq c_2 > 1$ (Drmovsek, 2000). Hypothese (15) is een generalisatie van hypothese (5.2) van (Michel et al., 2005), wat overeenkomt met $s_0 = 0$ en $m = 1$. Bedenk dat zelfs in Lotka's theorie voor populaties met een type in een constante omgeving (Feller, 1941; Lotka, 1939), een voorwaarde nodig is om ervoor te zorgen dat de linkerkant van de Euler-Lotka-vergelijking een waarde groter dan 1 voor een bepaalde s

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

- Herinner de formule van de spectrale straal

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

Met

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

(12) wordt

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

Met hypothese (9) kunnen we de rechterkant van deze vergelijking beschouwen als een lineaire operator \tilde{L}_0 op de functieruimte $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$ met integreerbare vectorwaarden, met

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

We hebben dan

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

$\|\cdot\|_1$ is de norm in de ruimte van begrensde lineaire operatoren in $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$. Dus

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

De spectrale straal van \tilde{L}_0 is gegeven door

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

We hebben dan

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

Zelfs als we konden laten zien $\sigma(\tilde{L}_0) = R_0$, we zouden slechts "de helft" van Stelling 1 hebben. Het is niet duidelijk: de periodieke functies zitten er niet in $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^m)$.

3. Een speciaal geval

In deze sectie beschouwen we een speciaal geval waarin de bovengrens in (4) kan worden vervangen door een eenvoudige limiet. Wij nemen aan

- $m = 1$
- $A(t, \tau) = A(t)$ en $B(t, \tau) = B(t)$
- de initiële aandoening is een nieuw geïnfecteerde persoon: $P(t_0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (Dirac-massa).

Dus we hebben

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

Volgens Bacaër en Guernaoui (2006) is de spectrale straal van L_0 en de bijbehorende eigenfuncties zijn

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

c is een constante,

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

Lemma 4. Voor $n \geq 1$ en $t > t_0$,

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

Bewijs. We gaan door inductie op n . Voor $n = 1$ komt de formule voort uit (11) en uit de hypothese over de beginvoorwaarde $P(t_0, \tau)$. Stel dat de formule geldt voor n . We hebben met (12), (17) en (19)

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

Notitie. Natuurlijk hebben we voor de totale incidentie

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

Volgens (Bacaër en Guernaoui, 2006) komt het model in deze sectie uit de vergelijking voor het totale aantal geïnfecteerde mensen

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

Met $I(t_0) = 1$ is de oplossing

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

De totale incidentie is $J(t) = A(t) I(t)$.

De volgende eigenschap geeft een schatting van de grootte van generatie n .

Stelling 1. Voor $n \geq 1$, men heeft

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

Dus we hebben

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

Bewijs. Ten eerste, integratie door delen geeft

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

Laplace's methode voor asymptotische schatting van integralen lijkt hier niet direct toepasbaar. Maar we kunnen schrijven

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

met

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

Daarom

$$e^{-k\bar{B}T} F_k \leq H_k \leq e^{-k\bar{B}T} F_{k+1}$$

met

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

Met $F_0 = 0$, we verkrijgen

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

Maar

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

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

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

Stelling 1 vloeit voort uit deze schattingen.

Notitie. Het bijzondere geval van deze sectie heeft nog een andere interessante eigenschap, die onmiddellijk volgt uit (18) en (19): voor iedereen $t > t_0$,

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

$Z^{(R)}(t)$ is een van de eigenfuncties $U(t)$ van (3), zoals in (18).

4. Periodieke modellen in discrete tijd

We kunnen de resultaten en bewijzen van sectie 2 uiteraard aanpassen aan het geval van periodieke discrete-tijd populatiemodellen (Bacaër, 2009). $P(t)$ is een vector van grootte ω , waarvan de componenten verschillende tijden vertegenwoordigen sinds infectie of verschillende typen. Wij nemen aan

- $P(t+1) = M(t)P(t)$, $\forall t \geq t_0$,
- $M(t) = A(t) + B(t)$
- $A(t+T) = A(t)$ en $B(t+T) = B(t)$
- $A_{i,j}(t) \geq 0$, $B_{i,j}(t) \geq 0$
- $\sum_i B_{i,j}(t) \leq 1$
- de spectrale straal van de matrix $B(T-1)B(T-2) \dots B(0)$ is strikt minder dan 1.

Om het asymptotische gedrag van de bevolking te vereenvoudigen, nemen we verder aan

- de matrix $M^*(t_0) = M(t_0+T-1)M(t_0+T-2) \dots M(t_0)$ is primitief

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

is onherleidbaar.

Als de matrix $M^*(t_0)$ is onherleidbaar, vooral als het primitief is, en als (20) geen nulrij of kolom heeft, dan is (20) onherleidbaar (Berman en Plemmons, 1979, Stelling 2.2.33). We definiëren voor $t \geq t_0$

$$K(t, 1) = A(t), \quad K(t, \tau) = A(t)B(t-1)B(t-2) \dots B(t-\tau+1), \quad (\tau \geq 2),$$

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

$$G^{(n)} = \sum_{t=t_0}^{\infty} J^{(n)}(t), \quad \|G^{(n)}\| = \sum_i G_i^{(n)}.$$

Zoals (Bacaër, 2009), R_0 is de spectrale straal van de 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 is de identiteitsmatrix. Wij nemen aan $P(t_0) \neq 0$. We kunnen het bewijs van sectie 2 aanpassen door de integralen te vervangen door sommen. R_0 is de asymptotische groeisnelheid per generatie: formule (4) blijft waar.

5. R_0 en de H1N1-griepvloed

Een van de eenvoudigste seizoensmodellen voor de H1N1-pandemie is het SIR-model

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

(Bacaër en Gomes, 2009). $a(t)$ heeft een periode $T = 1$ jaar. $1/b$ is de gemiddelde duur van de infectie. $S(t)$ is de fractie van gezonde mensen, $I(t)$ de fractie geïnfecteerde mensen en $R(t)$ het deel van de mensen dat hersteld is en daardoor immuun is. We hebben dus $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ voor alle t . Sterfte wordt in dit model verwaarloosd. We introduceren een paar geïnfecteerde mensen zodat

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

Een van de belangrijkste doelen van het modelleren van epidemiologie is om te proberen de uiteindelijke omvang van de epidemie te voorspellen:

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

In een constante omgeving (met $a(t) = a$ onafhankelijk van t) vonden Kermack en McKendrick (1927) een eenvoudige relatie tussen $R_0 = a/b$ en $R(\infty)$. $R(\infty)$ is een toenemende functie van R_0 , onafhankelijk van t_0 , en dat varieert erg weinig met ϵ als ϵ klein genoeg is. Bovendien R_0 kan worden geschat door een exponentieel aan het begin van de epidemische curve aan te passen. Het aanvankelijke groeipercentage is

$$r = a - b.$$

We kennen de gemiddelde duur van de infectie $1/b$. Dus we kunnen berekenen

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

Vanwege deze eigenschappen, R_0 is erg populair geworden onder epidemische modelbouwers. Er zijn natuurlijk veel factoren die zaken compliceren (inhomogene populatie, interventies ...), en die verantwoordelijk zijn voor het feit dat wiskundige modellen in de praktijk zelden de uiteindelijke omvang van een epidemie correct hebben voorspeld.

Laten we terugkeren naar het systeem (21) met een periodieke coëfficiënt. We kunnen nog steeds een exponentieel aanpassen aan het begin van de epidemische curve. Dit is de methode die wordt gebruikt door (Boëlle et al., 2009; Fraser et al., 2009; Munayco et al., 2009; Nishiura et al., 2009; Pourbohloul et al., 2009) voor de H1N1-pandemie. Deze methode heeft alleen zin omdat de aanpassing plaatsvindt met één of twee maanden aan epidemische gegevens en omdat de seizoensfunctie van contacten, van een periode van één jaar, op zo'n kleine tijdschaal weinig varieert. Het groeipercentage is dan ongeveer

$$a(t_0) - b$$

en

$$a(t_0)/b$$

is de zogenaamde "reproduceerbaarheid" die wordt geschat in de bovenstaande referenties. Aangezien deze referenties het effect van seizoensinvloeden niet expliciet beschouwen, gebruiken sommige auteurs de notatie R_0 voor het nummer $a(t_0)/b$. (Fraser et al., 2009) vindt bijvoorbeeld een getal tussen 1,4 en 1,6. Voor het systeem (21) hebben we eigenlijk

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

\bar{a} is het gemiddelde van $a(t)$. Als we het systeem (21) lineariseren in de buurt van de evenwichtstoestand zonder ziekte ($S = 1, I = 0, R = 0$), men heeft

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

Dit is precies het geval in paragraaf 3, maar met constante b .

Op dit punt kan men zich afvragen wat de voor- en nadelen zijn van aandringen $a(t_0)/b$ in plaats van reproduceerbaarheid $R_0 = \bar{a}/b$, zoals is gedaan in de studies die al zijn geciteerd over de H1N1-griep. Aan de ene kant $a(t_0)$ heeft het voordeel dat het gemakkelijk kan worden geschat met epidemische gegevens. Ter vergelijking: voor het schatten van reproduceerbaarheid is vooraf kennis van nodig $a(t_0)/\bar{a}$, waarover we eigenlijk heel weinig informatie hebben. Maar aan de andere kant heeft reproduceerbaarheid nauwkeurige wiskundige eigenschappen. Volgens Bacaër en Gomes (2009) dient reproduceerbaarheid als een drempel voor het systeem (21) en het huidige artikel laat zien dat het een asymptotische groeisnelheid per generatie is voor de gelineariseerde vergelijkingen nabij de steady state zonder ziekte.

$a(t_0)/b$ en $R_0 = \bar{a}/b$ lijken de uiteindelijke omvang van de epidemie niet goed te voorspellen, zelfs niet voor relatief kleine seizoensamplituden. Overweeg bijvoorbeeld het geval waar

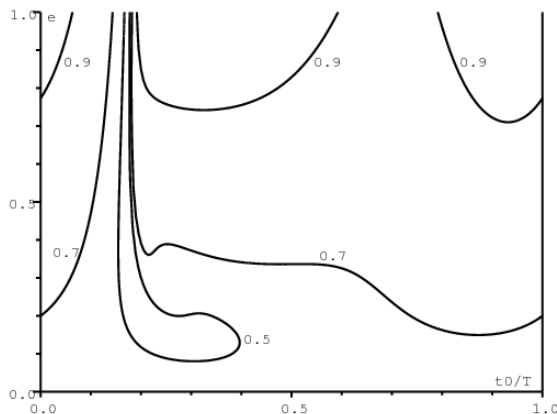
$$a(t) = \bar{a}(1 + e \cos(\omega t)), \quad \omega = 2\pi/T,$$

$T = 1$ jaar en $b = 100$ per jaar. Duur van infectie $1/b$ is tussen de 3 en 4 dagen. Wij nemen aan $R_0 = \bar{a}/b = 1,5$. Dit is een typische waarde voor de H1N1-pandemie (Fraser et al., 2009). We nemen ook aan $\epsilon = I(t_0) = 10^{-4}$: we introduceren een casus in een populatie van 10.000 mensen die homogeen mengen. Merk op dat de tijd t van de kalender zo is ingesteld $a(t)$ bereikt zijn maximum wanneer $t = 0$. t_0 is de tijd sinds dit maximum.

Figuur 1 toont niveaulijnen van de uiteindelijke omvang van de epidemie $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$, wanneer we het tijdstip van introductie van de eerste geïnfecteerde zaak variëren ($0 \leq t_0 \leq T$, horizontale as) en het niveau e van seizoensinvloeden ($0 \leq e \leq 1$, verticale as). Volgens de keuze van (t_0, e) , de uiteindelijke grootte varieert van 38% tot 94%. Benadruk dat deze verschillende waarden van $R(\infty)$ komen overeen met dezelfde waarde van R_0 . Op de horizontale as $e = 0$ (geen seizoensinvloeden), de uiteindelijke maat $R(\infty)$ is duidelijk onafhankelijk van t_0 en $R(\infty) = 58\%$. De uiteindelijke maat is afhankelijk van t_0

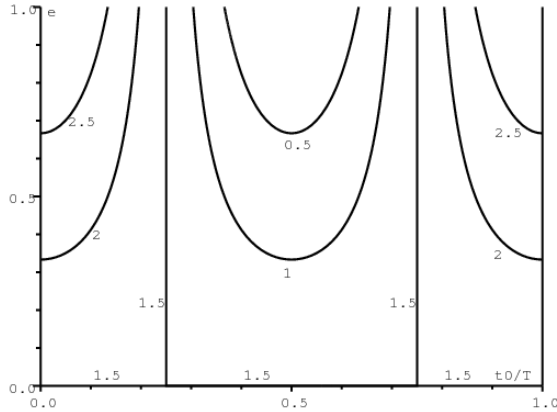
- van 53% tot 63% indien $e = 5\%$
- van 48% tot 67% indien $e = 10\%$
- van 42% tot 70% indien $e = 15\%$.

Dus zelfs relatief kleine seizoensamplituden hebben een significant effect op de uiteindelijke omvang van de epidemie.



Figuur 1. Contourlijnen van de uiteindelijke omvang van de epidemie $R(\infty)$ wanneer de tijd van introductie van de eerste geïnfecteerde zaak (t_0 , horizontale as) en de amplitude van seizoensinvloeden (e , verticale as) variëren. In deze hele figuur hebben we $R_0 = 1,5$.

Figuur 2 toont nivellijnen van $a(t_0)/b \in \{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$, de zogenaamde "reproduceerbaarheid" die kan worden geschat door een exponentieel aan het begin van een epidemische curve aan te passen. De tijd van introductie van de eerste geïnfecteerde zaak is gevarieerd ($0 \leq t_0 \leq T$, horizontale as) en de amplitude van seizoensinvloeden ($0 \leq e \leq 1$, verticale as) zoals in Figuur 1. $a(t_0)/b$ voorspelt slecht de uiteindelijke omvang van de epidemie. Het meest opvallende geval is waar $t_0/T = 0,5$ en $e = 1$. In dat geval, $a(t_0)/b = 0$ (zie figuur 2) maar $R(\infty) = 93\%$ (zie figuur 1)!



Figuur 2. Nivellijnen van $a(t_0)/b$ wanneer de tijd van introductie van de eerste geïnfecteerde zaak (t_0 , horizontale as) en de amplitude van seizoensinvloeden (e , verticale as) variëren.

Het is moeilijk om de amplitude e van seizoensinvloeden voor echte epidemieën in te schatten. (Dushoff et al., 2004) suggereren dat $e = 4\%$ is genoeg om de seizoensgebondenheid van de griep uit te leggen. Maar hun endemisch model vereist een zeer bijzondere keuze aan parameterwaarden om een resonantiefenomeen te verkrijgen. (Cauchemez et al., 2008) schatten dat wintervakanties de overdracht op kinderen met ongeveer 25% verminderen, wat suggereert dat $a(t)$ kan grote variaties ondergaan. Shaman en Kohn (2009) vonden onlangs een sterke correlatie tussen dampdruk en de overdracht van influenza bij cavia's. In Zweden varieert de dampdruk buiten van 5 millibar in de winter tot 15 millibar in de zomer. De transmissie neemt dan af van 80% tot 20% (Shaman and Kohn, 2009, figuur 1). Daarom wordt verwacht dat vrij grote waarden van de seizoensamplitude e relatief frequent *zullen* zijn.

Conclusie

Dit artikel laat zien dat reproduceerbaarheid in een periodieke omgeving, gedefinieerd of gebruikt door (Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër en Ouifki (2007), Bacaër en Abdurahman, 2008; Bacaër en Gomes, 2009; Bacaër, 2009; Nakata en Kuniya, 2010; Thieme, 2009; Wang en Zhao, 2008) heeft dezelfde biologische betekenis als in de klassieke theorie in een constante omgeving: het is een asymptotische groeisnelheid per generatie.

Sectie 5 vergelijkt R_0 met de schatting van de "reproduceerbaarheid" die wordt verkregen door het aanpassen van een exponentieel aan het begin van een epidemische curve. Het blijkt dat de twee cijfers de uiteindelijke omvang van de epidemie niet nauwkeurig voorspellen. Bij recente schattingen van "reproduceerbaarheid" voor de huidige H1N1-griepvloed is geen rekening gehouden met seizoensinvloeden, terwijl seizoensinvloeden zeker belangrijk is voor een dergelijke ziekte in de lucht. Voorspellingen op basis van deze schattingen en vergelijkingen met eerdere pandemieën moeten daarom voorzichtig worden overwogen. Het probleem van het definiëren en schatten van reproduceerbaarheid zou geen praktische gevolgen hebben als deze schattingen geen invloed zouden hebben op beslissingen over de volksgezondheid,

Bijlage 1

Hier is een bewijs van Lemma 1.

(i) Laten we laten zien dat de lineaire operator L_s is begrensd. Hypothese (9) impliceert

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

Dus de continuïteit van de functie $t \mapsto (L_s V)(t)$ resultaten van de gedomineerde convergentiestelling. $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ is de ruimte van begrensde lineaire operatoren. We hebben dan

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

(ii) Compactheid van L_s . Zoals (Jagers en Nerman, 1985, p. 260) en (Bacaër, 2007) al hebben opgemerkt met behulp van de periodiciteit van de kern, geeft een eenvoudige berekening een

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

met

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

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

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

Men heeft

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

$\widehat{K}_s(t, \theta)$ is daarom een continue functie aan $\{(t, \theta) \in [0, T] \times [0, T]; t \neq \theta\}$ en een functie begrensd $[0, T] \times [0, T]$. $\widehat{K}_s(t, \theta)$ is daarom een "zwak singuliere" kernel en de integrale operator L_s is compact (Kress, 1999, Stelling 2.22).

(iii) Eentonigheid van $s \mapsto \rho(s)$. De componenten van de matrixkern $K(t, \tau)$ zijn positief of nul. De lineaire operator L_s is daarom ook positief: if $V_i \geq 0$ voor alle i , wat we opmerken $V \geq 0$, dan hebben we $L_s V \geq 0$. Bovendien $s \leq s'$ impliceert dat $L_s \geq L_{s'}$. $(\mathcal{P}, \|\cdot\|_\infty)$ is een Banach-ruimte en ook een Banach-rooster: als $|V_i| \leq |V'_i|$ voor alle i , dan hebben we $\|V\|_\infty \leq \|V'\|_\infty$. De monotonie van de spectrale straal voor positieve operatoren in Banach-roosters laat dat zien $s \mapsto \rho(s)$ neemt af (Burlando, 1991).

(iv) Continuïteit van $s \mapsto \rho(s)$. $s \mapsto L_s$ van $(-\beta, +\infty) \rightarrow \mathcal{L}(\mathcal{P})$ is een continue functie omdat

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

en omdat de rechterkant naar 0 convergeert wanneer $s' \rightarrow s$. De spectrale straal is continu over de ruimte van compacte lineaire operatoren (Degla, 2008). $s \mapsto \rho(s)$ is daarom een continue functie.

(v) Bestaan van r . Met ongelijkheid (22) hebben we $\|L_s\|_\infty \rightarrow 0$ als $s \rightarrow +\infty$. Met $\rho(s) \leq \|L_s\|_\infty$, we hebben ook $\rho(s) \rightarrow 0$ als $s \rightarrow +\infty$. De continuïteit van $s \mapsto \rho(s)$ en de aanname $\rho(s_0) > 1$ impliceren dat er is $r \geq s_0$ met $\rho(r) = 1$.

(vi) Log-convexiteit van $s \mapsto \rho(s)$. We zouden Theorem 2.5 van (Kato, 1982) kunnen gebruiken voor de functie $s \mapsto L_s$ wat "volledig eentonig" is en daarom "overconvex" (Thieme, 1998, Stelling 2.5). Een iets ander bewijs, geïnspireerd door de eindige-dimensiekast (Bapat en Raghavan, 1997, Stelling 3.3.4) kan echter interessant zijn. Wij nemen aan $-\beta < s_1 < s_2$ en $s = \lambda s_1 + (1 - \lambda)s_2$ met $0 < \lambda < 1$. We willen het graag laten zien

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

Dankzij de continuïteit van de spectrale straal over de ruimte van compacte lineaire operatoren en door de operator te beschouwen die is geassocieerd met de volgende gewijzigde kernel

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

het volstaat om log-convexiteit aan te tonen met de aanvullende hypothese dat L_s is "sterk positief": als \mathcal{C} is de gesloten convexe kegel van positieve functies in \mathcal{P} , dan hebben we $L_s(\mathcal{C} \setminus \{0\})$ is inbegrepen in het interieur van \mathcal{C} . Volgens de "sterke versie" van de stelling van Krein en Rutman (Drabek en Milota, 2007, Stelling 5.4.33), er zijn strikt positieve eigenfuncties $V^{(1)}(t)$ en $V^{(2)}(t)$ geassocieerd met eigenwaarden $\rho(s_1)$ en $\rho(s_2)$ lineaire operatoren L_{s_1} en L_{s_2} . We definiëren

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

Van de discrete versie van Hölder's ongelijkheid met $p = 1/\lambda$ en $q = 1/(1 - \lambda)$,

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

Volgens de ongelijkheid van Hölder voor integralen,

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

Ten slotte impliceert Stelling 2.4 van (Drnovsek, 2000) (bovengrens van Collatz en Wielandt) dat $\rho(s) \leq \rho(s_1)^\lambda \rho(s_2)^{1-\lambda}$.

(vii) Stel dat dat zo is $r_1 < r_2$ met $\rho(r_1) = \rho(r_2) = 1$. $s \mapsto \rho(s)$ is een afnemende en (log-)convexe functie. Dus we hebben $\rho(s) = 1$ voor $s \geq r_1$. Dit is in tegenspraak met het feit dat $\rho(s) \rightarrow 0$ als $s \rightarrow +\infty$. Er is dus een uniek $r > -\beta$ met $\rho(r) = 1$. Er zijn twee gevallen:

- op het interval $(-\beta, +\infty)$, de functie neemt strikt af
- over een interval $(-\beta, r_0)$, neemt de functie strikt af en $\rho(s) = 0$ als $s \geq r_0$.

Dit bewijst Corollary 1.

Bijlage 2

We generaliseren het bewijs van (Michel et al., 2005) voor het asymptotisch gedrag van een populatie van een enkel type in een periodieke omgeving in het geval van populaties van verschillende typen. Als alternatief kan dit worden gezien als een generalisatie van de partiële differentiaalvergelijkingen van opmerking 6.2 van (Perthame, 2007) betreffende populaties met verschillende typen gemodelleerd door gewone differentiaalvergelijkingen. $A'(t, \tau)$, $B'(t, \tau)$ en $K'(t, \tau)$ zijn de matrices getransponeerd $A(t, \tau)$, $B(t, \tau)$ en $K(t, \tau)$. Door Stelling 5.1 van (Michel et al., 2005) te generaliseren, beginnen we met het volgende lemma:

Lemma. *Er is een enkele triplet (r, N, ϕ) oplossing van dubbele eigenwaardeproblemen*

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

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

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

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

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

Bewijs. (23) - (24) enerzijds en (25) anderzijds gereduceerd tot de problemen van dubbele eigenwaarden

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

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

waarvan de eigenschappen voortvloeien uit appendix 1 en de stelling van Krein en Rutman.

We hebben het volgende lemma dat vergelijking (5.11) van (Michel et al., 2005) generaliseert:

Lemma 5. $H : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ is een convexe functie. We gaan ervan uit dat $P(t, \tau)$ is oplossing van (5) - (6). We definiëren

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

We hebben dan

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

Bewijs. Een vervelende berekening, vergelijkbaar met de berekeningen van (Michel et al., 2005) en (Perthame, 2007), geeft

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

met

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

De afgeleide van (26) is inderdaad

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

Vervangen $\partial P_i / \partial t$, $\partial N_i / \partial t$ en $\partial \phi_i / \partial t$ door (5), (23) en (25), verkrijgen we

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

We introduceren met (28) de notatie g_j . We groeperen de uitdrukkingen die derivaten bevatten met betrekking tot τ aan de ene kant, de uitdrukkingen die bevatten $B_{i,j}$ aan een andere kant. We wisselen de indices i en j uit in de sommen die de coëfficiënten bevatten $B_{j,i}$ en $A_{j,i}$. We verkrijgen

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

Door de eerste integraal te integreren komen we bij

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

Dit leidt tot (27) als we rekening houden met de toestand aan de rand (6), wat dat laat zien

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

Laten we teruggaan naar het bewijs van Lemma 5. Van Jensen's ongelijkheid met $\int_0^\infty (\sum_j \mu_{i,j}) d\tau = 1$, en van de discrete versie van deze ongelijkheid

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

Dus de eerste regel in (27) is negatief. De tweede regel van (27) is ook negatief omdat

- de term die overeenkomt met $i = j$ vervalt
- voor $i \neq j$ betekent de convexiteit van H dat de uitdrukking binnen de accolades positief is, terwijl $B_{i,j} \leq 0$, $\phi_i \geq 0$ en $N_j \geq 0$.

Dus we hebben $\frac{dH}{dt} \leq 0$.

Zo komen we tot de veralgemening van Stelling 5.2 van (Michel et al., 2005).

Lemma 6. *We nemen aan*

- $P(t, \tau)$ is de oplossing van (5) - (6) met de beginvoorwaarde $P(t_0, \tau)$.
- $c = \sum_i \int_0^\infty P_i(t_0, \tau) \phi_i(t_0, \tau) d\tau$.

We hebben dan

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

Bewijs. Let daar op

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

is ook een oplossing van de lineaire vergelijkingen (5) - (6). Met de convexe functie $H(x) = |x|$, passen we Lemma 5 toe op deze oplossing. $\mathcal{H}(t)$, de rechterkant van (29) neemt af met de tijd t en convergeert daarom tot een limiet ℓ . Het feit dat $\ell = 0$ wordt aangetoond met argumenten vergelijkbaar met die van (Michel et al., 2005, p. 1259) of (Perthame, 2007, §3.6).

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

Bibliografische referenties

- 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, Boelle 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. BirkhBijuser, BBijle.
- 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.