

# Annäherung von $R_0$ für durch Vektoren übertragene Krankheiten mit einer periodischen Population von Vektoren

Bull. Math. Biol. 69 (2007) 1067–1091  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01291211>

Nicolas Bacaër

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

## Zusammenfassung

Das Hauptziel dieses Artikels ist es, eine ungefähre Formel für die Reproduzierbarkeit zu erhalten  $R_0$  durch Vektoren übertragene Krankheit, wenn die Vektorpopulation geringe saisonale Schwankungen aufweist:  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$  mit  $\varepsilon \ll 1$ . Der erste Term ähnelt dem Fall einer konstanten Population von Vektoren, wobei jedoch die Population durch ihren Durchschnitt ersetzt wird. Die maximale relative Korrektur aufgrund des zweiten Terms beträgt  $\varepsilon^2/8$  und neigt immer dazu, die Reproduzierbarkeit zu verringern. Diese Reproduzierbarkeit ist der Spektralradius eines Integraloperators. Wir vergleichen vier numerische Methoden zur Berechnung von  $R_0$  am Beispiel eines Modells für die Chikungunya-Epidemie in Reunion in den Jahren 2005-2006. Ungefähre Formeln und numerische Methoden können für viele andere saisonale Epidemiemodelle verwendet werden.

## 1. Einleitung

Seit März 2005 trifft eine Chikungunya-Epidemie zum ersten Mal die Insel Reunion, eine französische Überseeabteilung im Indischen Ozean. Nach einem anfänglichen Höhepunkt mit mehr als 400 neuen Fällen beim Menschen pro Woche im Mai 2005 hat sich die Epidemie aufgrund des australischen Winters verlangsamt (Abbildung 1a), der kühler und weniger regnerisch ist (Abbildung 1b) und daher weniger günstig für die Verbreitung von *Aedes albopictus*, der Mücke, die das Chikungunya-Virus auf den Menschen überträgt. Beachten Sie, dass sich Reunion auf der südlichen Hemisphäre befindet. *Aedes albopictus* war auch verantwortlich für eine kleine Epidemie des Dengue-Fiebers, die von April bis Juli 2004, dh bis zum Beginn des südlichen Winters, andauerte (Pierre et al., 2005). Dies hat wahrscheinlich lokale Epidemiologen zu der Annahme veranlasst, dass sich das Szenario der Dengue-Epidemie mit Chikungunya wiederholen würde; Eine kleinräumige Vektorkontrolle in Kombination mit einer aktiven Suche nach Fällen beim Menschen würde ausreichen, um die Epidemie vor dem Ende des Winters zu stoppen. Dies war nicht der Fall. Nachdem im September 2005 ein Minimum von weniger als 100 Neuerkrankungen pro Woche erreicht worden war, begann die Chikungunya-Epidemie wieder zu wachsen und erreichte einen erstaunlichen Höhepunkt von 40 000 Neue Fälle pro Woche im Februar 2006. Zu diesem Zeitpunkt war die Epidemie Gegenstand wissenschaftlicher und politischer Kontroversen geworden. Warum konnten die Epidemiologen die Epidemie nicht vorhersagen? Warum hatte das Gesundheitsministerium nicht früh genug eine groß angelegte Vektorkontrollkampagne gestartet? Ab Juli 2006 mehr als 260 000 Menschen haben die Krankheit seit Beginn der Epidemie oder etwa ein Drittel der Inselbevölkerung erkrankt. Ungefähr 200 Sterbeurkunden erwähnten Chikungunya als eine der Todesursachen. Darüber hinaus hat die Epidemie erhebliche Auswirkungen auf die Wirtschaft der Insel, insbesondere auf den Tourismus, der eine der Hauptindustrien darstellt. Die kombinierte Wirkung von Winter- und Vektorkontrolle hat nun die Anzahl neuer Fälle pro Woche unter eintausend gesenkt.

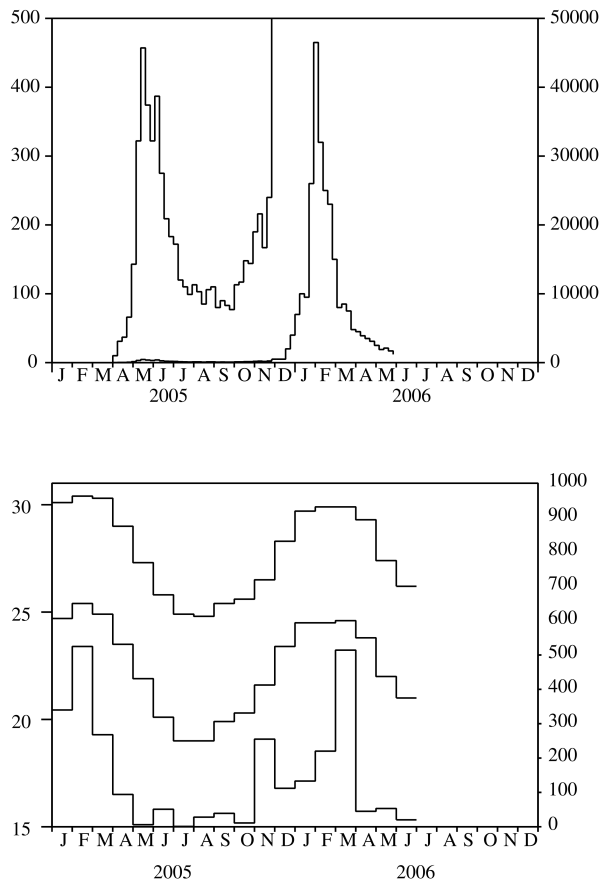


Abbildung 1. (a) Geschätzte Anzahl neuer Fälle pro Woche, aufgetragen auf zwei verschiedenen Skalen. Auf der vertikalen Achse links sehen wir deutlich die Epidemiekurve für das Jahr 2005. Auf der vertikalen Achse rechts sehen wir, wie sich 2006 entwickelt hat. Daten des Instituts für Gesundheitsüberwachung. (b) Maximale und minimale Temperaturen in Grad Celsius (obere und mittlere Kurve, linke Achse) und Niederschlag in Millimetern pro Monat (untere Kurve, rechte Achse) in der Stadt Sainte-Marie in Reunion. Météo France Daten.

Eine wichtige, aber schwierige Frage ist, ob die Epidemie den Winter wieder überstehen und im nächsten Sommer einen weiteren bedeutenden Höhepunkt verursachen wird. Wissenschaftler sind es gewohnt, über diese Art von Fragen vereinfacht nachzudenken. Sie interessieren sich für einen Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der Epidemie, die Reproduzierbarkeit  $R_0$ , lose definiert als die durchschnittliche Anzahl von Sekundärfällen, die durch einen ersten Fall zu Beginn der Epidemie verursacht wurden. Wenn  $R_0 > 1$  dann entwickelt sich die Epidemie. Wenn  $R_0 < 1$  dann hört es auf. Nach der Arbeit von Ronald Ross (1911) über Malaria wurde die folgende Formel für die Reproduzierbarkeit bei durch Vektoren übertragenen Krankheiten erhalten:

$$R_0 = \frac{\beta^2 q q' p}{\alpha \mu P}, \quad (1)$$

wo  $\beta$  ist die Häufigkeit, mit der die Vektoren beißen,  $q$  und  $q'$  sind die Übertragungswahrscheinlichkeiten vom Vektor zum Menschen und vom Menschen zum Vektor,  $p$  ist die Vektorpopulation,  $P$  ist die menschliche Bevölkerung,  $1/\alpha$  ist die durchschnittliche Infektionsdauer beim Menschen und  $1/\mu$  ist die Lebenserwartung adulter Vektoren (siehe (Bailey, 1982; Anderson und May, 1991) und (Heesterbeek, 2002) für eine historische Perspektive). Diese Formel zeigt insbesondere, dass die Reproduzierbarkeit proportional zur Population von Vektoren ist. Wenn daher ein Überwachungssystem Änderungen der Vektordichte vor und während einer Epidemie verfolgen könnte und wenn der numerische Wert von  $R_0$  wurde aus einer früheren Epidemie bekannt oder mit Formel (1) geschätzt, würde man erwarten, dass die Epidemie aufhört, wenn ein Eingriff gegen die Vektoren ihre Dichte durch dividiert  $R_0$ . Da derzeit kein Überwachungssystem die Dichte von *Aedes albopictus* in Reunion überwacht, kann die soeben beschriebene Methode nicht funktionieren. Es scheint daher einfach unmöglich, die Frage vernünftig zu beantworten, ob die Chikungunya-Epidemie wieder durch den Winter gehen wird.

In diesem Artikel konzentrieren wir uns auf den theoretischeren Teil des Problems, nämlich die Abschätzung der Reproduzierbarkeit  $R_0$ . Ein auffälliger Aspekt der Chikungunya-Epidemie ist ihre Saisonalität. Nun geht Formel (1) davon aus, dass die Population  $p$  Die Anzahl der Vektoren ist das ganze Jahr über konstant. Es stellen sich mehrere Fragen: Wie lässt sich die Reproduzierbarkeit definieren, wenn wir die Saisonalität berücksichtigen, beispielsweise wenn wir annehmen, dass die Vektorpopulation eine periodische Funktion der Zeit ist? Wie berechnet man diese Reproduzierbarkeit? Gibt es Sonderfälle, in denen wir eine einfache Formel ähnlich (1) erhalten können? Diese Fragen sind offensichtlich nicht spezifisch für Chikungunya. Sie treten beispielsweise beim Auftreten anderer durch Vektoren übertragener Krankheiten und allgemeiner bei Problemen der Populationsdynamik auf, die durch die Saisonalität beeinflusst werden: Epidemiologie (Altizer et al., 2006), Ökologie, Demographie, Immunologie, Populationsgenetik ...

Neuere Arbeiten (Bacaër und Guernaoui, 2006) haben begonnen, einige dieser Fragen zu beantworten. Es enthält eine Definition der Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung als den Spektralradius eines integralen linearen Operators in einem Raum periodischer Funktionen. Die Definition ist inspiriert von früheren Arbeiten zur Populationsdynamik, die nach Alter mit periodischen Koeffizienten strukturiert sind (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers und Nerman, 1985; Anita et al., 1998) und vom Buch Diekmann

und Heesterbeek (2000), in dem der Begriff "Matrix der nächsten Generation" und "Operator der nächsten Generation" zur Definition der Reproduzierbarkeit hervorgehoben wird. (Bacaër und Guernaoui, 2006) enthält auch einen Algorithmus, der auf der Diskretisierung des Integraloperators basiert. Wir haben diesen Algorithmus verwendet, um die Reproduzierbarkeit während einer Leishmaniose-Epidemie in Marokko abzuschätzen. Schwankungen in der Vektorpopulation waren aus Felduntersuchungen genau bekannt.

Unser Artikel ist wie folgt aufgebaut. In Abschnitt 2 führen wir eine kleine Modifikation der Definition der Reproduzierbarkeit ein, die von (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5) gegeben wurde. Wir nennen hier  $r_0$  der spektrale Radius des "Operators der nächsten Generation", während  $R_0 = r_0^n$  wo  $n$  ist die Anzahl der infizierten Kompartimente im Modell. (Heesterbeek und Roberts, 1995b, §2.1) hat diesen Punkt im Fall von "Matrizen der nächsten Generation" bereits kurz erörtert. Wir zeigen auch für eine bestimmte Klasse von Modellen, die wir "zyklisch" nennen, dass das integrale Problem des Eigenwerts in der Dimension  $n$  auf ein eindimensionales Problem reduziert ist. In den meisten Artikeln interessieren wir uns für den speziellen Fall, in dem der Kern des reduzierten Problems in der Form  $K(x, t) = f(t)G(x)$ , wo  $f(t)$  ist eine periodische Funktion. Dieser Fall umfasst bereits viele Modelle von durch Vektoren übertragenen und direkt übertragenen Krankheiten.

In Abschnitt 3 werden vier numerische Methoden zur Berechnung der Reproduzierbarkeit bei integralen eindimensionalen Eigenwertproblemen vorgestellt. Die erste Methode ist die bereits in (Bacaër und Guernaoui, 2006, §4) vorgestellte: Sie ist eine einfache Diskretisierung des Integraloperators. Die zweite Methode verwendet die Fourier-Reihe und ist inspiriert von (Williams und Dye, 1997), die den malthusianischen Parameter und nicht die Reproduzierbarkeit untersucht. Diese beiden Methoden funktionieren für eine allgemeine Funktion  $G(x)$  und eine periodische Funktion  $f(t)$ . Die dritte Methode betrifft nur den besonderen Fall, in dem  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ ; es kombiniert Fourier-Reihen mit einer Störungsmethode für  $\varepsilon$  klein. Es ähnelt dem von (Coale, 1972, Kapitel 6), das sich auch für den malthusianischen Parameter und nicht für die Reproduzierbarkeit interessiert. Die vierte Methode funktioniert für zyklische Operatoren der nächsten Generation, die mit linearen Systemen gewöhnlicher Differentialgleichungen mit periodischen Koeffizienten assoziiert sind. Sie verwendet Floquets Theorie wie in (Heesterbeek und Roberts, 1995a, 1995b), aber auf andere Weise.

In Abschnitt 4 betrachten wir durch Vektoren übertragene Krankheiten und nehmen an, dass die Vektorpopulation durch gegeben ist

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] . \quad (2)$$

Anhand eines einfachen Malariamodells und der Ergebnisse von Abschnitt 3.3 zeigen wir, dass mit den gleichen Notationen wie in (1) die Reproduzierbarkeit gegeben ist durch

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right) \quad (3)$$

wo  $\varepsilon$  ist klein. Diese scheinbar neue Formel verallgemeinert die Formel (1). Der erste Term ähnelt dem Fall einer konstanten Population von Vektoren, wobei jedoch die Population durch ihren Durchschnitt ersetzt wird. Die maximale relative Korrektur aufgrund des zweiten Terms beträgt  $\varepsilon^2/8$  und neigt immer dazu, die Reproduzierbarkeit zu verringern. Wir wenden uns dann der Chikungunya-Epidemie mit einem etwas komplizierteren Modell zu. Die vereinfachte Form (2) für die Vektorpopulation erscheint nicht allzu unangemessen, wenn wir uns die Temperatur- und Niederschlagskurven in Reunion ansehen (Abbildung 1b): Die beiden haben nur ein Maximum pro Jahr um den Februar. Nachdem wir die Parameter dieses Modells geschätzt haben, vergleichen wir die vier numerischen Methoden von Abschnitt 3 zur Berechnung der Reproduzierbarkeit. Der so erhaltene Zahlenwert sollte jedoch für die Reproduzierbarkeit der Chikungunya-Epidemie nicht zu ernst genommen werden. Die Werte der Parameter sind nicht genau bekannt; Hypothese (2) ist simpel. Es ist eine Übung zum Testen der verschiedenen numerischen Methoden. Es ist eine Inspiration, die Theorie zu entwickeln. Es ist ein erster Modellierungsversuch, während auf Feldstudien zu den Schwankungen der Mückenpopulation gewartet wird.

Im letzten Abschnitt wird die Anwendbarkeit der Methode von Abschnitt 3.3 erörtert, um ungefähre Formeln für die Reproduzierbarkeit im Kontext anderer mathematischer Modelle von Infektionskrankheiten mit periodischen Koeffizienten zu erhalten, insbesondere für das SIR-Modell mit einer periodischen Kontaktrate und eine feste Infektionsperiode sowie für das SEIR-Modell mit einer periodischen Kontaktrate und exponentiell verteilten Latenz- und Infektiositätsperioden. Vorläufige Hinweise zur Bedeutung der Reproduzierbarkeit in stochastischen Epidemiemodellen mit Saisonalität werden ebenfalls gegeben.

## 2. Definition von $R_0$

Für  $t \in \mathbb{R}$  und  $x \geq 0$  nehmen wir das an  $K(t, x)$  ist eine Matrix der Größe  $n$  mit positiven oder Null-Koeffizienten. Wir gehen davon aus  $K(t + \theta, x) = K(t, x)$  wenn  $x \geq 0$ .

Die Idee hinter der Funktion  $K(t, x)$  ist das eines epidemischen Modells mit  $n$  "infizierte" Fächer ( $I_1, I_2, \dots, I_n$ ), die ansteckend oder latent sein kann. Der Koeffizient  $K_{i,j}(t, x)$  in der Linie  $i$  und die Spalte  $j$  repräsentiert die erwartete Anzahl von Personen im Abteil  $I_i$  dass eine Person im Abteil  $I_j$  infiziert zu Beginn einer Epidemie pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt  $t$ , wenn sie sich im Kompartiment befindet  $I_j$  seit  $x$  Zeiteinheiten. Dies gilt für den Fall, dass sich Personen im Fach befinden  $I_j$  infizieren Personen, die im Abteil landen  $I_i$ , aber auch der Fall, wo Personen im Abteil  $I_j$  Wechseln Sie einfach die Fächer, um darin zu landen  $I_i$ . Die Periodizitätsannahme auf  $K(t, x)$  repräsentiert eine periodische Umgebung.

Betrachten Sie den integralen linearen Operator  $\mathcal{K}$  definiert durch

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx \quad (4)$$

auf einem Funktionsraum  $\theta$ -periodisch mit Werten in  $\mathbb{R}^n$ . Genauer gesagt stellen wir fest, dass mit den Periodizitätshypothesen auf  $K(t, x)$  und  $v(t)$  kann Gleichung (4) geschrieben werden

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^\theta \widehat{K}(t, s) v(s) ds$$

wo

$$\widehat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t - s + k\theta), & s > t. \end{cases}$$

Wir gehen davon aus  $\widehat{K}$  gehört zum Raum  $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$ . Eine einfache Erweiterung von Satz 7 von (Hochstadt, 1973, S. 51) zeigt dies  $\mathcal{K}$  ist ein kompakter linearer Operator von  $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  an sich. Wie in (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 77) können wir benennen  $\mathcal{K}$  "Der lineare Operator der nächsten Generation" und  $K(t, x)$  der zugehörige Kern. Wenn  $r_0$  ist der spektrale Radius von  $\mathcal{K}$  definieren wir die Reproduzierbarkeit  $R_0$  nach der Formel  $R_0 = r_0^n$ . Siehe (Heesterbeek und Roberts, 1995b, §2.1) für eine Diskussion, warum es manchmal bequemer ist, es zu nehmen  $R_0 = r_0^n$  das  $R_0 = r_0$ . Siehe auch (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5) für eine Diskussion, warum diese Definition von  $R_0$  verallgemeinert die übliche Definition ohne Saisonalität basierend auf der „Matrix der nächsten Generation“ (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 74).

Der lineare Operator  $\mathcal{K}$  ist positiv. Wenn  $r_0 > 0$  Der Satz von Kerin und Rutman (siehe Satz 9.2 in (Krasnosel'skij et al., 1980, S. 87)) zeigt dies  $r_0$  ist ein Eigenwert von  $\mathcal{K}$  und dass es eine positive Eigenfunktion gibt  $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$  verbunden mit  $r_0$ . Durch Ausdehnung  $v(t)$  regelmäßig bei  $\mathbb{R}$  können wir schreiben

$$\int_0^\infty K(t, x) v(t - x) dx = r_0 v(t). \quad (5)$$

Wir finden in (Krasnosel'skij et al., 1980) und (Schaefer, 1974, S. 377) Bedingungen, die dies sicherstellen  $r_0 > 0$ .

Im Rest dieses Artikels betrachten wir „zyklische“ Modelle mit der folgenden besonderen Form (Abbildung 2): alle Elemente  $K_{i,j}(t, x)$  des Kerns sind Null außer  $K_{1,n}(t, x)$  und  $K_{j+1,j}(t, x)$  für  $1 \leq j \leq n - 1$ .

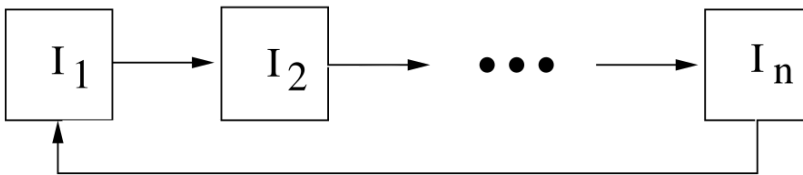


Abbildung 2. Infizierte Kompartimente in einem "zyklischen" Modell.

Dies schließt insbesondere den allgemeinen eindimensionalen Fall ein  $n = 1$  mit einem beliebigen Kern  $K(t, x)$ . Wenn  $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$  wird das Integralproblem des Eigenwerts (5) geschrieben

$$\begin{aligned} \int_0^\infty K_{1,n}(t, x) v_n(t - x) dx &= r_0 v_1(t), \\ \int_0^\infty K_{j+1,j}(t, x) v_j(t - x) dx &= r_0 v_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq n - 1. \end{aligned}$$

Wir ersetzen die Gleichung nacheinander durch  $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$  in der ersten Gleichung. Weil  $R_0 = r_0^n$  das sehen wir

$$\int_0^\infty \dots \int_0^\infty K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) v_1(t - x_1 - \dots - x_n) dx_1 \dots dx_n = R_0 v_1(t).$$

Eine wichtige Eigenschaft sollte beachtet werden: wenn ein Element ungleich Null ist  $K_{i,j}(t, x)$  wird dann mit einer bestimmten Konstante multipliziert  $R_0$  wird auch mit der gleichen Konstante multipliziert. Änderung der Variablen ( $x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$ ) führt zu

$$\int_0^\infty \tilde{K}(t, x) v_1(t - x) dx = R_0 v_1(t), \quad (6)$$

wo  $\tilde{K}(t, x)$  ist das Hyperflächenintegral

$$\tilde{K}(t, x) = \int_{\sigma_x^n} K_{1,n}(t, x_1) K_{n,n-1}(t - x_1, x_2) \dots K_{2,1}(t - x_1 - \dots - x_{n-1}, x_n) d\sigma_x^n$$

und  $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$ . Also haben wir das integrale Problem reduziert  $n$ -dimensionaler Wert (5) für ein eindimensionales Problem (6).

Im Rest des Artikels, außer in Abschnitt 3.4, betrachten wir den besonderen Fall, in dem

$$K_{1,n}(t, x) = f(t) g_n(x), \quad K_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq n-1. \quad (7)$$

Gleichung (6) wird

$$f(t) \int_0^\infty G(x) v_1(t-x) dx = R_0 v_1(t), \quad (8)$$

wo

$$G(x) = \int_{\sigma_x^n} g_1(x_1) \cdots g_n(x_n) d\sigma_x. \quad (9)$$

Beachten Sie, dass wenn  $n = 1$  wird der Kern auf reduziert  $K(t, x) = f(t) g_1(x)$  so dass  $G(x) = g_1(x)$ . Beachten Sie auch, dass wenn

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq n, \quad (10)$$

wir können zeigen (siehe Anhang) ab (9), dass

$$G(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (11)$$

Diese Formel bleibt gültig für  $n = 1$  mit der üblichen Konvention, dass das Produkt auf einem leeren Satz gleich 1 ist.

### 3. Numerische Berechnungsmethoden $R_0$

#### 3.1 Diskretisierung des integralen Eigenwertproblems

Diese Methode besteht in der Diskretisierung des Integralproblems des Eigenwerts (8). Es wird vorgestellt in (Bacaër und Guernaoui, 2006, §4); es wird daher nur kurz daran erinnert. Wir nehmen eine sehr große ganze Zahl  $N$  und  $t_k = (k-1)\theta/N$ , wo  $k = 1, 2, \dots, N$ . Wir definieren

$$\widehat{G}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} G(x + k\theta). \quad (12)$$

Wir nennen  $\mathcal{R}_0$  der spektrale Radius der Matrix des Eigenwertproblems

$$f(t_k) \frac{\theta}{N} \left[ \sum_{j=1}^{k-1} \widehat{G}(t_k - t_j) \mathcal{V}_j + \sum_{j=k}^N \widehat{G}(t_k - t_j + \theta) \mathcal{V}_j \right] = \mathcal{R}_0 \mathcal{V}_k, \quad (13)$$

wo  $\mathcal{V}_i$  ist ein Eigenvektor. Also  $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$  wenn  $N \rightarrow +\infty$ . Die numerische Berechnung von  $\mathcal{R}_0$  kann mit Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)) durchgeführt werden, einer freien Software ähnlich wie Matlab. Beachten Sie, dass wenn  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  für alles  $1 \leq j \leq n$  folgt aus (11), dass

$$\widehat{G}(x) = a_1 \cdots a_n \sum_{j=1}^n \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j \theta}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (14)$$

#### 3.2 Fourierreihen: allgemeiner periodischer Fall

Wenn  $\omega = 2\pi/\theta$  Betrachten Sie die Fourier-Zerlegung der periodischen Funktion  $f(t) ::$

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad (15)$$

wo  $\mathbb{Z}$  ist die Menge der ganzen Zahlen (positiv oder negativ) und  $i^2 = -1$ . Die  $f_j$  sind komplexe Zahlen mit  $f_{-j} = f_j^*$  (\*bezeichnet die komplexe konjugierte Zahl). Wir suchen nach einer Lösung von (8), die eine reale (und sogar positive) Funktion der Form ist

$$v_1(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}. \quad (16)$$

Die  $c_j$  sind auch komplexe Zahlen mit  $c_{-j} = c_j^*$ . Wir ersetzen (15) und (16) in (8):

$$\left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t} \right) \left( \sum_{j \in \mathbb{Z}} G_j c_j e^{ji\omega t} \right) = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}, \quad (17)$$

wo

$$G_j = \int_0^\infty G(x) e^{-ji\omega x} dx. \quad (18)$$

Aus (9) folgt, dass

$$G_j = \left( \int_0^\infty g_1(x) e^{-ji\omega x} dx \right) \cdots \left( \int_0^\infty g_n(x) e^{-ji\omega x} dx \right). \quad (19)$$

Wenn  $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$  für  $1 \leq j \leq n$  dann

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)} \quad (20)$$

für  $j \in \mathbb{Z}$ . Gleichung (17) kann geschrieben werden

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} \left( \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k \right) e^{ji\omega t} = R_0 \sum_{j \in \mathbb{Z}} c_j e^{ji\omega t}.$$

Diese Gleichheit gilt genau dann, wenn

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_{j-k} G_k c_k = R_0 c_j \quad (21)$$

für  $j \in \mathbb{Z}$ . Es ist ein Problem des Eigenwerts für eine unendliche Matrix. Beachten Sie das  $f_k \rightarrow 0$  und  $G_k \rightarrow 0$  wenn  $k \rightarrow \pm\infty$ . Also, wenn wir  $N$  wachsen lassen und wenn  $R_0$  ist der spektrale Radius der abgeschnittenen quadratischen Matrix  $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$  dann  $R_0 \rightarrow R_0$  wenn  $N \rightarrow +\infty$ .

### 3.3 Fourierreihen: der sinusförmige Fall

Wir gehen davon aus

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (22)$$

wo  $0 \leq \varepsilon \leq 1$  und  $0 \leq \phi < 2\pi$ . Dies wird als "sinusförmige" Funktion bezeichnet. Für das Eigenwertproblem (8) beträgt eine Zeitverzögerung von  $f(t)$  ändere dich nicht  $R_0$ . In der Tat, wenn  $R_0$  ist der damit verbundene Spektralradius  $f(t)$  mit eigener Funktion  $v_1(t)$  dann  $R_0$  ist immer noch der damit verbundene Spektralradius  $\hat{f}(t) = f(t - h)$  mit eigener Funktion  $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$ . Zur Berechnung von  $R_0$  können wir daher davon ausgehen  $\phi = 0$ , so

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Offensichtlich haben wir  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  und  $f_k = 0$  für  $|k| > 1$ . Das System (21) wird

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j \quad (23)$$

für  $j \in \mathbb{Z}$ . Weil  $G(x)$  ist mit realen Werten, die wir haben  $G_{-j} = G_j^*$ . Daher folgt diese Gleichung (23) mit  $c_{-j}$  auf der rechten Seite ist einfach der konjugierte Komplex von Gleichung (23) mit  $c_j$  auf der rechten Seite. Wir können daher Gleichung (23) für vergessen  $j < 0$ . Denken Sie daran  $c_{-1} = c_1^*$  und  $G_{-1} = G_1^*$ . Das Eigenwertproblem (23) mit  $j \in \mathbb{Z}$  wird auf reduziert

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} G_1^* c_1^* + G_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} G_1 c_1 = R_0 c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, (j \geq 1). \end{cases} \quad (24)$$

Die richtige Funktion  $v_1(t)$  kann so normalisiert werden  $c_0 = 1$ . Es ist möglich, weil  $v_1(t)$  ist streng positiv damit  $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$ . Suchen wir nach einer Lösung des Systems (24) der Form

$$R_0 = \sum_{k \geq 0} \rho_k \varepsilon^k, \quad c_j = \sum_{k \geq 0} c_{j,k} \varepsilon^k, \quad (25)$$

was voraussichtlich mindestens für gültig sein wird  $\varepsilon$  klein. Mit  $c_0 = 1$ , beachte das  $c_{0,0} = 1$  und  $c_{0,k} = 0$  für alles  $k \geq 1$ . Wir fügen (25) in die erste Gleichung von (24) ein und trennen die Potenzen von  $\varepsilon^k$ . Wir bekommen  $G_0 = \rho_0$  und

$$\frac{G_1^*}{2} c_{1,k-1}^* + \frac{G_1}{2} c_{1,k-1} = \rho_k \quad (26)$$

für  $k \geq 1$ . In ähnlicher Weise kommen wir durch Einfügen von (25) in die zweite Gleichung von (24) zu  $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$  für  $j \geq 1$  und

$$\frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + G_j c_{j,k} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} = \sum_{l=0}^k \rho_l c_{j,k-l} \quad (27)$$

für  $j \geq 1$  und  $k \geq 1$ . Für  $j \geq 1$  Daraus folgt  $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$ . Also  $c_{j,0} = 0$  weil  $G(x)$  ist positiv und nicht identisch Null, so dass  $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-ji\omega x}) G(x) dx \neq 0$ . Weil

$$\rho_0 = G_0, \quad c_{j,0} = 0 (j \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,k} = 0 (k \geq 1),$$

wir sehen mit (26) und (27), dass die Koeffizienten  $\rho_k$  und  $c_{j,k}$  für  $j \geq 1$  und  $k \geq 1$  werden rekursiv berechnet:

$$\rho_k = \Re(G_1 c_{1,k-1}), \quad (28)$$

$$c_{j,k} = \frac{1}{G_0 - G_j} \left[ \frac{G_{j-1}}{2} c_{j-1,k-1} + \frac{G_{j+1}}{2} c_{j+1,k-1} - \sum_{l=1}^{k-1} \rho_l c_{j,k-l} \right], \quad (29)$$

wo  $\Re(z)$  bezeichnet den Realteil der komplexen Zahl  $z$ . Genauer gesagt, wenn die Koeffizienten  $\rho_l$  und  $c_{j,l}$  werden berechnet für  $l \leq k-1$  und  $j \geq 1$ , dann geben die Formeln einen Ausdruck für  $\rho_k$  und  $c_{j,k}$  für  $j \geq 1$ . Dieser Algorithmus kann da starten  $\rho_0$  und die Koeffizienten  $c_{j,0}$  sind bekannt. Mit (28) - (29) können wir das leicht erkennen  $c_{j,k} = 0$  für  $j > k$ , das  $\rho_k = 0$  für jede ungerade ganze Zahl  $k$  und das  $c_{j,k} = 0$  wenn  $j \geq 1$  ist seltsam, während  $k \geq 1$  ist gerade.

In der Praxis legen wir eine Ganzzahl fest  $\kappa > 1$  und betrachte den Vektor  $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$  und die rechteckige Matrix  $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$ . Lassen Sie uns beheben  $\rho_0 = G_0$ ,  $c_{0,0} = 1$ ,  $c_{j,k} = 0$  für  $j > k$  in der Matrix und  $c_{0,k} = 0$  für  $1 \leq k \leq \kappa$ . Der Algorithmus funktioniert folgendermaßen:

für  $k=1$  bis  $\kappa$ ,  
 berechnen  $\rho_k$  mit (28)  
 für  $j=1$  bis  $k$ ,  
 berechnen  $c_{j,k}$  mit (29)  
 Ende;  
 Ende.

Auf diese Weise können wir das leicht erkennen

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{G_0}{2(G_0 - G_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad (30)$$

Endlich finden wir

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right) \quad (31)$$

für  $\varepsilon$  klein; Dies ist die Korrektur der Reproduzierbarkeit niedrigster Ordnung, wenn saisonale Schwankungen kleiner Amplitude berücksichtigt werden. Lassen Sie uns ein paar zusätzliche Kommentare abgeben:

- Wir stellen das fest

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + \theta/2) - \phi).$$

Also, ändere dich  $\varepsilon$  in  $-\varepsilon$  entspricht einer Zeitdifferenz von  $f(t)$ . Nach der Bemerkung zu Beginn von Abschnitt 3.3  $R_0$  muss unverändert bleiben. Dies erklärt, warum die ungeraden Koeffizienten  $\rho_{2k+1}$  ( $k \geq 0$ ) in der Serienentwicklung von  $R_0$  sind Null.

- Die Sinusfunktion (22) ist nicht so speziell, wie es auf den ersten Blick scheint. In der Tat für jede positive Funktion  $\theta$ -periodisch  $f(t)$  mit beispielsweise einem Durchschnitt von 1 sind die ersten Terme der Fourier-Entwicklung  $1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t)$ , die die Form annehmen kann  $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$  mit  $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$  und  $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$ .
- Es scheint schwierig zu sein, die Konvergenzradien ganzer Reihen zu bestimmen (25). Allgemeine Theoreme zu den analytischen Störungen linearer Operatoren (Kato, 1984) zeigen, dass diese Konvergenzradien streng positiv sind, weil  $r_0$  ist ein einfacher Eigenwert, der vom "Operator der nächsten Generation" isoliert ist. (Kato, 1984) hat auch nicht triviale Methoden entwickelt, um Untergrenzen für diese Radien zu erhalten: Zusätzliche Arbeiten sind erforderlich, um zu versuchen, sie im vorliegenden Fall anzuwenden. In der Praxis gibt der Algorithmus in diesem Abschnitt leicht  $\rho_k$  denn sagen wir mal  $k \leq 20$  wo  $k \leq 50$ . Wenn die Überprüfung der Ergebnisse dies nahelegt  $\rho_k$  neigt zu 0 wenn  $k \rightarrow +\infty$ , dann besteht eine gute Chance, dass der Konvergenzradius der Reihe ergibt  $R_0$  ist größer oder gleich 1.
- Die in diesem Abschnitt verwendete formale Störungsmethode kann unter dem Gesichtspunkt der von (Kato, 1984) entwickelten allgemeinen mathematischen Theorie betrachtet werden. Betrachten Sie zum Beispiel die linke Seite von (8) mit  $f(t)$  gegeben durch (22) als linearer Operator  $\mathcal{L}_\varepsilon$  auf dem Hilbert-Raum der realen Funktionen  $\theta$ -Periodisches Quadrat, das mit dem üblichen Skalarprodukt integrierbar ist  $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$ . Betrachten Sie das ungestörte Eigenwertproblem  $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$  das heißt

$$\int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Lassen Sie uns nach einer Lösung des Formulars suchen  $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$ . Wir finden das  $(\lambda - G_k) a_k = 0$  für alles  $k$ . Die Eigenwerte sind also gegeben durch  $\lambda_k = G_k$  für  $k \in \mathbb{Z}$  und der damit verbundene saubere Raum  $\lambda_k$  wird generiert von  $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$ . Die  $\psi_k$  bilden eine Basis. Betrachten Sie die doppelte Basis  $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$  ( $n \in \mathbb{Z}$ ), wie z  $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$  für  $j = k$  und 0 für  $j \neq k$ . Der lineare Operator  $\mathcal{L}_\varepsilon$  ist in der Form  $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$ , wo

$$(\mathcal{L}'\psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^\infty G(x) \psi(t-x) dx.$$

Wir sind an der Störung interessiert  $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$  Eigenwert  $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$ , deren zugehörige Eigenfunktion  $\psi_0 = 1$  ist positiv. Unter Verwendung der von (Kato, 1984, S. 81) angegebenen Formeln in endlicher Dimension (diese Formeln bleiben in unendlicher Dimension gültig und sind in der Quantenmechanik gut bekannt (Cohen-Tannoudji et al., 1986, Kapitel XI), wenn die Operatoren sind Autoadjoints) bekommen wir

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}' \psi_0, \hat{\psi}_0 \rangle = \frac{G_0}{\theta} \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

und

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}' \psi_0, \hat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}' \psi_k, \hat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{\theta^2} \sum_{k \neq 0} \frac{G_0 G_k}{G_0 - G_k} \left| \int_0^\theta \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \Re \left( \frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1} \right), \end{aligned}$$

das ist identisch mit (30). Die Ausdrücke für Korrekturen höherer Ordnung sind komplizierter: die Ad-hoc-Methode und der Algorithmus, mit denen wir die berechnet haben  $\rho_k$  scheinen praktischer.

### 3.4 Anwendung der Floquet-Theorie

In diesem Abschnitt betrachten wir das lineare System gewöhnlicher Differentialgleichungen

$$\frac{dI_1}{dt} = -\alpha_1(t) I_1(t) + \beta_n(t) I_n(t), \quad (32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\alpha_{j+1}(t) I_{j+1}(t) + \beta_j I_j(t), \quad 1 \leq j \leq n-1, \quad (33)$$

wo alle Funktionen  $\alpha_j(t)$  und  $\beta_j(t)$  sind  $\theta$ -periodisch. Dieses System kann aus der Linearisierung nahe dem krankheitsfreien Gleichgewicht eines nichtlinearen epidemischen Modells stammen. Der Kern des zugehörigen Operators der nächsten Generation ist gegeben durch

$$\begin{aligned} K_{1,n}(t, x) &= \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(x, t) &= \beta_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq n-1, \end{aligned}$$

und  $K_{i,j}(t, x) = 0$  für alle anderen Indizes. Es handelt sich also um ein „zyklisches“ Modell im Sinne von Abschnitt 2. Eine Bemerkung in diesem Abschnitt zeigt, dass wenn zum Beispiel  $\beta_n(t)$  wird mit einer bestimmten Konstante multipliziert, dann wird die Reproduzierbarkeit mit derselben Konstante multipliziert.

Floquets Theorie, die auf das System (32) - (33) angewendet wird, zeigt, dass das Nullgleichgewicht genau dann instabil ist, wenn der Spektralradius der „Matrix des nächsten Jahres“, auch Monodromiematrix genannt, größer als 1 ist. Reproduzierbarkeit ist auch die einzige positive reelle Zahl, für die  $\rho(X(\theta)) = 1$ , wo  $\rho$  ist der spektrale Radius der Matrix und

$$\frac{dX}{dt}(t) = \begin{pmatrix} -\alpha_1(t) & 0 & \dots & 0 & \frac{\beta_n(t)}{R_0} \\ \beta_1(t) & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \beta_{n-1}(t) & -\alpha_n(t) \end{pmatrix} X(t)$$

mit dem Ausgangszustand  $X(0) = 1_n$  (die Identitätsmatrix der Größe  $n$ ). Also  $R_0$  wird berechnet, indem eine Dichotomiemethode mit einer Software kombiniert wird, die gewöhnliche Differentialgleichungen wie Scilab numerisch löst.

## 4. Durch Vektoren übertragene Krankheiten

### 4.1 Malaria

Wir betrachten in diesem Abschnitt ein sehr einfaches Modell für Malaria, nämlich eine Variation eines der ersten von Ronald Ross (1911) vorgeschlagenen Modelle mit einer Population periodischer Vektoren. Lassen Sie uns die folgenden Notationen einführen:  $S(t)$  ist die gesunde menschliche Bevölkerung,  $I(t)$  die infizierte menschliche Bevölkerung,  $P = S(t) + I(t)$  die gesamte menschliche Bevölkerung. Ebenso  $s(t)$  ist die gesunde Vektorpopulation,  $i(t)$  die infizierte Vektorpopulation und  $p(t) = s(t) + i(t)$  die gesamte Vektorpopulation. Zusätzlich werden folgende Parameter berücksichtigt:  $\alpha$  ist die Heilungsgeschwindigkeit des Menschen;  $\beta$  ist die Frequenz, mit der die Vektoren beißen;  $q$  (oder  $q'$ ) ist die Wahrscheinlichkeit der Übertragung vom Vektor zum Menschen (oder vom Menschen zum Vektor);  $\lambda(t)$  ist die Anzahl neuer adulter Vektoren, die pro Zeiteinheit auftreten, was eine Funktion ist  $\theta$ -periodisch;  $\mu$  ist die Vektorsterblichkeit. Das Modell ist wie folgt:



$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (34)$$

$$\frac{di}{dt} = \beta q' s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t), \quad (35)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta q i(t) \frac{S(t)}{P} + \alpha I(t), \quad (36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta q i(t) \frac{S(t)}{P} - \alpha I(t). \quad (37)$$

Durch Hinzufügen von (34) und (35) sehen wir das  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ . Wir gehen davon aus  $p(t)$  ist gegeben durch

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Wie  $\mu$  bekannt ist, bestimmt dies  $\lambda(t)$ . Durch Linearisierung des Systems (34) - (37) nahe dem Gleichgewicht ohne Krankheit erhalten wir

$$\frac{di_*}{dt} = \beta q' p(t) \frac{I_*(t)}{P} - \mu i_*(t), \quad \frac{dI_*}{dt} = \beta q i_*(t) - \alpha I_*(t). \quad (38)$$

Der Kern des zugehörigen Operators der nächsten Generation ist

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta q' p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \beta q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (39)$$

Es ist "zyklisch" der jeweiligen Form (7) mit den Funktionen  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 2$ ) der Form (10) und  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ . Formel (20) gibt

$$G_j = \frac{\beta^2 q q' p_0}{(\alpha + j i \omega)(\mu + j i \omega) P} \quad (40)$$

für  $j \in \mathbb{Z}$ . Schließlich hat (31) die Form

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left( 1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad (41)$$

Dies ist die Korrektur niedrigster Ordnung zu Formel (1). Beachten Sie, dass wir Ungleichheit haben

$$0 \leq \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \leq \frac{\varepsilon^2}{8}.$$

Die Obergrenze ist erreicht, wenn  $\alpha \simeq \mu \gg \omega$ . Wir kommen also zu folgendem Schluss:

Der erste Term in der Formel für  $R_0$  ist das gleiche wie für eine Bevölkerung  $p$  Vektor konstante aber mit  $p$  ersetzt durch die durchschnittliche Vektorpopulation  $p_0$ . Die maximale relative Korrektur aufgrund des zweiten Terms beträgt  $\varepsilon^2/8$  und neigt immer dazu abzunehmen  $R_0$ . Daher ist es für eine durch Vektoren übertragene Krankheit etwas schwieriger, in eine Population mit Schwankungen einzudringen.

Wir erinnern uns auch an zwei grundlegende Eigenschaften von  $R_0$  im Zusammenhang mit durch Vektoren übertragenen Krankheiten: Eine Epidemie kann sich genau dann entwickeln, wenn  $R_0 > 1$ ; Eine Epidemie kann vermieden werden, wenn die Bevölkerung  $p(t)$  von Vektoren wird gleichmäßig durch geteilt  $R_0$  das ganze Jahr über.

## 4.2 Die Chikungunya-Epidemie in Reunion

Chikungunya ist eine Viruserkrankung, die zu einer dauerhaften Immunität zu führen scheint. Wenn wir auch die Inkubationszeit bei Menschen und Vektoren berücksichtigen wollen, scheint das folgende Modell geeignet zu sein:

$$\frac{ds}{dt} = \lambda(t) - \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu s(t), \quad (42)$$

$$\frac{de}{dt} = \beta s(t) \frac{I(t)}{P} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\beta i(t) \frac{S(t)}{P},$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta i(t) \frac{S(t)}{P} - \delta E(t), \quad \frac{dI}{dt} = \delta E(t) - \alpha I(t), \quad (44)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I(t), \quad (45)$$

wo  $e(t)$  (jeweils  $E(t)$ ) ist die Population infizierter, aber nicht infektiöser (bzw. menschlicher) Vektoren,  $1/\gamma$  (jeweils  $1/\delta$ ) ist die durchschnittliche Inkubationszeit in Vektoren (jeweils Menschen) und  $R(t)$  ist die menschliche Immunpopulation. Beachten Sie, dass die Übertragungswahrscheinlichkeiten in den Fächerne und  $E$  sind nichtig und die in den Fächern  $i$  und  $I$  gleich 1. Die gesamte

menschliche Bevölkerung  $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$  ist konstant, während die gesamte Vektorpopulation  $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$  ist die Lösung von  $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$ .

Dieses Modell wird verwendet, um die Reproduzierbarkeit der Chikungunya-Epidemie 2005 und 2006 in Reunion abzuschätzen. Da die Schwankungen der Vektorpopulation unbekannt sind, nehmen wir die einfache Form an  $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ . Dies ist nicht allzu unvernünftig, wenn wir die Temperatur- und Niederschlagskurven in Reunion beobachten (Abbildung 1b). Die beiden haben ein einziges Jahresmaximum um den Februar und ein Minimum um den Juli. Also die Zeit  $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$  ist ein Jahr alt und wir können nehmen  $\phi = \frac{2\pi}{12}$ . Die Funktion  $s(t)$  kann aus dem System (42) - (45) entfernt werden, da  $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$ . Die anderen Werte der für die Simulation verwendeten Parameter sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Beachten Sie beispielsweise, dass (chikungunya.net, # 83) auf Frage 83 in der Liste der häufig gestellten Fragen auf der Site chikungunya.net, einer Site, verweist Platz von Epidemiologen, die sich der Chikungunya-Epidemie in Reunion widmen.

Es wird geschätzt, dass die Inkubation beim Menschen zwischen 3 und 7 Tagen (Duhamel et al., 2006, S. 6) oder zwischen 4 und 7 Tagen (chikungunya.net, # 101) dauert. Laut (# 156) kann der Mensch jedoch 2 oder 3 Tage vor den Symptomen infektiös werden. Wir haben daher 4 Tage für die Inkubationszeit gewählt. Die Infektionsperiode nach Symptomen beim Menschen wird auf ungefähr 5 Tage (Duhamel et al., 2006, S. 7) oder zwischen 5 und 7 Tagen (Nr. 49,52) geschätzt. In Anbetracht der vorherigen Bemerkung nehmen wir für die gesamte Infektionsperiode einen Wert von 7 Tagen.

Es wird geschätzt, dass die Inkubationszeit in Vektoren zwischen 9 und 14 Tagen (chikungunya.net, Nr. 83), zwischen 4 und 5 Tagen (Nr. 253) oder zwischen einer und zwei Wochen (Nr. 395) liegt. Wir haben 7 Tage gewählt. Einmal infiziert, scheinen die Vektoren infiziert zu bleiben, bis sie sterben (# 83). Es wird geschätzt, dass die Lebensdauer eines adulten Vektors zwischen 4 und 10 Wochen (Nr. 83) oder "mehreren" Wochen (Nr. 404) liegt. Wir haben einen Monat gewählt. Der Vektor kann während seines Lebens 5 oder 6 Mal beißen (Nr. 404): Wir haben durchschnittlich alle 4 Tage einen Biss gewählt. Es ist nicht bekannt, ob der infizierte Vektor das Virus auf seine Eier übertragen kann (# 83/385/442): Unser Modell berücksichtigt diese Möglichkeit nicht.

Eine Infektion beim Menschen führt zu einem Immunitätszustand (Nr. 10/385), der wahrscheinlich mindestens mehrere Jahre anhält, da während der Epidemie in Reunion anscheinend niemand zweimal an Chikungunya gelitten hat. Asymptomatische Fälle machen gemäß (# 385) zwischen 10 und 15% der Fälle aus, scheinen jedoch nicht in die Schätzung der Anzahl der Fälle in Abbildung 1 einbezogen zu sein; es wird im Modell nicht berücksichtigt.

Tabelle 1. Für die Simulation verwendete Parameterwerte

Parameter	Symbol	Wert
Inkubationszeit in Vektoren	$1/\gamma$	7 Tage
Vektorleben	$1/\mu$	1 Monat
Inkubationszeit beim Menschen	$1/\delta$	4 Tage
Infektionsperiode beim Menschen	$1/\alpha$	7 Tage
Zeitraum zwischen zwei Bissen	$1/\beta$	4 Tage
Bevölkerung von Reunion	$P$	785 000
Saisonalitätsverschiebung	$\phi$	$\frac{2\pi}{12}$

Der erste Fall von Chikungunya in Reunion wurde am 22. Februar 2005 entdeckt. Er wurde wahrscheinlich von den Komoren importiert, wo bereits mehrere tausend Menschen infiziert waren. Unter Berücksichtigung der Inkubationszeit und der Dauer der Infektion wird für die Simulation angenommen, dass ein Mensch in Kompartiment  $E$  zu Beginn der fünften Woche des Jahres 2005 in die Bevölkerung von La Réunion eintritt. Wir fahren fort die Simulation des Modells bis Anfang Februar 2006, dh bis zur Implementierung einer groß angelegten Vektorsteuerung nach dem hohen Peak; Dieses Steuerelement ist nicht im Modell enthalten. Es wird angenommen, dass die Kontrolle kleiner Vektoren vor diesem Datum im Modell vernachlässigbar ist.

Die Parameter  $p_0$  und  $\varepsilon$  für die Vektorpopulation sind unbekannt und müssen anhand der Epidemiekurve geschätzt werden (Abbildung 1). Lassen Sie uns definieren  $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$  und  $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$ . Unter Verwendung einer rudimentären Methode durch Versuch und Irrtum finden wir angesichts der Einfachheit des Modells eine korrekte Anpassung an die Epidemiekurve, wobei eine maximale Anzahl von Bissen, die ein Mensch pro Woche erhält, gleich ist  $\beta p_{\max}/P = 1,2$  und eine Mindestanzahl von Bissen pro Mensch und Woche gleich 6% von diesem Maximum, d.h.  $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$  (Abbildung 3). Wir bekommen davon  $p_{\max}, p_{\min}, p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$  und  $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$ . Digital,  $\varepsilon \simeq 0,887$ . Wir können das leicht überprüfen  $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$  bleibt positiv weil  $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$ .

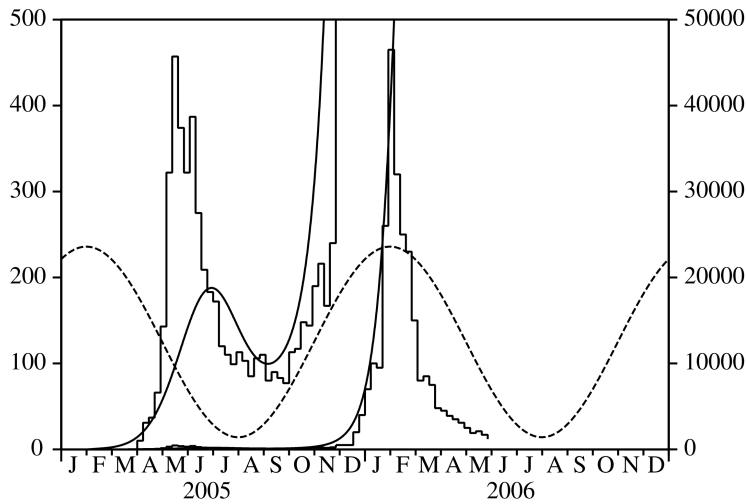


Abbildung 3. Parameterschätzung  $p_0$  und  $\varepsilon$  durch Anpassen der vom Modell erzeugten glatten Kurve an die Epidemiekurve vor der großflächigen Vektorkontrolle im Februar 2006. Die gepunktete Kurve zeigt die angenommene Variation der Vektorpopulation (ohne Skala).

Nachdem alle Parameter dieses Modells festgelegt sind, wenden wir uns der Schätzung der Reproduzierbarkeit zu. Durch Linearisieren der Gleichungen (43) und (44) nahe dem Gleichgewicht ohne Krankheit erhalten wir

$$\begin{aligned} \frac{de_*}{dt} &= \beta p(t) \frac{I_*(t)}{P} - (\gamma + \mu) e_*(t), & \frac{di_*}{dt} &= \gamma e_*(t) - \mu i_*(t), \\ \frac{dE_*}{dt} &= \beta i_*(t) - \delta E_*(t), & \frac{dI_*}{dt} &= \delta E_*(t) - \alpha I_*(t). \end{aligned}$$

Der Kern des zugehörigen Operators der nächsten Generation ist

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{\beta p(t)}{P} e^{-\alpha x} \\ \gamma e^{-(\gamma+\mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \delta e^{-\delta x} & 0 \end{pmatrix}.$$

Es ist "zyklisch" und von der besonderen Form (7) mit  $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ , während die Funktionen  $g_j(x)$  ( $1 \leq j \leq 4$ ) haben die Form (10). Also  $G(x)$  ist gegeben durch (11),  $\hat{G}(x)$  durch (14) und  $G_k$  durch (20).

Mit den numerischen Werten der Parameter wie oben erhalten wir  $R_0 \simeq 3,4$ . Verwenden Sie eine der vier Methoden in Abschnitt 3. Das Programm kann von [heruntergeladen](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci) werden.

[www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci](http://www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci).

Die folgenden Tabellen zeigen die Konvergenz der ersten drei Methoden. Die erste Methode (Abschnitt 3.1) scheint langsamer zu konvergieren als die anderen. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass es die Funktion ersetzt  $f(t)$  durch eine Treppenfunktion  $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$ . Dies ist keine gute Annäherung für den speziellen Fall, in dem  $f(t)$  ist sinusförmig. Die zweite Methode (Abschnitt 3.2) verwendet die Fourier-Koeffizienten  $f_k$  von  $f(t)$ , die in unserem speziellen Fall einfach sind  $f_0 = 1$ ,  $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$  und  $f_k = 0$  für  $|k| > 1$ . Aus diesem Grund ist die Konvergenz der Methode sehr schnell. Diese beiden Methoden erfordern die Berechnung des Spektralradius einer bestimmten Matrix. Im Gegenteil, die dritte Methode (Abschnitt 3.3) erfordert nur elementare Operationen und könnte fast mit einem einfachen Taschenrechner ausgeführt werden. Denken Sie daran  $\kappa$  ist die Anzahl der Begriffe, die wir im Ausdruck von behalten  $R_0$  in Reihe von Befugnissen von  $\varepsilon$ . Wir können feststellen, dass die durch Formel (1) gegebene Näherung mit  $p$  durch den Durchschnitt ersetzt  $p_0$  der Vektorpopulation entspricht  $\kappa = 0$  in der Tabelle. Der Unterschied zum "exakten" Wert von  $R_0$  ist aus 14%. Wenn wir den Begriff Bestellung einschließen  $\varepsilon^2$  wie in Formel (31) wird die Differenz auf reduziert 2% auch wenn  $\varepsilon$  ist nicht sehr klein. Die Konvergenz der vierten Methode (Abschnitt 3.4) wird durch die Diskretisierung der Differentialgleichung bestimmt. Es ist der Differentialgleichungslöser, der dies im Allgemeinen steuert. Mit Scilab können Sie leicht den richtigen Wert finden  $R_0 \simeq 3,389$  nach einer Reihe von Dichotomie-Iterationen.

Konvergenz der ersten Methode:

$N$	12	25	50	100	200
$R_0$	3,100	3,399	3,392	3,389	3,389

Konvergenz der zweiten Methode:

$N$	0	1	2	3	4
$R_0$	3,868	3,496	3,418	3,389	3,389

Konvergenz der dritten Methode:

$\kappa$	0	2	4	10	12
$R_0$	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Wiederholen wir: den numerischen Wert für  $R_0$  denn die Epidemie von Chikungunya sollte nicht zu ernst genommen werden, da die Werte der Parameter ungenau sind und die Hypothese einfach ist (2). Wir können dies als eine Übung zum Testen der verschiedenen numerischen Methoden, als Inspirationsquelle für die Entwicklung der Theorie oder als ersten Modellierungsversuch sehen, während wir auf Felduntersuchungen zu den Populationsschwankungen von *Aedes albopictus* warten.

## 5. Schlussbemerkungen

### 5.1 Andere Anwendungen

#### Epidemiemodelle mit $n = 1$

Stellen Sie sich ein Epidemiemodell mit einem infizierten Kompartiment und einem Kern der Form vor

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] g(x). \quad (46)$$

Also  $G(x) = g(x)$  wie bereits in Abschnitt 2 und erwähnt  $R_0$  kann durch Formel (31) angefahren werden. Der Kern (46) erscheint beispielsweise in SIS / SIR / SIRS-Epidemiemodellen mit einer sinusförmigen Kontaktrate.

Wenn die Infektionsperiode exponentiell verteilt ist wie in (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov und Piccardi, 1994), dann  $G(x) = a e^{-bx}$  und wir können das leicht überprüfen  $G_0 = a/b$  und dass der Koeffizient von  $\varepsilon^2$  in (31) wird gestrichen, so dass  $R_0 \simeq a/b$ . Mit der gleichen Definition von  $R_0$  dass das des vorliegenden Artikels (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5) die genaue Formel zeigte  $R_0 = a/b$  in diesem Fall. Natürlich ist dieses "Ergebnis" schon lange bemerkt worden, da der Kern (46) im Zusammenhang mit der Gleichung erscheint

$$\frac{dI}{dt} = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)) I(t) - b I(t),$$

dass wir explizit lösen können und für die wir leicht zeigen, dass der Null-Gleichgewichtszustand genau dann instabil ist, wenn  $a/b > 1$ . In Analogie zum trivialen Fall wo  $\varepsilon = 0$  haben mehrere Autoren gestellt  $R_0 = a/b$  als Definition haben das bemerkt  $R_0$  war das Zeitmittel der Funktion  $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$  und glaubte, dass diese Mittelungseigenschaft für kompliziertere Modelle gültig blieb; Dies ist nicht der Fall.

Wenn die Infektionsperiode eine Konstante ist  $\tau$  fixiert wie in (Cooke und Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980)  $G(x) = a$  für  $x < \tau$  und  $G(x) = 0$  für  $x > \tau$ . Also  $G_0 = a \tau$ ,  $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$  und (31) gibt

$$R_0 \simeq a \tau + \varepsilon^2 \frac{2 a \tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[ \frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (47)$$

Diese Formel zeigt, dass im Gegensatz zum Malaria-Modell in Abschnitt 4.1 die Saisonalität entweder zunehmen oder abnehmen kann  $R_0$  nach dem Zahlenwert von  $\omega\tau$ . Beachten Sie, dass für den Ausnahmefall  $\omega\tau = 2\pi$  und  $a = 1$  betrachtet von (Cooke und Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), besagt die Formel (47) dies  $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$  wann  $\tau = 1$ . Wir erwarten die genaue Formel  $R_0 = 1$  für alles  $\varepsilon$  wann  $\tau = 1$ , da (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) gezeigt haben, dass periodische Lösungen für das vollständige nichtlineare Epidemiemodell genau dann existieren, wenn  $\tau > 1$ .

#### Epidemiemodelle mit $n = 2$

Stellen Sie sich ein epidemisches Modell mit zwei infizierten Kompartimenten vor, das, sobald es nahezu krankheitsnah linearisiert ist, die Form annimmt

$$\frac{dI_1}{dt} \simeq -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \simeq a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Beachten Sie, dass das System (38) diese Form hatte. Der Kern des zugehörigen Operators der nächsten Generation ist

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (48)$$

Formel (31) gibt

$$R_0 \simeq \frac{a_1 a_2}{b_1 b_2} \left( 1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right). \quad (49)$$

Ein Beispiel für diesen Typ ist das Malaria-Modell von (Anderson und May, 1991, S. 404). Die in dieser Referenz verwendeten numerischen Werte sind:  $\omega = 2\pi$ ,  $\varepsilon = 15/25$ ,  $a_1 = 20$  pro Jahr,  $a_2 = 20 \times 25$  pro Jahr,  $b_1 = 50$  pro Jahr und  $b_2 = 4$  pro Jahr. Die vier

numerischen Methoden von Abschnitt 3 sowie die ungefähre Formel (49) ergeben  $R_0 \simeq 49,4$ . Beachten Sie, dass der Term niedrigster Ordnung ist  $\rho_0 = 50$ .

Ein anderes Beispiel ist das SEIR- oder SEIRS-Epidemiemodell mit einer sinusförmigen Kontaktrate, die beispielsweise in (Schwartz und Smith, 1983; Aron und Schwartz, 1984; Kuznetsov und Piccardi, 1994) (Altizer et al., 2006, Kasten 1) berücksichtigt wurde) und (Ma und Ma, 2006, §4). Die von (Ma und Ma, 2006, §4) verwendeten Zahlenwerte sind:  $\omega = 1$ ,  $\varepsilon = 0,8$ ,  $a_1 = 0,3$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0,3$  und  $b_2 = 0,99$  (Einheiten nicht angegeben). Die numerische Simulation hat gezeigt, dass in diesem Fall keine Epidemie festgestellt werden kann. Aber mit  $\varepsilon = 0$  stellten die Autoren fest, dass  $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2) / (b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$ . Die Schlussfolgerung war, dass die Mittelung der Kontaktrate nicht der richtige Weg ist, um die Epidemieschwelle zu bestimmen. In der Tat geben die vier numerischen Methoden von Abschnitt 3 an  $R_0 \simeq 0,973 < 1$  für  $\varepsilon = 0,8$ . Die ungefähre Formel (49) ergibt  $R_0 \simeq 0,974$ .

Ein weiteres Beispiel ist das Modell für Cholera mit einer sinusförmigen Kontaktrate mit Wasser oder einer sinusförmigen Kontaminationsrate mit Wasser (Codeço, 2001). Diese Referenz berücksichtigt auch den Fall, in dem der Koeffizient  $b_2$  Die Darstellung der Verschwindungsrate von *Vibrio cholerae* im Wasser ist eine sinusförmige Funktion der Zeit. Dieser Artikel enthält keine ungefähre Formel für die Reproduzierbarkeit im letzteren Fall, aber  $R_0$  kann weiterhin numerisch berechnet werden, beispielsweise mit der Methode in Abschnitt 3.4.

Wir erwähnen auch die „Vermutung“ von (Moneim und Greenhalgh, 2005), die nahe legt, dass die Reproduzierbarkeit (mit einem Schwellenwert von 1) für ein SEIRS-Modell mit einer Impfung und einer periodischen Kontaktrate nach der Einnahme durch eine einfache Formel berechnet wird der Durchschnitt der Koeffizienten des linearisierten Systems über einen Zeitraum. Diese Referenz gibt kein numerisches Beispiel. Wenn wir jedoch davon ausgehen, dass die Kontaktrate konstant ist und die Impftrate so hoch ist, dass die anfällige Bevölkerung in der krankheitsfreien Situation sinusförmig ist, dann  $K(t, x)$  ist genau von der Form (48) und  $R_0$  ist gegeben durch (49). Wenn die Mittelung korrekt war, sollte das Ergebnis nicht davon abhängen. Die "Vermutung" scheint also falsch zu sein.

### 5.3 Der stochastische Fall

Für die Chikungunya-Epidemie in Reunion wäre es nützlich, eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit zu haben, dass die Epidemie aufgrund des Winters aussterben wird, wenn man die Größe der zu Beginn des Winters infizierten menschlichen Bevölkerung kennt. Um diese Frage zu beantworten, brauchen wir natürlich ein stochastisches Modell. Stochastische Modelle für durch Vektoren übertragene Krankheiten mit Saisonalität sind jedoch schwer zu analysieren. In diesem Abschnitt zeigen wir den Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit des Aussterbens zum Zeitpunkt  $t$  und Reproduzierbarkeit  $R_0$  unter Verwendung eines sehr einfachen Epidemiemodells mit Saisonalität.

Betrachten Sie den Prozess von Geburt und Tod mit Koeffizienten  $a(t)$  und  $b(t)$  wer sind  $\theta$ -periodisch:

$$\frac{dW_k}{dt} = a(t) (k - 1) W_{k-1}(t) - [a(t) + b(t)] k W_k(t) + b(t) (k + 1) W_{k+1}(t), \quad k \geq 1$$

und  $dW_0/dt = b(t) W_1(t)$ . Hier  $W_k(t)$  ist die Wahrscheinlichkeit, dass  $k$  Personen zum Zeitpunkt  $t$  infiziert sind. Wenn  $Z$  infizierte Menschen ( $Z \geq 1$ ) werden dann zum Zeitpunkt  $T$  eingeführt oder vorhanden  $W_Z(T) = 1$  und  $W_k(T) = 0$  für  $k \neq Z$ . Die Wahrscheinlichkeit  $W_0(t)$  Die Extinktion zum Zeitpunkt  $t$  wird berechnet, indem die partielle Differentialgleichung erster Ordnung gelöst wird, die durch die Erzeugungsfunktion verifiziert wurde  $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k$ . Das von (Bartlett, 1960) gegebene Ergebnis bleibt auch dann gültig  $a(t)$  und  $b(t)$  sind nicht periodisch:

$$W_0(t) = \left[ 1 - \frac{e^{-\int_T^t (b(\tau) - a(\tau)) d\tau}}{1 + \int_T^t a(\tau) e^{-\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau} \right]^Z.$$

Beachten Sie, dass die Erwartung  $I(t)$  die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt infizierten Personen  $t$  ist gegeben durch

$$I(t) = \sum_{k \geq 1} k W_k(t), \quad \frac{dI}{dt} = a(t) I(t) - b(t) I(t).$$

Wie wir mit dieser Differentialgleichung erraten können und wie gezeigt (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5) für Funktionen  $a(t)$  und  $b(t)$  die periodisch sind, Reproduzierbarkeit  $R_0$  definiert in Abschnitt 2 ist gegeben durch

$$R_0 = \left( \int_0^\theta a(\tau) d\tau \right) / \left( \int_0^\theta b(\tau) d\tau \right).$$

Beachten Sie, dass wenn  $R_0 < 1$  dann  $W_0(t) \rightarrow 1$  wenn  $t \rightarrow +\infty$ : Die Epidemie geht zu Ende. Wenn  $R_0 > 1$  dann

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \left[ 1 - 1 / \int_T^\infty a(\tau) e^{\int_T^\tau (b(\sigma) - a(\sigma)) d\sigma} d\tau \right]^Z$$

und es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass die Epidemie anhält.

Also Reproduzierbarkeit  $R_0$  dient auch als Schwelle zwischen einerseits der Situation, in der die Epidemie mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 absterbt, unabhängig vom Zeitpunkt der Einführung des ersten infizierten Falls, und andererseits der Situation, in der die Epidemie auftritt 'mit einer Wahrscheinlichkeit streng zwischen 0 und 1 gelöscht und abhängig von der

Anfangszeit. Wir können hoffen, ein ähnliches Schwellenphänomen für stochastische Vektorkrankheitsmodelle mit Saisonalität zu haben. Es ist jedoch noch mehr Arbeit erforderlich, um diesen Punkt zu überprüfen.

Beachten Sie, dass in diesem Abschnitt die Einführung einer zeitabhängigen Reproduzierbarkeit vermieden wird. " $R_0(t)$ ", Definiert zum Beispiel bei durch Vektoren übertragenen Krankheiten durch Formel (1) mit  $p$  ersetzt durch  $p(t)$ . Dieser Ausdruck scheint ein guter Kandidat zu sein, um die Invasion als Funktion des Zeitpunkts der Einführung des Pathogens zu diskutieren. Das in (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 149) erwähnte Beispiel von (Hale, 1980, S. 121) legt jedoch bereits nahe, dass der folgende Fall durchaus eintreten kann:  $R_0(t) < 1$  für alles  $t$  aber das krankheitsfreie Gleichgewicht ist instabil, das heißt  $R_0 > 1$  mit  $R_0$  definiert wie im vorliegenden Artikel. Außerdem  $R_0$  ist im Allgemeinen nicht der zeitliche Durchschnitt von " $R_0(t)$ " (Mit einigen Ausnahmen wie dem Fall, in dem  $K(t, x) = a(t) e^{-bx}$  studiert in Abschnitt 5.1.1). Aus biologischer Sicht hängt die Fähigkeit zur Invasion eines Krankheitserregers in einer saisonal variierenden Umgebung offensichtlich vom Datum der Einschleppung des Krankheitserregers im Laufe des Jahres ab. Da ist die Invasion völlig bestimmt durch  $R_0$ . In deterministischen Modellen erweckt dies im Gegensatz zu stochastischen Modellen den Eindruck, dass deterministische Modelle einfach nicht geeignet sind, die Invasion nach dem Datum der Einführung des Pathogens zu diskutieren.

## Anhang

Ausgehend von der Definition (9) von  $G(x)$  und unter der Annahme von (10) zeigen wir (11) durch Induktion. Natürlich verlieren wir im Allgemeinen nicht, wenn wir das annehmen  $a_j = 1$  für alles  $j$ . Für  $n = 2$  Eine einfache Berechnung zeigt das

$$G(x) = \int_0^x e^{-\lambda_1 x_1 - \lambda_2 (x-x_1)} dx_1 = \frac{e^{-\lambda_1 x}}{\lambda_2 - \lambda_1} + \frac{e^{-\lambda_2 x}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Angenommen, (11) gilt für eine bestimmte Ganzzahl  $n$ . Also

$$\begin{aligned} G(x) &= \int_{\sigma_x^{n+1}} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n - \lambda_{n+1} x_{n+1}} d\sigma_x^{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \int_{\sigma_{x-x_{n+1}}^n} e^{-\lambda_1 x_1 - \dots - \lambda_n x_n} d\sigma_{x-x_{n+1}}^n \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \int_0^x \left( \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j (x-x_{n+1})}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \right) e^{-\lambda_{n+1} x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} \int_0^x e^{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) x_{n+1}} dx_{n+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq n+1}}^n \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{k \neq j} (\lambda_k - \lambda_j)} + e^{-\lambda_{n+1} x} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\lambda_j - \lambda_{n+1}) \prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n}} (\lambda_k - \lambda_j)}. \end{aligned}$$

Beachten Sie, dass die zweite Summe der letzten Zeile die Zerlegung des rationalen Bruchs in einfache Elemente ist  $\lambda_{n+1}$

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq n} (\lambda_j - \lambda_{n+1})}.$$

Also

$$G(x) = \sum_{j=1}^{n+1} \frac{e^{-\lambda_j x}}{\prod_{\substack{k \neq j \\ k \leq n+1}} (\lambda_k - \lambda_j)},$$

und Formel (11) gilt für  $n + 1$ .

## Referenzen

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- Anita, S., Iannelli, M., Kim, M. Y., Park E. J., 1998. Optimal harvesting for periodic age-dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648–1666.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality—The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- [chikungunya.net](http://chikungunya.net), [www.chikungunya.net/faq/faq.htm](http://www.chikungunya.net/faq/faq.htm)

- Coale A. J. , 1972. The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation. Princeton University Press.
- Codeço, C. T. , 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. BMC Infect. Dis. 289, 2801–2810.
- Cohen–Tannoudji, C. , Diu, B. , Laloë, F. , 1986. Mécanique quantique, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L. , Kaplan, J. L. , 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. Math. Biosci. 31, 87–104.
- Diekmann, O. , Heesterbeek, J. A. P. , 2000. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation. Wiley, Chichester.
- Dietz, K. , 1976. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations. In : Mathematical Modelling in Medicine, Berger J. , Bü ühler W. , Repges R. , Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G. , Gombert, D. , Paupy, C. , Quatresous, I. , 2006. Mission d'appui bei la lutte contre l'épidémie de chikungunya bei la Réunion. Inspection générale des affaires sociales, Paris.  
[www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya\\_janvier\\_2006/chikungunya.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/chikungunya_janvier_2006/chikungunya.pdf) .
- Grossman, Z. , Gumowski, I. , Dietz, K. , 1977. The incidence of infectious diseases under the influence of seasonal fluctuations – Analytical approach. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (Ed. ), Academic Press, New York, p. 525–546.
- Grossman, Z. , 1980. Oscillatory phenomena in a model of infectious diseases. Theor. Popul. Biol. 18, 204–243.
- Hale, J. K. , 1980. Ordinary Differential Equations. Krieger, New York.
- Heesterbeek, J. A. P. , Roberts, M. G. , 1995a. Threshold quantities for helminth infections. J. Math. Biol. 33, 415–434.
- Heesterbeek, J. A. P. , Roberts, M. G. , 1995b. Threshold quantities for infectious diseases in periodic environments. J. Biol. Syst. 3, 779–787.
- Heesterbeek, J. A. P. , 2002. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. Acta Biotheor. 50, 189–204.
- Hochstadt, H. , 1973. Integral Equations. Wiley, New York.
- Institut de Veille Sanitaire, [www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya](http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya) .
- Jagers, P. , Nerman, O. , 1985. Branching processes in periodically varying environment. Ann. Prob. 13, 254–268.
- Kato, T. , 1984. Perturbation Theory for Linear Operators, 2e édition. Springer, Berlin.
- Krasnoselskij, M. A. , Lifshits, Je. A. , Sobolev, A. V. , 1980. Positive Linear Systems : The Method of Positive Operators. Heldermann, Berlin.
- Kuznetsov, Yu. A. , Piccardi, C. , 1994. Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models. J. Math. Biol. 32, 109–121.
- Ma, J. , Ma, Z. , 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. Math. Biosci. Eng. 3, 161–172.
- Météo France, [www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html](http://www.ac-reunion.fr/pedagogie/cotamarp/temps/temperatures.html)
- Moneim, I. A. , Greenhalgh, D. , 2005. Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate. Math. Biosci. Eng. 2, 591–611.
- Nussbaum, R. D. , 1977. Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : Nonlinear Systems and Applications, V. Lakshmikantham (éd. ), Academic Press, New York, p. 235–257.
- Nussbaum, R. D. , 1978. A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations. SIAM J. Math. Anal. 9, 356–376.
- Pierre, V. , Thiria, J. , Rachou, E. , Sissoko, D. , Lassalle, C. , Renault, P. , 2005. Epidémie de dengue 1 bei la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13.  
[www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs\\_2005/poster\\_13.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf)
- Ross, R. , 1911. The Prevention of Malaria, 2e édition. John Murray, Londres.
- Schaefer, H. H. , 1974. Banach Lattices and Positive Operators. Springer, New York.
- Schwartz, I. B. , Smith, H. L. , 1983. Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model. J. Math. Biol. 18, 233–253.
- Smith, H. L. , 1977. On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics. J. Math. Biol. 4, 69–80.
- Thieme, H. R. , 1984. Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations. J. Integral Equations 7, 253–277.
- Williams, B. G. , Dye, C. , 1997. Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. Math. Biosci. 145, 77–88.