

Аппроксимация R_0 для трансмиссивных заболеваний с периодической популяцией переносчиков

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

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement, Бонди, Франция
nicolas.bacaer@ird.fr

резюме

Основная цель данной статьи - получить приближенную формулу воспроизводимости R_0 трансмиссивная болезнь, если популяция переносчиков имеет небольшие сезонные колебания: $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ с $\varepsilon \ll 1$. Первый член аналогичен случаю постоянной популяции векторов, но с заменой популяции на ее среднее значение. Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8\pi$ всегда имеет тенденцию к снижению воспроизводимости. Эта воспроизводимости является спектральным радиусом интегрального оператора. Мы сравниваем четыре численных метода для расчета R_0 используя в качестве примера модель эпидемии чикунгуньи в Реюньоне в 2005-2006 гг. Приближенные формулы и численные методы могут быть использованы для многих других сезонно-эпидемических моделей.

1. Введение

С марта 2005 года эпидемия чикунгуньи впервые поразила остров Реюньон, французское заморское отделение, расположенное в Индийском океане. После первоначального пика с более чем 400 новых случаев заболевания людей в неделю в мае 2005 года эпидемия замедлилась (Рисунок 1a) из-за австралийской зимы, которая является более прохладной и менее дождливой (Рисунок 1b) и, следовательно, менее благоприятной для распространения *Aedes albopictus*, комара, который передает вирус чикунгуньи людям. Обратите внимание, что Реюньон находится в южном полушарии. *Aedes albopictus* был также ответственен за небольшую эпидемию лихорадки денге, которая продолжалась с апреля по июль 2004 года, то есть до начала южной зимы (Pierre et al., 2005). Это, вероятно, привело к тому, что местные эпидемиологи поверили, что сценарий эпидемии денге будет повторяться при чикунгунье; Для предотвращения эпидемии до конца зимы будет достаточно небольшого борьбы с переносчиками в сочетании с активным поиском случаев заболевания среди людей. Это был не тот случай. После достижения как минимум менее 100 новых случаев в неделю в сентябре 2005 года эпидемия чикунгуньи снова начала расти и достигла удивительного пика 40 000 новых случаев в неделю в феврале 2006 года. К тому времени эпидемия стала предметом научных и политических споров. Почему эпидемиологи не смогли предсказать эпидемию? Почему министерство здравоохранения не начало масштабную кампанию по борьбе с переносчиками болезней достаточно рано? По состоянию на июль 2006 года более 260 000 люди заболели этой болезнью с начала эпидемии, или около трети населения острова. Около 200 свидетельств о смерти назвали чикунгунью одной из причин смерти. Кроме того, эпидемия оказала значительное влияние на экономику острова, в частности на туризм, который является одной из основных отраслей. Благодаря комбинированному эффекту зимнего и векторного контроля число новых случаев в неделю сократилось до тысячи.

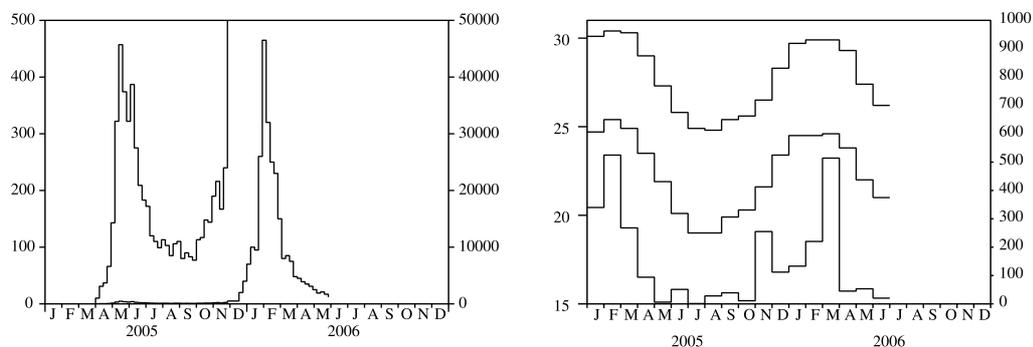


Рисунок 1. (a) Расчетное количество новых случаев в неделю, нанесенных на две разные шкалы. На вертикальной оси слева мы можем ясно видеть эпидемическую кривую за 2005 год. На вертикальной оси справа мы можем видеть, как она развивалась в 2006 году. Данные Института медицинского надзора. b) максимальные и минимальные температуры в градусах Цельсия (верхняя и средняя кривые, левая ось) и количество осадков в миллиметрах в месяц (нижняя кривая, правая ось) в городе Сент-Мари в Реюньоне. Метео Франция данные.

Важный, но трудный вопрос заключается в том, пройдет ли эпидемия снова через зиму и станет ли причиной следующего значительного пика следующим летом. Ученые привыкли думать об этом вопросе упрощенно. Их интересует ключевой параметр, связанный с эпидемией, воспроизводимость R_0 , в общих чертах определяется как среднее число вторичных случаев, вызванных первым случаем в начале эпидемии. Если $R_0 > 1$ эпидемия развивается. Если $R_0 < 1$ эпидемия останавливается. Следуя работе Рональда Росса (1911) по малярии, была получена следующая формула для воспроизводимости в случае трансмиссивных заболеваний:

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

где β частота, с которой векторы кусаются, q и q' вероятности передачи от вектора к человеку и от человека к вектору, p является популяцией векторов, P это человеческое население, $1/\alpha$ средняя продолжительность инфекции у людей и $1/\mu$ это ожидаемая продолжительность жизни взрослых переносчиков (см. (Bailey, 1982; Anderson and May, 1991) и (Heesterbeek, 2002) для исторической перспективы). Эта формула показывает, в частности, что воспроизводимости пропорциональна совокупности векторов. Следовательно, если система эпиднадзора может отслеживать изменения плотности переносчиков до и во время эпидемии, и если численное значение R_0 было известно из предыдущей эпидемии или оценивалось по формуле (1), тогда можно было бы ожидать, что эпидемия прекратится, когда вмешательство против переносчиков разделит их плотность на R_0 . Но поскольку в настоящее время ни одна система мониторинга не контролирует плотность *Aedes albopictus* в Реюньоне, описанный выше метод не может работать. Поэтому кажется просто невозможным разумно ответить на вопрос о том, пройдет ли эпидемия чикунгуньи снова через зиму.

В этой статье мы сосредоточимся на более теоретической части проблемы, а именно на оценке воспроизводимости R_0 . Поразительным аспектом эпидемии чикунгуньи является ее сезонность. Теперь формула (1) предполагает, что население векторов постоянен в течение всего года. Возникает несколько вопросов: как определить воспроизводимости, если мы примем во внимание сезонность, например, если предположить, что популяция векторов является периодической функцией времени? Как рассчитать эту воспроизводимости? Существуют ли особые случаи, когда мы можем получить простую формулу, аналогичную (1)? Эти вопросы явно не относятся к чикунгунье. Они возникают, например, во время появления других

трансмиссивных заболеваний и в более общем плане для проблем динамики населения, подверженных влиянию сезонности: эпидемиология (Altizer et al., 2006), экология, демография, иммунология, популяционная генетика ...

Недавняя работа (Basaër and Guernaoui, 2006) начала отвечать на некоторые из этих вопросов. Он содержит определение воспроизводимости в периодической среде как спектрального радиуса интегрального линейного оператора в пространстве периодических функций. Определение основано на предыдущей работе по динамике численности населения, структурированной по возрасту с периодическими коэффициентами (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers and Nerman, 1985; Anita et al., 1998) и книгой Diekmann and Heesterbeek (2000), который выдвигает на первый план понятия «матрица следующего поколения» и «оператор следующего поколения» для определения воспроизводимости. (Basaër and Guernaoui, 2006) также содержит алгоритм, основанный на дискретизации интегрального оператора. Мы использовали этот алгоритм для оценки воспроизводимости во время эпидемии лейшманиоза в Марокко. Колебания популяции векторов были точно известны из полевых исследований.

Наша статья организована следующим образом. В разделе 2 мы вводим небольшую модификацию определения воспроизводимости, данного (Basaër and Guernaoui, 2006, §5). Мы называем здесь r_0 спектральный радиус "оператора следующего поколения", а $R_0 = r_0^n$ где n количество зараженных отсеков в модели. (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) уже кратко обсудили этот момент в случае «матриц следующего поколения». Мы также показываем для некоторого класса моделей, который мы называем «циклическим», что интегральная задача о собственных значениях в размерности n сводится к одномерной задаче. В большей части статьи нас интересует конкретный случай, когда ядро приведенной проблемы имеет вид $K(x, t) = f(t)G(x)$ где $f(t)$ является периодической функцией. Этот случай уже включает в себя множество моделей трансмиссивных и напрямую передаваемых заболеваний.

В разделе 3 представлены четыре численных метода расчета воспроизводимости в интегральных одномерных задачах на собственные значения. Первый метод уже представлен в (Basaër and Guernaoui, 2006, §4): это простая дискретизация интегрального оператора. Второй метод использует ряд Фурье и вдохновлен (Williams and Dye, 1997), который изучает мальтузианский параметр, а не воспроизводимость. Эти два метода работают для общей функции $G(x)$ и периодическая функция $f(t)$, Третий метод касается только частного случая, когда $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$; он объединяет ряды Фурье с методом возмущений для ε маленький. Это напоминает (Coale, 1972, глава 6), который также интересуется мальтузианским параметром, а не воспроизводимостью. Четвертый метод работает для циклических операторов следующего поколения, связанных с линейными системами обыкновенных дифференциальных уравнений с периодическими коэффициентами. Она использует теорию Флоке как в (Heesterbeek and Roberts, 1995a, 1995b), но по-другому.

В разделе 4 мы рассматриваем трансмиссивные болезни и предполагаем, что популяция переносчиков определяется как

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

Используя сначала простую модель для малярии и результаты раздела 3.3, мы показываем, что с теми же обозначениями, что и в (1), воспроизводимость определяется как

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

где ε это маленький. Эта, по-видимому, новая формула обобщает формулу (1). Первый член аналогичен случаю постоянной совокупности векторов, но с заменой совокупности на ее среднее значение. Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8$ всегда имеет тенденцию к снижению воспроизводимости. Затем мы обратимся к эпидемии чикунгунья, используя немного более сложную модель. Упрощенная форма (2) для векторной популяции не кажется слишком необоснованной, когда мы смотрим на кривые температуры и осадков в Реюньоне (рис. 1b): каждый из них имеет максимум только каждый год около февраля. После оценки параметров этой модели, мы сравниваем четыре численных метода раздела 3 для расчета воспроизводимости. Однако полученное таким образом числовое значение не следует воспринимать слишком серьезно для воспроизводимости эпидемии чикунгунья. Значения параметров точно не известны; Гипотеза (2) является упрощенной. С ' это выражение для проверки различных численных методов. Это вдохновение для развития теории. Это первая попытка моделирования в ожидании полевых исследований колебаний популяции комаров.

В последнем разделе обсуждается применимость метода из раздела 3.3 для получения приближенных формул для воспроизводимости в контексте других математических моделей инфекционных заболеваний с периодическими коэффициентами, в частности для модели SIR с периодической скоростью контакта и фиксированный инфекционный период, а также для модели SEIR с периодической частотой контактов и периодами задержки и инфекционности, распределенными по экспоненте. Предварительные указания также представлены на значимости воспроизводимости в стохастических моделях эпидемии с сезонностью.

2. Определение R_0

для $t \in \mathbb{R}$ и $x \geq 0$ мы предполагаем, что $K(t, x)$ является матрицей размера n с положительными или нулевыми коэффициентами. Мы предполагаем, что $K(t + \theta, x) = K(t, x)$ если $x \geq 0$,

Идея, лежащая в основе функции $K(t, x)$ это модель эпидемии с n «зараженные» отсеки (I_1, I_2, \dots, I_n) , который может быть заразным или скрытым. Коэффициент $K_{i,j}(t, x)$ в линии i и колонна j представляет ожидаемое количество людей в купе I_i что человек в купе I_j заражает в начале эпидемии за единицу времени в момент времени t , если она находится в отсеке I_j от единицы времени Это касается случая, когда люди в купе I_j заразить людей, которые попадают в купе I_i , но и тот случай, когда люди в купе I_j просто поменяйте купе в итоге I_i , Предположение о периодичности $K(t, x)$ представляет периодическую среду.

Рассмотрим линейный интегральный оператор \mathcal{K} определяется

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

на функциональном пространстве θ -периодический со значениями в \mathbb{R}^n , Чтобы быть более точным, отметим, что с гипотезами периодичности на $K(t, x)$ и $v(t)$, уравнение (4) можно записать

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

где

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

Мы предполагаем, что \hat{K} принадлежит космосу $L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$, Простое продолжение теоремы 7 (Хохштадт, 1973, стр. 51) показывает, что \mathcal{K} является компактным линейным оператором $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ сам по себе. Как и в (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 77), мы можем назвать \mathcal{K} «Линейный оператор следующего поколения», и $K(t, x)$ ассоциированное ядро. если r_0 спектральный радиус \mathcal{K} определяем воспроизводимость R_0 по формуле $R_0 = r_0^n$, См. (Heesterbeek and Roberts, 1995b, §2.1) для обсуждения того, почему иногда удобнее брать $R_0 = r_0^n$ что $R_0 = r_0$. См. Также (Basaër and Guernaoui,

2006, §5) для обсуждения того, почему это определение R_0 обобщает обычное определение без сезонности, основанное на «матрице следующего поколения» (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74).

Линейный оператор \mathcal{K} положителен. если $r_0 > 0$ Теорема Крейна и Рутмана (см. Теорему 9.2 в (Красносельский и др., 1980, стр. 87)) показывает, что r_0 собственное значение \mathcal{K} и что есть положительная собственная функция $v(t) \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ связано с r_0 , Расширяя $v(t)$ периодически в \mathbb{R} мы можем написать

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

Мы находим в (Красносельский и др., 1980) и (Шефер, 1974, с. 377) условия, которые обеспечивают $r_0 > 0$,

В оставшейся части этой статьи мы рассмотрим «циклические» модели, которые имеют следующую особую форму (рисунок 2): все элементы $K_{i,j}(t, x)$ ядра равны нулю, кроме $K_{1,n}(t, x)$ и $K_{j+1,j}(t, x)$ для $1 \leq j \leq n - 1$,

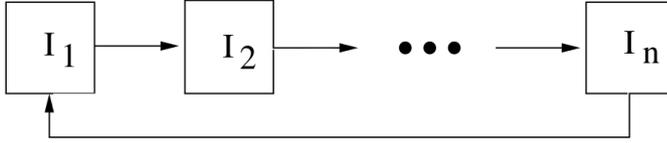


Рисунок 2. Зараженные отсеки в «циклической» модели.

Это включает, в частности, общий одномерный случай $n = 1$ с произвольным ядром $K(t, x)$, если $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$ записана интегральная задача на собственное значение (5)

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

Мы последовательно заменяем уравнение на $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$ в первом уравнении. потому что $R_0 = r_0^n$ мы видим, что

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

Следует отметить важное свойство: если ненулевой элемент $K_{i,j}(t, x)$ умножается на определенную константу, то R_0 также умножается на ту же самую константу. Смена переменной ($x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$) приводит к

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

где $\tilde{K}(t, x)$ является интегралом гиперповерхности

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

и $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$, Таким образом, мы уменьшили интегральную проблему собственное значение (5) для одномерной задачи (6).

В остальной части статьи, за исключением раздела 3.4, мы рассмотрим частный случай, когда

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

Уравнение (6) становится

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

где

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

Обратите внимание, что если $n = 1$ ядро сводится к $K(t, x) = f(t) g_1(x)$ так что $G(x) = g_1(x)$, Также обратите внимание, что если

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

мы можем показать (см. приложение), начиная с (9), что

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

Эта формула остается в силе для $n = 1$ с обычным соглашением, что произведение на пустом множестве равно 1.

3. Численные методы расчета R_0

3.1 Дискретность интегральной задачи на собственные значения

Этот метод заключается в дискретизации интегральной задачи на собственные значения (8). Он представлен в (Bacer and Guernaoui, 2006, §4); поэтому это только кратко напомнил. Мы берем очень большое целое число N и $t_k = (k - 1)\theta/N$ где $k = 1, 2, \dots, N$, Мы определяем

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

Мы называем \mathcal{R}_0 спектральный радиус матрицы задачи на собственные значения

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

где \mathcal{V}_i это собственный вектор. то $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ если $N \rightarrow +\infty$, Численный расчет \mathcal{R}_0 это можно сделать с помощью Scilab (www.scilab.org), свободного программного обеспечения, похожего на Matlab. Обратите внимание, что если $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ для всего $1 \leq j \leq n$ из (11) следует, что

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

3.2. Ряды Фурье: общий периодический случай

если $\omega = 2\pi/\theta$ рассмотрим разложение Фурье периодической функции $f(t)$:

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

где \mathbb{Z} это набор целых чисел (положительных или отрицательных) и $i^2 = -1$, f_j являются комплексными числами с $f_{-j} = f_j^*$ (* обозначает комплексное сопряженное число). Мы ищем решение (8), которое является действительной (и даже положительной) функцией вида

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

c_j также комплексные числа с $c_{-j} = c_j^*$. Заменим (15) и (16) в (8):

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

где

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

Из (9) следует, что

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

если $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ для $1 \leq j \leq n$ тогда

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

для $j \in \mathbb{Z}$, Уравнение (17) можно записать

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

Это равенство верно тогда и только тогда, когда

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

для $j \in \mathbb{Z}$, Это проблема собственного значения для бесконечной матрицы. Обратите внимание, что $f_k \rightarrow 0$ и $G_k \rightarrow 0$ если $k \rightarrow \pm\infty$, Так что, если мы позволим N расти и если \mathcal{R}_0 спектральный радиус усеченной квадратной матрицы $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$ тогда $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ если $N \rightarrow +\infty$,

3.3 Ряд Фурье: синусоидальный случай

Мы предполагаем, что

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

где $0 \leq \varepsilon \leq 1$ и $0 \leq \phi < 2\pi$, Это называется «синусоидальной» функцией. Для задачи на собственные значения (8) временная задержка $f(t)$ не меняйся R_0 , Действительно, если \mathcal{R}_0 спектральный радиус, связанный с $f(t)$ со своей собственной функцией $v_1(t)$ тогда R_0 все еще спектральный радиус, связанный с $\hat{f}(t) = f(t - h)$ со своей собственной функцией $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$, Для расчета R_0 поэтому мы можем предположить, что $\phi = 0$ так

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

Очевидно, у нас есть $f_0 = 1$, $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ и $f_k = 0$ для $|k| > 1$, Система (21) становится

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

для $j \in \mathbb{Z}$, потому что $G(x)$ с реальными ценностями, мы имеем $G_{-j} = G_j^*$, Следовательно, следует, что уравнение (23) с c_{-j} в правой части находится просто сопряженный комплекс уравнения (23) с c_j в правой части. Поэтому мы можем забыть уравнение (23) для $j < 0$, Помни что $c_{-1} = c_1^*$ и $G_{-1} = G_1^*$, Задача на собственные значения (23) с $j \in \mathbb{Z}$ сводится к

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

Правильная функция $v_1(t)$ можно нормализовать так, чтобы $c_0 = 1$, Это возможно, потому что $v_1(t)$ строго положительно, так что $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$, Посмотрим на решение системы (24) вида

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

который, как ожидается, будет действительным по крайней мере для ε маленький. $c_{0,0} = 1$ обратите внимание, что $c_{0,0} = 1$ и $c_{0,k} = 0$ для всего $k \geq 1$, Вставляем (25) в первое уравнение (24) и разделяем степени ε^k , Мы получаем $G_0 = \rho_0$ и

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

для $k \geq 1$, Аналогично, вставляя (25) во второе уравнение (24), получим $G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}$ для $j \geq 1$ и

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

для $j \geq 1$ и $k \geq 1$, для $j \geq 1$ следует, что $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$, поэтому $c_{j,0} = 0$ потому что $G(x)$ является положительным, а не тождественно нулевым, так что $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-i\omega x}) G(x) dx \neq 0$, потому что

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

Из (26) и (27) видно, что коэффициенты ρ_k и $c_{j,k}$ для $j \geq 1$ и $k \geq 1$ Рекурсивно рассчитываются:

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

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

где $\Re(z)$ обозначает действительную часть комплексного числа z , Более конкретно, если коэффициенты ρ_l и $c_{j,l}$ рассчитаны на $l \leq k-1$ и $j \geq 1$, тогда формулы дают выражение для ρ_k и $c_{j,k}$ для $j \geq 1$, Этот алгоритм может начать, потому что ρ_0 и коэффициенты $c_{j,0}$ известны. Используя (28) - (29), мы легко видим, что $c_{j,k} = 0$ для $j > k$, что $\rho_k = 0$ для любого нечетного целого числа k и что $c_{j,k} = 0$ если $j \geq 1$ странное время $k \geq 1$ это даже.

На практике давайте исправим целое число $\kappa > 1$ и рассмотрим вектор $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$ и прямоугольная матрица $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$, Давай исправим $\rho_0 = G_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{j,k} = 0$ для $j > k$ в матрице, и $c_{0,k} = 0$ для $1 \leq k \leq \kappa$, Алгоритм работает так:

для $k=1$ до κ ,
 вычисление ρ_k используя (28)
 для $j=1$ до k ,
 вычисление $c_{j,k}$ используя (29)
 конец;
 конец.

Таким образом, мы можем легко увидеть, что

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

Наконец мы находим

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

для ε маленький; это самая низкая поправка к воспроизводимости, когда учитываются сезонные изменения малой амплитуды. Давайте сделаем несколько дополнительных комментариев:

- Отметим, что

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

Итак, измени ε в $-\varepsilon$ соответствует разнице во времени $f(t)$, Таким образом, в соответствии с замечанием, сделанным в начале раздела 3.3, R_0 должен остаться без изменений. Это объясняет, почему нечетные коэффициенты ρ_{2k+1} ($k \geq 0$) в серийной разработке R_0 равны нулю

- Синусоидальная функция (22) не такая особенная, как может показаться на первый взгляд. Действительно, для любой положительной функции θ -périodique $f(t)$ например, со средним значением, равным 1, первые члены развития Фурье $1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t)$, который может принимать форму $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ с $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$ и $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$,
- Кажется, трудно определить радиусы сходимости целых рядов (25). Общие теоремы об аналитических возмущениях линейных операторов (Като, 1984) показывают, что эти радиусы сходимости строго положительны, поскольку ρ_0 простое собственное значение, изолированное от «оператора следующего поколения». (Като, 1984) также разработал нетривиальные методы получения нижних оценок для этих радиусов: необходима дополнительная работа, чтобы попытаться применить их в данном случае. На практике алгоритм в этом разделе дает легко ρ_k скажем так $k \leq 20$ или $k \leq 50$, Если проверка результатов предполагает, что ρ_k стремится к 0, когда $k \rightarrow +\infty$ есть хороший шанс того, что радиус сходимости ряда дает R_0 больше или равно 1.
- Формальный метод возмущений, используемый в этом разделе, можно рассматривать с точки зрения общей математической теории, разработанной (Като, 1984). Рассмотрим, например, левую часть (8) $cf(t)$ определяется как (22) как линейный оператор \mathcal{L}_ε на гильбертовом пространстве вещественных функций θ -периодика квадрата, интегрируемого с обычным скалярным произведением $\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt$, Рассмотрим невозмущенную проблему собственных значений $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$ есть

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

Давайте посмотрим на решение формы $\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}$, Мы находим, что $(\lambda - G_k) a_k = 0$ для всего k , Таким образом, собственные значения определяются $\lambda_k = G_k$ для $k \in \mathbb{Z}$ и чистое пространство, связанное с λ_k генерируется $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$, ψ_k сформировать базу. Рассмотрим двойную основу $\hat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/\theta$ ($n \in \mathbb{Z}$), такие как $\langle \psi_j, \hat{\psi}_k \rangle = 1$ для $j = k$ и 0 для $j \neq k$, Линейный оператор \mathcal{L}_ε в форме $\mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}'$ где

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

Мы заинтересованы в нарушении $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$ собственное значение $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$, чья собственная собственная функция $\psi_0 = 1$ положительно. Использование формул (Kato, 1984, p. 81) в конечной размерности (эти формулы остаются в силе в бесконечной размерности и хорошо известны в квантовой механике (Cohen-Tannoudji et al., 1986, глава XI), когда операторы автоприсоединения), получаем

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

и

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

который идентичен (30). Выражения для поправок более высокого порядка являются более сложными: специальный метод и алгоритм, который мы использовали для вычисления ρ_k кажется более практичным.

3.4 Применение теории Флоке

В этом разделе мы рассмотрим линейную систему обыкновенных дифференциальных уравнений

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

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

где все функции $\alpha_j(t)$ и $\beta_j(t)$ находятся θ -Periodicals. Эта система может исходить от линеаризации вблизи безболезненного равновесия нелинейной эпидемической модели. Ядро связанного с ним оператора следующего поколения определяется

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

и $K_{i,j}(t, x) = 0$ для всех остальных показателей. Поэтому это «циклическая» модель в значении раздела 2. Замечание в этом разделе показывает, что если, например, $\beta_n(t)$ умножается на определенную константу, затем воспроизводимость умножается на эту же константу.

Теория Флоке, примененная к системе (32) - (33), показывает, что нулевое равновесие неустойчиво тогда и только тогда, когда спектральный радиус «матрицы следующего года», также называемой матрицей монодромии, больше 1. Поэтому Воспроизводимость также является единственным положительным вещественным числом, для которого $\rho(X(\theta)) = 1$ где ρ спектральный радиус матрицы и

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

с начальным условием $X(0) = 1_n$ (единичная матрица размера n). таким образом R_0 рассчитывается путем объединения метода дихотомии с программным обеспечением для численного решения обыкновенных дифференциальных уравнений, таких как Scilab.

4. Трансмиссивные заболевания

4.1 Малярия

В этом разделе мы рассмотрим очень простую модель малярии, а именно вариацию одной из первых моделей, предложенных Рональдом Россом (1911), с совокупностью периодических векторов. Давайте введем следующие обозначения: $S(t)$ это здоровая человеческая популяция, $I(t)$ зараженная человеческая популяция, $P = S(t) + I(t)$ общая численность населения. Точно так же, $s(t)$ популяция здорового вектора, $i(t)$ зараженная векторная популяция и $p(t) = s(t) + i(t)$ общая численность населения. Кроме того, учитываются следующие параметры: α скорость исцеления людей; β частота, с которой векторы кусаются; q (или q') - вероятность передачи от вектора человеку (или от человека к вектору); $\lambda(t)$ это число новых взрослых векторов, которые появляются в единицу времени, что является функцией θ -régiodique; μ это вектор смертности. Модель выглядит следующим образом:

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

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

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

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

Добавляя (34) и (35), мы видим, что $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$, Мы предполагаем, что $p(t)$ дается

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

в качестве μ известно, это определяет $\lambda(t)$, Линеаризуя систему (34) - (37) вблизи равновесия без болезни, получим

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

Ядро связанного оператора следующего поколения

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

Он является "циклическим" определенной формы (7) с функциями $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 2$) вида (10) и $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$, Формула (20) дает

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

для $j \in \mathbb{Z}$, Наконец (31) имеет вид

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

Это самая низкая поправка к формуле (1). Обратите внимание, что у нас есть неравенство

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

Верхний предел достигается, когда $\alpha \simeq \mu \gg \omega$, Итак, мы приходим к следующему выводу:

Первый член в формуле для R_0 такой же как для населения p векторная константа, но с p заменен на средний вектор населения p_0 , Максимальная относительная коррекция из-за второго слагаемого $\varepsilon^2/8$ и всегда имеет тенденцию к снижению R_0 , Таким образом, трансмиссивным болезням немного сложнее проникнуть в популяцию с колебаниями.

Напомним также два фундаментальных свойства R_0 в контексте трансмиссивных болезней: эпидемия может развиваться тогда и только тогда, когда $R_0 > 1$; эпидемии можно избежать, если население $p(t)$ векторов равномерно делится на R_0 в течение всего года.

4.2 Эпидемия чикунгуньи в Реюньоне

Чикунгунья - это вирусное заболевание, которое, по-видимому, приводит к длительному иммунитету. Если мы также хотим принять во внимание инкубационный период у людей и переносчиков, следующая модель кажется подходящей:

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

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

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

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

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

где $e(t)$ (соответственно $E(t)$) - популяция инфицированных, но неинфекционных (соответственно, человеческих) переносчиков, $1/\gamma$ (соответственно $1/\delta$) - средний инкубационный период в векторах (человек соответственно) и $R(t)$ человеческая иммунная популяция. Обратите внимание, что вероятности передачи в отсеках e и E недействительны и те, в отсеках i и I равен 1. Общая численность населения $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ постоянна, в то время как общая численность населения $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ это решение $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$,

Эта модель используется для оценки воспроизводимости эпидемии чикунгунья в 2005 и 2006 годах в Реюньоне. Поскольку флуктуации заселенности вектора неизвестны, мы принимаем простой вид $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ что не является слишком необоснованным, когда мы наблюдаем кривые температуры и осадков в Реюньоне (рис. 1b), где два имеют один годовой максимум около февраля и минимум около июля. Итак, период $\theta = \frac{2\pi}{\omega}$ один год, и мы можем взять $\phi = \frac{2\pi}{12}$, Функция $s(t)$ могут быть исключены из системы (42) - (45), так как $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$, Другие значения параметров, использованных для моделирования, приведены в таблице 1. Обратите внимание, например, что (chikungunya.net, # 83) относится к вопросу 83 в списке часто задаваемых вопросов на сайте chikungunya.net, сайте место эпидемиологов, посвященное эпидемии чикунгунья в Реюньоне.

Подсчитано, что инкубация у человека длится от 3 до 7 дней (Duhamel et al., 2006, p. 6) или от 4 до 7 дней (chikungunya.net, # 101). Но согласно (# 156), люди могут заразиться за 2 или 3 дня до появления симптомов. Поэтому мы выбрали 4 дня для инкубационного периода. По оценкам, инфекционный период после появления симптомов у человека составляет приблизительно 5 дней (Duhamel et al., 2006, p. 7) или от 5 до 7 дней (# 49,52). Учитывая предыдущее замечание, мы берем значение 7 дней за весь инфекционный период.

Подсчитано, что инкубационный период в векторах составляет от 9 до 14 дней (chikungunya.net, # 83), от 4 до 5 дней (# 253) или от одной до двух недель (# 395). Мы выбрали 7 дней. После заражения оказывается, что векторы остаются инфицированными до самой смерти (# 83). Предполагается, что продолжительность жизни взрослого вектора составляет от 4 до 10 недель (№ 83) или «несколько» недель (№ 404). Мы выбрали месяц. Вектор может кусать 5 или 6 раз в течение своей жизни (# 404): мы выбрали в среднем один укус каждые 4 дня. Неизвестно, может ли зараженный вектор передавать вирус в яйца (# 83/385/442): наша модель не учитывает эту возможность.

Инфекция у людей приводит к состоянию иммунитета (# 10/385), которое, вероятно, длится, по крайней мере, несколько лет, так как никто, кажется, дважды не страдал от чикунгуньи во время эпидемии в Реюньоне. Бессимптомные случаи составляют от 10 до 15% случаев согласно (# 385), но, по-видимому, не включены в оценку числа случаев на рисунке 1; это не учитывается в модели.

Таблица 1. Значения параметров, используемых для моделирования

параметр	символ	значение
инкубационный период в векторах	$1/\gamma$	7 дней
вектор жизни	$1/\mu$	1 месяц
инкубационный период у людей	$1/\delta$	4 дня
инфекционный период у людей	$1/\alpha$	7 дней
период между двумя укусами	$1/\beta$	4 дня
население Реюньона	P	785 000
сдвиг сезонности	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

Первый случай чикунгуни в Реюньоне был обнаружен 22 февраля 2005 года. Вероятно, он был завезен с Коморских Островов, где уже было заражено несколько тысяч человек. Принимая во внимание инкубационный период и длительность заражения, для моделирования предполагается, что человек в отсеке E входит в популяцию Реюньона в начале пятой недели 2005 года. Мы продолжаем моделирование модели до начала февраля 2006 года, то есть до внедрения крупномасштабного векторного управления после высокого пика; этот элемент управления не включен в модель. Предполагается, что малый векторный контроль до этой даты незначителен в модели.

Параметры p_0 и ε для векторного населения неизвестны и должны быть оценены с использованием эпидемической кривой (рис. 1). Давайте определим $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ и $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$, Используя элементарный метод методом проб и ошибок, мы находим правильное соответствие эпидемической кривой, учитывая простоту модели, с максимальным числом укусов, получаемых человеком в неделю, равным $\beta p_{\max}/P = 1,2$ и минимальное количество укусов на человека в неделю, равное 6% этого максимума, т.е. $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (рисунок 3). Мы получаем от этого $p_{\max}, p_{\min}, p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$ и $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$, численно $\varepsilon \simeq 0,887$, Мы можем легко проверить, что $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ остаются положительными, потому что $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$,

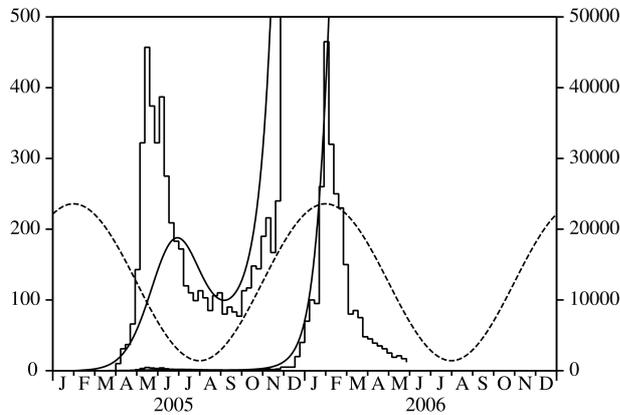


Рисунок 3. Оценка параметров p_0 и ε путем подгонки гладкой кривой, полученной моделью, к эпидемической кривой до крупномасштабного векторного контроля в феврале 2006 года. Пунктирная кривая показывает предполагаемое изменение популяции вектора (без масштаба).

Теперь, когда все параметры этой модели фиксированы, мы переходим к оценке воспроизводимости. Линеаризуя уравнения (43) и (44) вблизи равновесия без болезни, мы получаем

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

Ядро связанного оператора следующего поколения

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

Это "циклический" и особой формы (7) с $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ в то время как функции $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) имеют вид (10). таким образом $G(x)$ определяется выражением (11), $\tilde{G}(x)$ по (14) и G_k по (20).

При численных значениях параметров, как указано выше, получаем $R_0 \simeq 3,4$ используя любой из четырех методов в разделе 3. Программа может быть загружена с

www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer/chikungunya.sci.

В таблицах ниже показана сходимость первых трех методов. Первый метод (раздел 3.1), кажется, сходится медленнее, чем другие. Это, вероятно, потому что он заменяет функцию $f(t)$ по лестничной функции $(f(t_k))_{1 \leq k \leq N}$, что не является хорошим приближением для конкретного случая, когда $f(t)$ является синусоидальным. Второй метод (раздел 3.2) использует коэффициенты Фурье f_k из $f(t)$ которые в нашем конкретном случае просто $f_0 = 1, f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ и $f_k = 0$ для $|k| > 1$. Из-за этого сходимость метода очень быстрая. Эти два метода требуют расчета спектрального радиуса определенной матрицы. Напротив, третий метод (раздел 3.3) требует только элементарных операций и может быть практически выполнен с помощью простого калькулятора. Помни что κ это число терминов, которые мы сохраняем в выражении R_0 в серии полномочий ε . Можно заметить, что приближение, определяемое формулой (1), с p заменить на среднее p_0 популяции вектора, соответствует $\kappa = 0$ в таблице. Разница с «точным» значением R_0 из 14%, Если мы включим термин заказ ε^2 как и в формуле (31), разница уменьшается до 2% даже если ε очень маленький. Сходимость четвертого метода (раздел 3.4) определяется дискретизацией дифференциального уравнения. Это решатель дифференциальных уравнений, как правило, контролирует это. С Scilab вы можете легко найти правильное значение $R_0 \simeq 3,389$ после ряда итераций дихотомии.

Сходимость первого метода:

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

Сходимость второго метода:

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

Сходимость третьего метода:

κ	0	2	4	10	12
R_0	3,868	3,461	3,409	3,390	3,389

Повторим: численное значение, полученное для R_0 К эпидемии чикунгуни не следует относиться слишком серьезно, так как значения параметров неточны и учитывая простоту гипотезы (2). Мы можем рассматривать это как упражнение для проверки различных численных методов, как источник вдохновения для развития теории или как первую попытку моделирования в ожидании полевых исследований, касающихся колебаний населения *Aedes albopictus*.

5. Заключительные замечания

5.1 Другие приложения

Эпидемические модели с $n = 1$

Рассмотрим модель эпидемии с зараженным компартментом и ядром формы

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

то $G(x) = g(x)$ как уже отмечалось в разделе 2 и R_0 можно подойти по формуле (31). Ядро (46) появляется, например, в эпидемических моделях SIS / SIR / SIRS с синусоидальной скоростью контакта.

Если инфекционный период распределен экспоненциально, как в (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov and Piccardi, 1994), то $G(x) = a e^{-bx}$ и мы можем легко проверить, что $G_0 = a/b$ и что коэффициент ε^2 в (31) отменяется, так что $R_0 \simeq a/b$. С таким же определением R_0 что в настоящей статье (Vasaer and Guernaoui, 2006, §5) показана точная формула $R_0 = a/b$ в этом случае. Конечно, этот «результат» уже давно замечен, так как ядро (46) появляется в связи с уравнением

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

что мы можем решить явно, и для которого мы легко показать, что состояние нулевого равновесия является неустойчивым тогда и только тогда, когда $a/b > 1$. По аналогии с тривиальным случаем, когда $\varepsilon = 0$, несколько авторов поставили $R_0 = a/b$ как определение, заметили, что R_0 было среднее время функции $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$ и считал, что это свойство усреднения остается в силе для более сложных моделей; это не тот случай.

Если инфекционный период является постоянным τ фиксированный как в (Кук и Каплан, 1976; Смит, 1977; Нуссбаум, 1977; Нуссбаум, 1978; Гроссман, 1980), затем $G(x) = a$ для $x < \tau$ и $G(x) = 0$ для $x > \tau$, то $G_0 = a\tau$, $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$ и (31) дает

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

Эта формула показывает, что, в отличие от модели малярии в Разделе 4.1, сезонность может увеличиваться или уменьшаться R_0 согласно числовому значению $\omega\tau$. Обратите внимание, что для исключительного случая, когда $\omega = 2\pi$ и $a = 1$ Рассмотренный (Кук и Каплан, 1976; Смит, 1977; Нуссбаум, 1977; Нуссбаум, 1978), формула (47) говорит, что $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$ когда $\tau = 1$. Мы ожидаем, чтобы иметь точную формулу $R_0 = 1$ для всего ε когда $\tau = 1$ с тех пор (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) показали, что периодические решения для полной нелинейной эпидемической модели существуют тогда и только тогда, когда $\tau > 1$,

Эпидемические модели с $n = 2$

Рассмотрим модель эпидемии с двумя зараженными компартментами, которая, будучи однажды линеаризованной почти без равновесия без болезней, принимает форму

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

Отметим, что система (38) имела такой вид. Ядро связанного оператора следующего поколения

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

Формула (31) дает

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

Примером этого типа является модель малярии (Anderson and May, 1991, p. 404). Числовые значения, используемые в этой ссылке: $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ в год, $a_2 = 20 \times 25$ в год, $b_1 = 50$ в год и $b_2 = 4$ в год. Четыре численных метода раздела 3, а также приближенная формула (49) дают $R_0 \simeq 49,4$. Обратите внимание, что самый низкий срок заказа $\rho_0 = 50$,

Другим примером является модель эпидемии SEIR или SEIRS с синусоидальной частотой контактов, рассмотренная, например, в (Schwartz and Smith, 1983; Aron and Schwartz, 1984; Kuznetsov and Piccardi, 1994), (Altizer et al., 2006, Box 1) и (Ma и Ma, 2006, §4). Численные значения, используемые (Ma и Ma, 2006, §4): $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$ и $b_2 = 0,99$ (единицы не указаны). Численное моделирование показало, что в этом случае эпидемия не может быть установлена. Но с $\varepsilon = 0$ Авторы отметили, что $R_0 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. Был сделан вывод, что усреднение частоты контактов не является правильным способом определения эпидемического порога. Действительно, четыре численных метода раздела 3 дают $R_0 \simeq 0,973 < 1$ для $\varepsilon = 0,8$. Примерная формула (49) дает $R_0 \simeq 0,974$,

Другим примером является модель для холеры с синусоидальной скоростью контакта с водой или синусоидальной скоростью загрязнения с водой (Codeço, 2001). В этой ссылке также рассматривается случай, когда коэффициент b_2 Представление скорости исчезновения холерных вибрионов в воде является синусоидальной функцией времени. Эта статья не дает приближительную формулу воспроизводимости в последнем случае, но R_0 все еще можно рассчитать численно, используя, например, метод в разделе 3.4.

Мы также упоминаем «гипотезу» (Moneim and Greenhalgh, 2005), которая предполагает, что воспроизводимость (с порогом 1) для модели SEIRS с вакцинацией и периодической частотой контактов рассчитывается по простой формуле после принятия среднее значение коэффициентов линеаризованной системы за период. Эта ссылка не дает числового примера. Но если мы предположим, что частота контактов постоянна, а уровень вакцинации таков, что восприимчивая популяция в ситуации без болезней синусоидальна, то $K(t, x)$ точно в форме (48) и R_0 дается формулой (49). Если усреднение было правильным, результат не должен зависеть от ε . Таким образом, «предположение» кажется неправильным.

5.3 Стохастический случай

Было бы полезно, чтобы эпидемия чикунгуния в Реюньоне имела оценку вероятности того, что эпидемия вымернет из-за зимы, учитывая размер зараженной человеческой популяции в начале зимы. Чтобы ответить на этот вопрос, нам, очевидно, нужна стохастическая модель. Но стохастические модели трансмиссивных болезней с сезонностью трудно анализировать. В этом разделе мы показываем связь между вероятностью вымирания во времени t и воспроизводимость R_0 используя очень простую модель эпидемии с сезонностью.

Рассмотрим процесс рождения и смерти с коэффициентами $a(t)$ и $b(t)$ кто θ -Periodicals:

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

и $dW_0/dt = b(t)W_1(t)$, здесь $W_k(t)$ вероятность заражения k человек в момент времени t . если Z инфицированные люди ($Z \geq 1$) вводятся или присутствуют в момент времени T , затем $W_Z(T) = 1$ и $W_k(T) = 0$ для $k \neq Z$, Вероятность $W_0(t)$ вымирание в момент времени t вычисляется путем решения уравнения в частных производных первого порядка, проверяемого производящей функцией $g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t)x^k$, Результат, данный (Bartlett, 1960), остается действительным, даже если $a(t)$ и $b(t)$ не являются периодическими:

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

Обратите внимание, что ожидание $I(t)$ количество людей, зараженных в то время t дается

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

Как можно догадаться с помощью этого дифференциального уравнения и как показано (Bacsaï and Guernaoui, 2006, §5) для функций $a(t)$ и $b(t)$ периодические, воспроизводимость R_0 определено в разделе 2 дается

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

Обратите внимание, что если $R_0 < 1$ тогда $W_0(t) \rightarrow 1$ когда $t \rightarrow +\infty$: эпидемия заканчивается. если $R_0 > 1$ тогда

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

и есть определенная вероятность того, что эпидемия сохранится.

Так что воспроизводимость R_0 также служит пороговым значением между, с одной стороны, ситуацией, когда эпидемия вымирает с вероятностью, равной 1, независимо от начального времени появления первого зараженного случая, и, с другой стороны, ситуацией, когда эпидемия 'гадится с вероятностью строго между 0 и 1 и зависит от начального времени. Мы можем надеяться получить аналогичное пороговое явление для моделей случайных векторных болезней с сезонностью. Но требуется больше работы, чтобы проверить этот момент.

Обратите внимание, что этот раздел избегает введения зависящей от времени воспроизводимости ". $R_0(t)$ «Определен, например, в случае трансмиссивных заболеваний по формуле (1) с p заменено на $p(t)$, Это выражение, по-видимому, является хорошим кандидатом для обсуждения вторжения в зависимости от времени введения возбудителя. Но пример (Hale, 1980, p. 121), упомянутый в (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 149), уже предполагает, что вполне может произойти следующий случай: $R_0(t) < 1$ для всего t но безболезненный баланс нестабилен, то есть $R_0 > 1$ с R_0 определяется как в настоящей статье. Кроме того, R_0 обычно не среднее время $R_0(t)$ «(За некоторыми исключениями, такими как случай, когда $K(t, x) = a(t)e^{-bx}$ изучено в разделе 5.1.1). С биологической точки зрения способность проникновения патогена в сезонно изменяющуюся среду, очевидно, зависит от даты введения патогена в течение года. Поскольку вторжение полностью определяется R_0 в детерминированных моделях, в отличие от стохастических моделей, создается впечатление, что детерминированные модели просто не подходят для обсуждения вторжения в соответствии с датой введения возбудителя.

приложение

Начиная с определения (9) $G(x)$ и предполагая (10), покажем (11) по индукции. Конечно, мы обычно не проигрываем, полагая, что $a_j = 1$ для всего j , для $n = 2$ простой расчет показывает, что

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

Предположим, что (11) верно для некоторого целого числа n , то

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

Обратите внимание, что вторая сумма последней строки - это разложение на простые элементы рациональной дроби в λ_{n+1}

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

поэтому

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

и формула (11) верна для $n + 1$,

ССЫЛКИ

- 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, 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., Laloe, F., 1986. *Мизданиесание quantique, 3e издание*. 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., Bühler W., Repges R., Tautu P. (Eds). Springer, Berlin, p. 1–15.
- Duhamel, G., Gombert, D., Paupy, C., Quatresous, I., 2006. Mission d'appui в la lutte contre l'изданиеридизданиеме de chikungunya в la Ризданиеunion. Inspection гизданиеридизданиеме des affaires sociales, Paris. 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.
- 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 издание*. 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.
- Мизданиетизданиео France, 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 (издание), 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 в la Réunion en 2004. Journées de veille sanitaire 2005, Poster no. 13. 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.