

Über die endgültige Größe von Epidemien mit Saisonalität

B. Math. Biol. 71 (2009) 1954–1966
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01299608>

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
32 avenue Henri Varagnat, 93413 Bondy, Frankreich
nicolas.bacaer@ird.fr

M. Gabriela M. Gomes

Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal
Zentrum für Mathematik und grundlegende Anwendungen, Universität Lissabon, Portugal

Zusammenfassung

Wir untersuchen zunächst ein SIR-System von Differentialgleichungen mit periodischen Koeffizienten, das eine Epidemie in einer saisonalen Umgebung beschreibt. Im Gegensatz zu einer konstanten Umgebung ist die endgültige Größe der Epidemie möglicherweise keine zunehmende Funktion der Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 . Darüber hinaus können große Epidemien auftreten, auch wenn $\mathcal{R}_0 < 1$. Aber wie in einer konstanten Umgebung konvergiert die endgültige Größe der Epidemie gegen 0, wenn $\mathcal{R}_0 < 1$ und wenn der anfängliche Anteil infizierter Menschen gegen 0 konvergiert. Die endgültige Größe der Epidemie ist größer als der Anteil $1 - 1/\mathcal{R}_0$ der anfänglichen nicht immunen Population, wenn $\mathcal{R}_0 > 1$. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reproduzierbarkeit die klassische Schwellenwerteigenschaft beibehält, aber viele andere Eigenschaften in einer saisonalen Umgebung nicht mehr zutreffen. Diese theoretischen Ergebnisse sollten bei der Analyse von Daten für neu auftretende durch Vektoren übertragene (West-Nil-Virus, Dengue-Fieber, Chikungunya) oder durch die Luft übertragene (SARS, pandemische Influenza) Krankheiten berücksichtigt werden. Alle diese Krankheiten werden durch die Saisonalität beeinflusst.

1. Einleitung

Betrachten Sie das folgende SIR-System, das eine Epidemie beschreibt:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t) S I, \quad \frac{dI}{dt} = \beta(t) S I - \gamma(t) I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t) I. \quad (1)$$

Kontaktrate $\beta(t)$ und die Heilungsrate $\gamma(t)$ sind kontinuierlich, positiv und τ -periodisch. Hier

- $S(t)$ ist der gesunde Teil der Bevölkerung
- $I(t)$ ist die Fraktion, die infiziert ist
- $R(t)$ ist die Fraktion, die sich von der Infektion erholt hat und immun ist.

Also $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Betrachten Sie den Ausgangszustand

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (2)$$

mit $i > 0$, $r \geq 0$ und $i + r < 1$. Beachten Sie, dass triviale Fälle $i = 0$ und $i + r = 1$ ausgeschlossen sind und dass der Sonderfall wo $r = 0$ entspricht einer neu auftretenden Krankheit, gegen die die Bevölkerung keine Immunität hat. Wenn

$$R^* = \lim_{t \rightarrow +\infty} R(t),$$

so $R^* - r$ ist die endgültige Größe der Epidemie. R^* hängt von den Funktionen ab $\beta(t)$ und $\gamma(t)$ und Parameter t_0 , i und r . Um diese Abhängigkeit zu betonen, können wir schreiben $R^* = R^*(\beta(\cdot), \gamma(\cdot), t_0, i, r)$. Das System (1) mit $\beta(t)$ Periodisches und konstantes γ kann für Viruserkrankungen wie Influenza und SARS verwendet werden, die auf dem Luftweg übertragen werden und sich in Bezug auf demografische Prozesse und die Dauer der Immunität schnell verbreiten.

Wenn $\beta(t)$ und $\gamma(t)$ konstant sind, (1) ist das "vereinfachte System von Kermack und McKendrick" (1927) (Thieme, 2003). In diesem Fall gibt es eine implizite Formel für R^*

$$(1 - R^*) \exp\left[\mathcal{R}_0 \frac{R^* - r}{1 - r}\right] = 1 - i - r, \quad (3)$$

wo $\mathcal{R}_0 = \beta/\gamma$ ist "Reproduzierbarkeit". Daraus folgt R^* ist eine zunehmende Funktion von \mathcal{R}_0 , unabhängig von t_0 und eine zunehmende Funktion von i . Alle diese Eigenschaften sind etwas intuitiv. Wenn $\mathcal{R}_0 < 1$ und $i \rightarrow 0$ dann $R^* \rightarrow r$. Wenn $\mathcal{R}_0 > 1$ so

$$R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0),$$

wie leicht durch Studieren der linken Seite von (3) überprüft werden kann; siehe auch (Thieme, 2003, Satz 18.6). R^* konvergiert wenn $i \rightarrow 0$ in Richtung einer positiven Grenze, wenn $\mathcal{R}_0 > 1$. Im Falle einer neu auftretenden Krankheit mit $r = 0$ kann diese Grenze nach dem Ende der Epidemie mit Seroprävalenz identifiziert werden. Dann gibt (3) eine Schätzung von \mathcal{R}_0 . Dies gibt eine Schätzung der Impfstoffabdeckung, die erforderlich ist, um eine Epidemie derselben Krankheit in anderen Regionen mit ähnlichen Merkmalen zu verhindern. (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaer und Ouifki, 2007; Wang und Zhao, 2008; Bacaër, 2009) haben das Problem der Definition der Reproduzierbarkeit für periodische Systeme untersucht. Zusammenfassend haben wir für das System (1)

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\bar{\beta}(1 - r)}{\bar{\gamma}}, \quad \bar{\beta} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \beta(t) dt, \quad \bar{\gamma} = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau \gamma(t) dt.$$

In der Tat durch Linearisierung (1) nahe am Gleichgewicht ohne Krankheit ($S = 1 - r, I = 0, R = r$) das sehen wir

$$\frac{dI}{dt} \simeq \beta(t)(1 - r)I - \gamma(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ ist offensichtlich die Schwelle für diese einfache periodische lineare Gleichung. Das können wir aber auch zeigen \mathcal{R}_0 ist der Spektralradius des Integraloperators der nächsten Generation über den Raum periodischer stetiger Funktionen

$$\phi(t) \mapsto \int_0^\infty K(t, x)\phi(t - x) dx,$$

wo $K(t, x) = \beta(t)(1 - r) \exp(-\int_{t-x}^t \gamma(s) ds)$ ist die Produktionsrate von Sekundärfällen zum Zeitpunkt t von einer Person infiziert zu der Zeit $t - x$ (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5). Dieser Standpunkt kommt der „üblichen“ Definition der Reproduzierbarkeit in einer konstanten Umgebung als der durchschnittlichen Anzahl von Sekundärfällen nahe, die von einem Anfangsfall erzeugt werden. Die Saisonalität führt jedoch zu einer ähnlichen Komplexität wie bei altersstrukturierten Epidemiemodellen, bei denen die Reproduzierbarkeit der spektrale Radius eines integralen Operators ist (Diekmann und Heesterbeek, 2000). Es ist auch leicht zu erkennen, dass die Reproduzierbarkeit die einzige positive reelle Zahl ist, für die das folgende periodische lineare System einen dominanten Floquet-Multiplikator von 1 hat:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - \gamma(t)I.$$

Siehe (Bacaër, 2007, §3.4) und (Wang und Zhao, 2008). \mathcal{R}_0 erscheint auch in der Analyse periodischer Geburts- und Sterbevorgänge (Bacaër, 2007, §5.2). Beachten Sie, dass wir Reproduzierbarkeit nennen, was einige Autoren effektive Reproduzierbarkeit nennen würden. Sie würden behalten \mathcal{R}_0 für den Quotienten $\bar{\beta}/\bar{\gamma}$. In allen Fällen hängt die Reproduzierbarkeit nicht vom Ausgangszustand ab.

In Abschnitt 2 untersuchen wir zunächst, welche Eigenschaften des vereinfachten Systems von Kermack und McKendrick im periodischen Fall zutreffen. Es stellt sich heraus, dass R^* kann keine zunehmende Funktion der Reproduzierbarkeit sein, dass es eine periodische Funktion des anfänglichen Augenblicks ist und dass es möglicherweise keine zunehmende Funktion von i ist. Die erste und dritte dieser Beobachtungen sind etwas eingängig. Die erste Beobachtung impliziert, dass es möglicherweise unmöglich ist, die Reproduzierbarkeit aus Seroprävalenzdaten abzuschätzen. Simulationen zeigen auch, dass große Epidemien auftreten können, selbst wenn $\mathcal{R}_0 < 1$. Dies tritt auf, wenn die Krankheit während eines günstigen Zeitraums eingeschleppt wird, wenn der anfängliche Anteil infizierter Personen nicht zu gering ist, wenn die Saisonalität ausreichend ausgeprägt ist und wenn die durchschnittliche Infektionsdauer im Vergleich zu einer Jahreszeit kurz ist. Die Chikungunya-Epidemie 2007 in Italien war möglicherweise ein solcher Fall (ECDC, 2009). Es sollte nicht einfach aus der Beobachtung eines epidemischen Peaks geschlossen werden, dass die Reproduzierbarkeit > 1 ist, und man sollte darauf achten, wie die Reproduzierbarkeit definiert wird, wenn Saisonalität wichtig ist. Simulationen zeigen auch, dass die endgültige Größe der Epidemie sehr empfindlich auf kleine Änderungen der Reproduzierbarkeit reagieren kann. Dies könnte erklären, warum es so schwierig ist, die Zukunft

von vorherzusagen eine von der Saisonalität beeinflusste Epidemie. Dies wurde während der Chikungunya-Epidemie in den Jahren 2005 und 2006 in Reunion festgestellt.

Wir zeigen in Abschnitt 3, dass, wie im vereinfachten System von Kermack und McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ ist eine Schwelle für das periodische nichtlineare System (1). Wir zeigen das genauer

- wenn $\mathcal{R}_0 < 1$ und $i \rightarrow 0$ dann $R^* - r \rightarrow 0$.
- wenn $\mathcal{R}_0 > 1$ dann $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ für $0 < i < 1 - r$.

Beachten Sie, dass für den Fall, dass $\mathcal{R}_0 > 1$ haben wir $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Die Epidemie teilt also die anfängliche nicht immunisierte Population durch eine Zahl größer als \mathcal{R}_0 . In gewissem Sinne ähnelt es der klassischen Impfungstheorie für Systeme mit konstanten Koeffizienten (Anderson und May, 1991). Ähnliche Schwellensätze wurden oder können für verschiedene Verallgemeinerungen des vereinfachten Systems von Kermack und McKendrick (1927) demonstriert werden (Thieme, 2003; Diekmann und Heesterbeek, 2000; Anderson und Mai 1991; Ma und Earn, 2006; Arino et al., 2007). Unsere Demonstrationmethode wird jedoch anders sein, da wir keine Gleichung für die endgültige Größe ähnlich (3) finden können, wenn das System periodische Koeffizienten hat. Wir zeigen auch in Abschnitt 3, dass der Schwellenwertsatz für ein SEIR-Periodensystem und für ein Periodensystem, das eine durch Vektoren übertragene Krankheit beschreibt, gültig bleibt. Die Reproduzierbarkeit wird jedes Mal wie in (Bacaër, 2007, §3.4) definiert und berechnet; siehe auch (Wang und Zhao, 2008).

2. Numerische Simulationen

Um es einfach zu halten und wegen des gegenwärtigen Interesses an pandemischer Influenza verwenden wir das periodische RIS-System, obwohl die Diskussion auch auf eine durch Vektoren übertragene Krankheit, Chikungunya, ausgedehnt wird. Wir können überprüfen, ob ähnliche qualitative Bemerkungen für das System von §3.3 gültig bleiben. Betrachten wir daher zum Beispiel (1) mit $\beta(t) = \bar{\beta}(1 + \varepsilon \sin 2\pi t/\tau)$, wo $\tau = 1$ repräsentiert Saisonalität und kann nicht geändert werden. Wir gehen in diesem Abschnitt davon aus, dass $r = 0$ wie bei einer neu auftretenden Krankheit, und wir untersuchen, wie R^* hängt von anderen Parametern ab: $\bar{\beta}$, ε , γ , t_0 und i .

Abbildung 1a zeigt, dass die endgültige Größe der Epidemie R^* wächst möglicherweise nicht mit der Reproduzierbarkeit $\mathcal{R}_0 = \bar{\beta}/\gamma$. Parameterwerte sind $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ Woche = $1/52$ Jahr, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-3}$ und wir haben zwei Werte für genommen $\bar{\beta}$ die entsprechen $\mathcal{R}_0 = 2$ und $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Mit dem höchsten Reproduktionswert findet die Epidemie während der ungünstigen Jahreszeit statt $0,5 < t/\tau < 1$, wenn $\beta(t)$ ist unterdurchschnittlich. Wenn die günstige Jahreszeit kommt ($1 < t/\tau < 1,5$) ist die Versorgung mit gesunden Menschen bereits in vollem Gange, so dass keine neue Epidemie auftritt. Für den kleinsten Reproduktionswert wurde die Versorgung mit gesunden Menschen nicht ausreichend begonnen, es tritt eine zweite Epidemiewelle auf und die endgültige Größe der Epidemie ist größer. Diese letztere Situation ist genau das, was 2005 und 2006 in Reunion passiert ist, einer kleinen Insel im Indischen Ozean, die ein französisches Überseegebiet ist. Ein erster kleiner Höhepunkt trat im Mai 2005 kurz vor Beginn des südlichen Winters auf. Die Epidemie hat den Winter auf niedrigem Niveau überstanden. Ein zweiter viel größerer epidemischer Höhepunkt trat zu Beginn des folgenden Sommers im Januar 2006 auf und infizierte rund 250.000 Menschen. oder ein Drittel der Inselbevölkerung. Schließlich ist zu beachten, dass es unmöglich ist, die Reproduzierbarkeit anhand von Seroprävalenzdaten abzuschätzen, wenn die endgültige Größe der Epidemie keine monoton zunehmende Funktion der Reproduzierbarkeit ist. Wir werden jedoch in Abschnitt 3 zeigen, dass $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Das wissen wir also zumindest $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R^*)$, was eine Obergrenze für die Reproduzierbarkeit gibt.

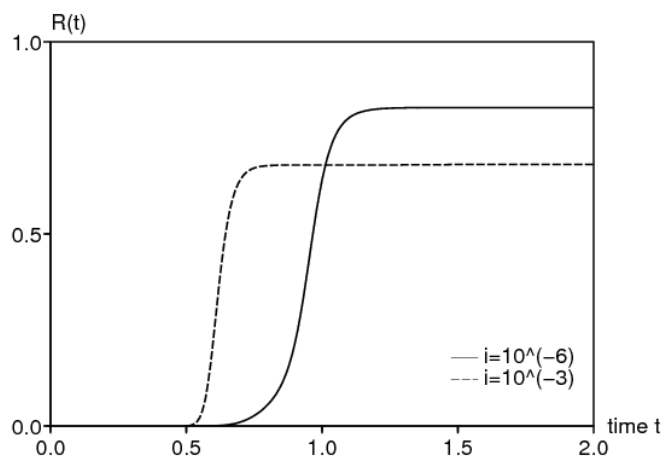
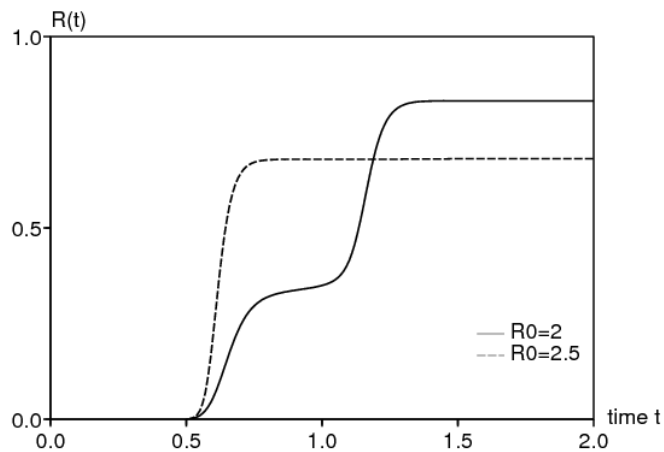


Abbildung 1. Die endgültige Größe der Epidemie darf nicht zunehmen: a) mit Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 ; b) mit der Anfangsfraktion i von infizierten Menschen.

Ebenso zeigt 1b, dass die endgültige Größe der Epidemie möglicherweise nicht mit dem anfänglichen Anteil i infizierter Personen zunimmt. Parameterwerte sind $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ Jahr, $t_0/\tau = 0,5$, $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (was bestimmt $\bar{\beta}$), und wir haben entweder genommen $i = 10^{-6}$ entweder $i = 10^{-3}$. Wiederum $i = 10^{-6}$ reduziert die Anzahl gesunder Menschen in der ungünstigen Jahreszeit langsamer.

Abbildung 2a zeigt, dass große Epidemien auch dann möglich sind $\mathcal{R}_0 < 1$. Parameterwerte sind $\mathcal{R}_0 = 0,9$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ Jahr, $t_0/\tau = 0$ und $i = 10^{-3}$. Die Tatsache, dass $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ aber $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ gibt einen Hinweis darauf, was passiert; allgemeiner zeigt (1) das $dI/dt < 0$ wenn $\beta(t)/\gamma(t) < 1$. Die Epidemie tritt während der günstigen Jahreszeit auf und hört einfach auf, wenn die ungünstige Zeit eintrifft. Die Tatsache, dass der anfängliche Anteil infizierter Menschen nicht zu gering ist ($i = 10^{-3}$) spielt auch eine Rolle. In der Tat ist der Schwellenwertsatz mit $r = 0$ zeigt das $R^* \rightarrow 0$ wenn $i \rightarrow 0$ und $\mathcal{R}_0 < 1$. Wir schließen aus diesen Bemerkungen, dass wir vorsichtig sein sollten, bevor wir dies behaupten $\mathcal{R}_0 > 1$ sobald ein epidemischer Höhepunkt beobachtet wird. Im Sommer 2007 trat in der Nähe von Ravenna in Italien eine kleine Chikungunya-Epidemie auf. Der Sommer ist die beste Jahreszeit für Mücken in dieser Region und die Epidemie hätte wahrscheinlich nie den Winter überstehen können. Aus unserer Sicht sollten die Reproduzierbarkeitsschätzungen, die alle deutlich über 1 liegen und während des Treffens zur Chikungunya-Modellierung im Europäischen Zentrum für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten (ECDC, 2009) vorgelegt wurden, mit Vorsicht betrachtet werden. Das Problem ergibt sich im Wesentlichen aus der Definition der Reproduzierbarkeit und den Annahmen des Modells. Ein Modell, das eine konstante Umgebung ähnlich den Sommerbedingungen voraussetzt, kann nicht erklären, warum die Epidemie im Herbst aufhört. es ist sicherlich ungeeignet, wenn die

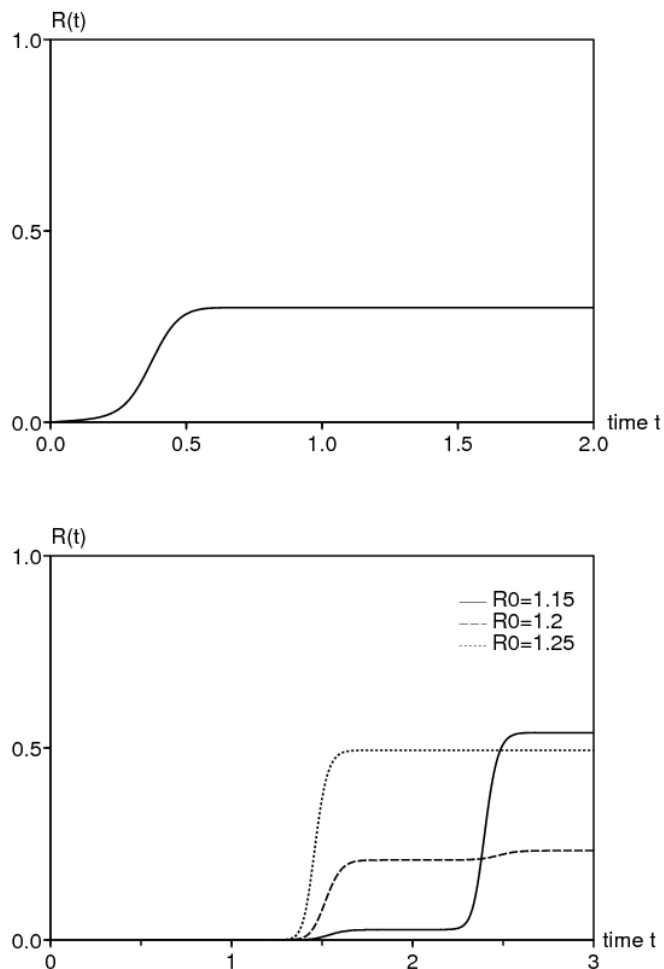


Abbildung 2. (a) Große Epidemien können auftreten, auch wenn $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) R^* kann sehr empfindlich auf kleine Abweichungen in der Reproduzierbarkeit reagieren.

Abbildung 2b zeigt, dass die endgültige Größe der Epidemie sehr empfindlich auf kleine Unterschiede in der Reproduzierbarkeit reagieren kann. Parameterwerte sind $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1/52$ Jahr, $t_0/\tau = 0,5$, $i = 10^{-6}$. Die Reproduzierbarkeit nimmt einen von drei Werten an: 1,15 (durchgezogene Linie), 1,2 (gestrichelt) und 1,25 (gepunktete Linie). Wir bekommen $R^* \simeq 54\%$ wenn $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R^* \simeq 23\%$ wenn $\mathcal{R}_0 = 1,2$ und $R^* \simeq 50\%$ wenn $\mathcal{R}_0 = 1,25$. In der Praxis ist es nicht möglich, solche engen Reproduzierbarkeitswerte zu unterscheiden. Die endgültige Größe der entsprechenden Epidemie variiert jedoch um den Faktor 2. In Systemen mit periodischen Koeffizienten wie (1) erscheint es sehr schwierig, die endgültige Größe der Epidemie vorherzusagen. Es ist vielleicht eine Antwort auf die Kritik gegen die Epidemiologen, die die Epidemie von Chikungunya in Reunion verfolgt haben. Obwohl ein Überwachungsnetzwerk die Epidemie seit ihrer Entstehung im April 2005 sorgfältig überwacht hat, konnten Epidemiologen den Hauptgipfel im Januar und Februar 2006 nicht vorhersagen. Die Bevölkerung ist daher untergegangen Druck auf das Institut für Gesundheitsüberwachung ausüben, das für die Überwachung von Krankheiten in Frankreich und seinen überseeischen Gebieten zuständig ist. Unsere Simulationen legen nahe, dass dieser Druck möglicherweise nicht gerechtfertigt war. In gewisser Weise sind Epidemievorhersagen über einige Wochen in einem saisonalen Umfeld möglicherweise genauso unsicher wie Wettervorhersagen über einige Tage hinaus. Die Analyse endemischer Krankheiten in einem mit Chaos verbundenen saisonalen Umfeld ist eine andere Schwierigkeit als die hier untersuchte.

Für Abbildung 2b haben wir gewählt $i = 10^{-6}$. In der Praxis ist es schwierig, den Anfangsanteil i infizierter Personen abzuschätzen. Das Problem ist, dass das SIR-System homogene Kontakte voraussetzt. Wenn eine Epidemie in einer Stadt von einem einzigen Anfangsfall aus beginnt, können wir denken, dass der Bruch i einfach gleich der Umkehrung der Bevölkerung der Stadt ist. Wenn die Stadt jedoch groß ist, ist es möglicherweise nicht sinnvoll, homogene Kontakte anzunehmen, und man kann sich vorstellen, die Bevölkerung des Stadtteils zu verwenden, in dem der ursprüngliche Fall eingeführt wurde. Das Problem ist das gleiche für Epidemien auf einer kleinen Insel wie La Réunion, aber mit rund 800.000 Einwohnern entlang der Küste.

Abbildung 3a untersucht die Abhängigkeit der endgültigen Größe der Epidemie vom Zeitpunkt des Beginns der Epidemie. Natürlich ist die endgültige Größe immer eine periodische Funktion von t_0 da das System (1) um einen zeitlichen Versatz von τ invariant ist. Die Parameterwerte in Abbildung 3a sind $\mathcal{R}_0 \in \{1; 1,5\}$, $\varepsilon = 0,5$, $1/\gamma = 1$ Woche oder 3 Wochen und $i = 10^{-3}$. Abhängigkeit von t_0 ist wichtig, wenn die Reproduzierbarkeit nahe bei 1 liegt und wenn die Infektionsperiode im Vergleich zur τ -Periode kurz ist. In einem solchen Fall kann sich die Epidemie während der

ungünstigen Jahreszeit nicht entwickeln. Abbildung 3b zeigt für $\mathcal{R}_0 = 1$ "Reproduktionswert" $V(t_0)$ ("Infektiöser Wert" wäre ein geeigneterer Ausdruck) eines zu diesem Zeitpunkt eingeführten Anfangsfalls t_0 , berechnet mit der linearisierten Gleichung nahe dem Gleichgewicht ohne Krankheit:

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t) (1 - r) I(t) - \gamma(t) I(t). \quad (4)$$

Wir betrachten hier den allgemeinen Fall, nicht nur den besonderen Fall mit $r = 0$ und $\gamma(t)$ konstant. Denken Sie daran, dass die asymptotische Wachstumsrate von (4) ist $\rho = \bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}$ und dass es die einzige reelle Zahl ist, für die die folgende Gleichung eine periodische Lösung ungleich Null hat

$$\frac{dJ}{dt} + \rho J(t) = \beta(t) (1 - r) J(t) - \gamma(t) J(t)$$

wie wir sehen können, indem wir fragen $I(t) = J(t) \exp(\rho t)$ in (4). (Bacaër und Abdurahman, 2008, §2) hat gezeigt, dass der Reproduktionswert in periodischen linearen Populationsmodellen wie (4) nicht vom "Alter" abhängt (hier die Zeit seit der Infektion), und es ist durch jede Nicht-Null-Lösung der angrenzenden Gleichung gegeben

$$-\frac{dV}{dt_0} + \rho V(t_0) = \beta(t_0) (1 - r) V(t_0) - \gamma(t_0) V(t_0).$$

Das gibt

$$V(t_0) = \exp \left[\int_0^{t_0} (\gamma(t) - \bar{\gamma}) dt - (1 - r) \int_0^{t_0} (\beta(t) - \bar{\beta}) dt \right]$$

innerhalb einer multiplikativen Konstante. Fig. 3b im Vergleich zu Fig. 3a wobei $\mathcal{R}_0 = 1$ zeigt, dass der Reproduktionswert nur eine vage Vorstellung von der Abhängigkeit der endgültigen Größe der Epidemie von gibt t_0 : wir erwarten nur, dass das Maximum von R^* in der Nähe erreicht werden $t_0 = 0$ und das Minimum nahe $t_0 = 0,5$. Mit $\mathcal{R}_0 = 1,5$, das Aussehen von $V(t_0)$ ist ähnlich, mit einem Maximum in $t_0 = 0$ und ein Minimum von $t_0 = 0,5$ (nicht gezeigt), aber Abbildung 3a zeigt, dass dies irreführend ist: Die nichtlinearen Effekte werden signifikant. Mit einer längeren Infektionsdauer ($1/\gamma = 3$ Wochen) ist der Unterschied zwischen einer Epidemie ab einer ungünstigen Jahreszeit und einer anderen Epidemie ab einer günstigen Jahreszeit weniger ausgeprägt als bei einer kürzeren Infektionsdauer ($1/\gamma = 1$ Woche).

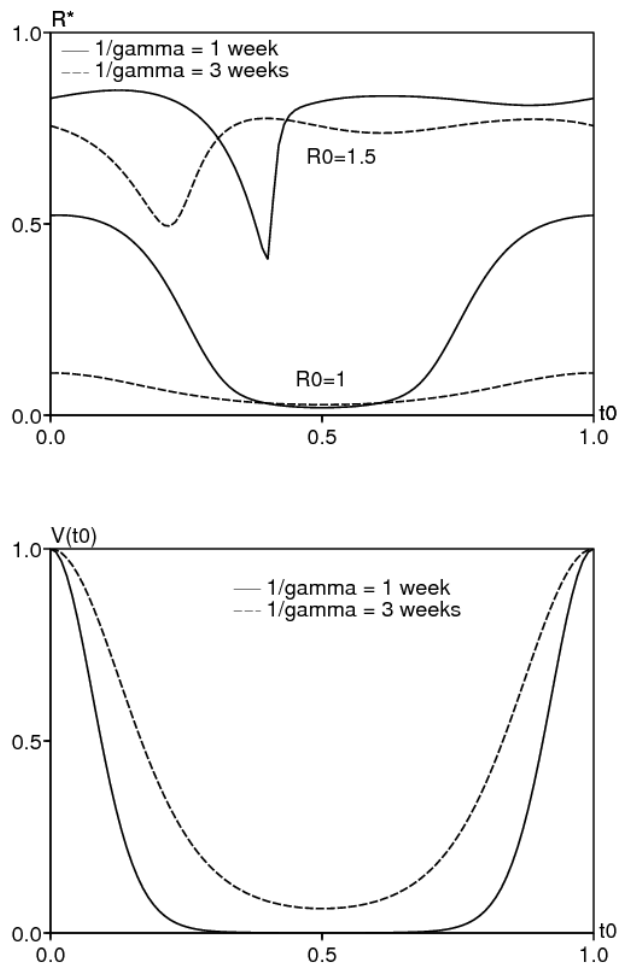


Abbildung 3. (a) Wenn \mathcal{R}_0 nahe bei 1 liegt, hängt die endgültige Größe der Epidemie stark ab t_0 wenn die Infektionsperiode im Vergleich zur Länge der Saison kurz ist. (b) Normalisierter "Reproduktionswert" $V(t_0)$ gibt eine vage Vorstellung von der Abhängigkeit der endgültigen Größe der Epidemie von t_0 (hier, $\mathcal{R}_0 = 1$).

Hier einige Kommentare zu einer Methode zur Schätzung der Reproduzierbarkeit anhand der Daten ohne Verwendung der endgültigen Größe der Epidemie. Ganz am Anfang einer Epidemie stehen wir $t \simeq t_0$, $S \simeq 1$, $I \simeq 0$ und $R \simeq 0$. Also $dI/dt \simeq (\beta(t_0) - \gamma)I$ und $I(t)$ neigt dazu, mit der Geschwindigkeit exponentiell zu wachsen $\beta(t_0) - \gamma$. Diese Rate kann mit Beginn der Epidemiekurve geschätzt werden. Wenn wir die durchschnittliche Dauer der Infektion kennen, können wir daraus schließen $\beta(t_0)$ und damit der Quotient $\beta(t_0)/\gamma$. Unsere Analyse zeigt jedoch, dass dieser Quotient nicht mit den Schwelleneigenschaften des Systems zusammenhängt. Es ist daher kein guter Kandidat, als "Reproduzierbarkeit" bezeichnet zu werden. Wenn jedoch $\beta(t) = \bar{\beta} f(t)$, wo $f(t)$ ist bekannt und periodisch mit einem Durchschnitt von 1, dann können wir berechnen $\mathcal{R}_0 = (\beta(t_0)/\gamma)/f(t_0)$. Beachten Sie das $\beta(t_0)/\gamma$ überschätzt (oder unterschätzt) \mathcal{R}_0 wenn $f(t_0) > 1$ (oder $f(t_0) < 1$), d. h. wenn die Epidemie während eines günstigen (oder ungünstigen) Zeitraums beginnt, wenn $\beta(t)$ liegt über (oder unter) seinem Durchschnitt $\bar{\beta}$. Bei durch die Luft übertragenen Krankheiten ist es schwierig, die Form von $f(t) = \beta(t)/\bar{\beta}$ weil es schwierig ist, den Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit auf die Durchlässigkeit quantitativ abzuschätzen. Für durch Vektoren übertragene Krankheiten können saisonale Variationen in der Vektorpopulation gemessen werden. Wir können daher die Reproduzierbarkeit abschätzen. Siehe zum Beispiel (Bacaër und Guernaoui, 2006).

3. Schwellensätze

3.1 Das Periodensystem S-I-R

Vorbemerkungen. Aus (Thieme, 2003, § A.1) folgt, dass (1) - (2) eine einzige Lösung für alle t definiert hat und dass $S(t) > 0$ und $I(t) > 0$ für $t \geq t_0$. Darüber hinaus ist die Funktion $S(t)$ nimmt ab, $R(t)$ nimmt zu und $S + I + R = 1$. Also $S(t) \rightarrow S^*$ und $R(t) \rightarrow R^*$ wenn $t \rightarrow +\infty$. Weil $I = 1 - S - R$ das sehen wir $I(t) \rightarrow I^*$. Aber $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du$. Dieses Integral konvergiert also, wenn $t \rightarrow +\infty$. $\bar{\gamma} > 0$ impliziert $I^* = 0$.

Unterhalb der Schwelle. Angenommen, wir nehmen an $\mathcal{R}_0 < 1$. Mit $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ und $R(t) \geq r$ für $t \geq t_0$ haben wir

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \leq [\beta(t)(1 - r) - \gamma(t)]I(t).$$

Mit $I(t_0) = i$ bekommen wir

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [\beta(u)(1 - r) - \gamma(u)] du\right).$$

Aber $dR/dt = \gamma(t)I$ und $R(t_0) = r$. Also

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du. \quad (5)$$

Wenn $u \rightarrow +\infty$ haben wir $\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv \sim [\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma}]u$. Aber $\bar{\beta}(1 - r) - \bar{\gamma} < 0$ weil $\mathcal{R}_0 < 1$. Das Integral auf der rechten Seite von (5) konvergiert also, wenn $t \rightarrow +\infty$ und

$$r \leq R^* \leq r + i \int_{t_0}^{\infty} \gamma(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [\beta(v)(1 - r) - \gamma(v)] dv\right) du.$$

Also $R^*(t_0, i, r) \rightarrow r$ wenn $i \rightarrow 0$.

Über der Schwelle. Wir nehmen an $\mathcal{R}_0 > 1$. Der Beweis wird vom Absurden gemacht. Wir nehmen an $R^* - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Also $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{\gamma}/\bar{\beta}$. Weil $R(t)$ ist eine zunehmende Funktion, das sehen wir $R(t) \leq R^*$ für $t \geq t_0$. Also

$$\frac{dI}{dt} = \beta(t)(1 - I - R)I - \gamma(t)I \geq \alpha(t)I - \beta(t)I^2, \quad (6)$$

wo $\alpha(t) = \beta(t)(1 - R^*) - \gamma(t)$. Darüber hinaus

$$\bar{\alpha} = \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} \alpha(t) dt = \bar{\beta}(1 - R^*) - \bar{\gamma} > 0.$$

Lass uns wählen η mit $0 < \eta < \bar{\alpha}/\bar{\beta}$. Weil $I(t) \rightarrow 0$ wenn $t \rightarrow +\infty$ können wir finden $t_1 > t_0$ mit $0 \leq I(t) \leq \eta$ für $t \geq t_1$. Nun impliziert Gleichung (6) dies

$$\frac{dI}{dt} \geq (\alpha(t) - \beta(t)\eta)I$$

für $t \geq t_1$. Also $I(t) \geq I(t_1) \exp(\int_{t_1}^t (\alpha(u) - \beta(u)\eta) du)$ für $t \geq t_1$. Aufgrund der Wahl von η erhalten wir $I(t) \rightarrow +\infty$ wenn $t \rightarrow +\infty$, was widerspricht $I(t) \leq 1$. Also $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.2 Ein periodisches SEIR-System

Das Modell und die Definition von \mathcal{R}_0 . Betrachten Sie das System

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = \beta(t)SI - \delta(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = \delta(t)E - \gamma(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma(t)I,$$

mit $S + E + I + R = 1$ und wo die Rate $\delta(t)$ Der Übergang vom latenten Kompartiment zum infektiösen Kompartiment kann auch periodisch erfolgen $\bar{\delta} > 0$. Betrachten Sie den Ausgangszustand

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

mit $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ und $e + i + r < 1$. Für $\lambda > 0$ definieren wir $\Phi(t, t_0; \lambda)$ der dem linearen System zugeordnete Evolutionsoperator τ -periodisch

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta(t) & \frac{\beta(t)(1-r)}{\lambda} \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{E} \\ \tilde{I} \end{pmatrix}. \quad (7)$$

Der spektrale Radius $\sigma(\lambda)$ von $\Phi(t_0 + \tau, t_0; \lambda)$ ist der dominante Floquet-Multiplikator von (7) und hängt nicht davon ab t_0 . Die nichtdiagonalen Koeffizienten von (7) sind positiv. (Aronsson und Kellogg, 1978, Lemma 2) impliziert dies $\Phi(t, t_0; \lambda)$ ist eine positive Matrix für $t > t_0$. Darüber hinaus $\sigma(\lambda)$ ist eine abnehmende Funktion von λ (Wang und

Zhao, 2008). In (Bacaër, 2007, §3.4) (siehe auch (Wang und Zhao, 2008), Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 ist definiert als das eindeutige $\lambda > 0$ mit $\sigma(\lambda) = 1$.

Einige Bemerkungen. Aus (Thieme, 2003, § A.1) folgt, dass

- Das periodische SEIR-System hat eine einzige Lösung, die für alle t definiert ist
- $S(t) > 0$, $E(t) > 0$ und $I(t) > 0$ für $t > t_0$.

$S(t)$ nimmt ab und konvergiert zu S^* . $R(t)$ wächst und konvergiert zu R^* . Weil $\frac{d}{dt}(I + R) = \delta(t)E$, die Funktion $I + R$ wächst und konvergiert. Also $I(t) \rightarrow I^*$. Darüber hinaus $R(t) - r = \int_{t_0}^t \gamma(u)I(u)du$ konvergiert wenn $t \rightarrow +\infty$. Also $\bar{\gamma} > 0$ impliziert $I^* = 0$. Aber $E = 1 - S - I - R$. Also $E(t) \rightarrow E^*$. Weil $\frac{d}{dt}(S + E) = -\delta(t)E$, das Integral $\int_{t_0}^{\infty} \delta(u)E(u)du$ konvergiert. Mit $\bar{\delta} > 0$ haben wir $E^* = 0$. Lassen Sie uns zeigen $S^* > 0$. Stellen Sie sich das vor $S^* = 0$. Mit

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du,$$

wir haben $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du = +\infty$. Aber die Ungleichheiten

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t \beta(u) I(u) du &\leq \left[\max_{0 \leq u \leq \tau} \frac{\beta(u)}{\gamma(u)} \right] \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du, \\ \int_{t_0}^t \gamma(u) I(u) du &= R(t) - r \leq 1 - r \end{aligned}$$

zeig das $\int_{t_0}^{\infty} \beta(u) I(u) du < +\infty$. Also $S^* > 0$ und $R^* = 1 - S^* < 1$.

Unterhalb der Schwelle. Mit $S = 1 - E - I - R$ haben wir

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-r) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

wobei Ungleichheit zwischen Vektoren Komponente für Komponente Ungleichheit bedeutet. Also $(E(t), I(t))' \leq \Phi(t, t_0; 1)(e, i)'$, wo das Zeichen ' $'$ zeigt die Umsetzung an. Wenn $\mathcal{R}_0 < 1$ dann $\sigma(1) < 1$ und

$$\|\Phi(t, t_0; 1)\| \leq K \exp(-\xi(t - t_0))$$

mit $K > 0$ und $\xi > 0$ (Hale, 1980, Satz 7.2). Also $R^* - r = \int_0^{\infty} \gamma(t)I(t)dt$ konvergiert gegen 0, wenn e und i gegen 0 konvergieren.

Über der Schwelle. $\mathcal{R}_0 > 1$. Stellen Sie sich vor, die folgende Ungleichung ist falsch: $R^* - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Also

$$1 - R^* > (1-r)/\mathcal{R}_0$$

$$\sigma((1-r)/(1-R^*)) > \sigma(\mathcal{R}_0) = 1.$$

Durch Kontinuität des Spektralradius und weil $R^* < 1$,

$$\exists \eta \in]0, 1 - R^*[, \quad \sigma(\lambda) > 1,$$

mit $\lambda = (1-r)/(1-R^*-\eta)$. Wir haben $S(t) \rightarrow 1 - R^*$ wenn $t \rightarrow +\infty$. Also

$$\exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad S(t) \geq 1 - R^* - \eta.$$

Daher ist

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\delta(t) & \beta(t)(1-R^*-\eta) \\ \delta(t) & -\gamma(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$$

und $(E(t), I(t))' \geq \Phi(t, t_1; \lambda) (E(t_1), I(t_1))'$ für $t \geq t_1$. Insbesondere

$$\begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} \geq \Phi(t_1 + n\tau, t_1; \lambda) \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} = \Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix}$$

für alle $n \geq 1$. Die Eigenwerte der positiven Matrix $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)$ sind μ_1 und μ_2 . $\mu_1 = \sigma(\lambda)$ ist der dominante Eigenwert nach dem Satz von Perron und Frobenius (Berman und Plemmons, 1979). Nach Liouvilles Formel

$$\det[\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)] = \mu_1 \mu_2 = \exp\left(-\int_0^\tau [\delta(t) + \gamma(t)] dt\right) = \exp(-(\bar{\delta} + \bar{\gamma})\tau) < 1.$$

Weil $\mu_1 = \sigma(\lambda) > 1$ haben wir $\mu_2 \in \mathbb{R}$ und $0 < \mu_2 < 1$. Nach dem Satz von Perron und Frobenius kann man einen positiven Eigenvektor finden $(p_{1,1}, p_{2,1})'$ mit

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,1}, p_{2,1})' = \mu_1 (p_{1,1}, p_{2,1})'.$$

Wir wählen $(p_{1,2}, p_{2,2})' \in \mathbb{R}^2 \setminus 0$ mit

$$\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda) (p_{1,2}, p_{2,2})' = \mu_2 (p_{1,2}, p_{2,2})'.$$

Positive Eigenvektoren können nur mit dem dominanten Eigenwert assoziiert werden (Berman und Plemmons, 1979, Satz 2.1.4). Also $p_{1,2} p_{2,2} < 0$. Das können wir also annehmen $p_{2,2} > 0$ und $p_{1,2} < 0$. Wir definieren

$$P = \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix}.$$

Also $\Phi(t_1 + \tau, t_1; \lambda)^n = P \text{diag}(\mu_1^n, \mu_2^n) P^{-1}$ für alle $n \geq 1$. $\Delta = p_{1,1} p_{2,2} - p_{1,2} p_{2,1} > 0$ ist die Determinante von P . Also

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} E(t_1 + n\tau) \\ I(t_1 + n\tau) \end{pmatrix} &\geq \frac{1}{\Delta} \begin{pmatrix} p_{1,1} & p_{1,2} \\ p_{2,1} & p_{2,2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu_1^n & 0 \\ 0 & \mu_2^n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_{2,2} & -p_{1,2} \\ -p_{2,1} & p_{1,1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(t_1) \\ I(t_1) \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{\Delta} \left(\mu_1^n p_{1,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{1,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right) \\ &= \frac{1}{\Delta} \left(\mu_1^n p_{2,1} [p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1)] + \mu_2^n p_{2,2} [-p_{2,1} E(t_1) + p_{1,1} I(t_1)] \right). \end{aligned}$$

Weil $\mu_1 > 1$, $0 < \mu_2 < 1$, $\Delta > 0$, $p_{1,1} > 0$, $p_{2,1} > 0$ und $p_{2,2} E(t_1) - p_{1,2} I(t_1) > 0$ haben wir

$$E(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty, \quad I(t_1 + n\tau) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Dies widerspricht jedoch der Tatsache, dass $(E(t), I(t)) \rightarrow (0, 0)$ wenn $t \rightarrow +\infty$. Also $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.

3.3 Ein periodisches System für eine durch Vektoren übertragene Krankheit

Betrachten Sie das System für durch Vektoren übertragene Krankheiten

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\beta S J}{H}, \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\beta S J}{H} - \gamma I, \quad \frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad \frac{dJ}{dt} = \beta'(V(t) - J)I - \delta J,$$

mit

- $V(t)$: eine periodische Population von Vektoren
- H : die gesamte menschliche Bevölkerung, $S + I + R = H$,
- J : die Anzahl der infizierten Vektoren,
- δ : Vektorsterblichkeit,
- β (jeweils β'): Die Rate, mit der die Vektoren beißen, multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Vektor zu Mensch (bzw. von Mensch zu Vektor).

Es ist ein vernünftiges Modell einer Epidemie für ein Arbovirus: Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, Gelbfieber, Chikungunya usw. Die Ausgangsbedingung ist

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad J(t_0) = j,$$

mit $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < 1$ und $0 \leq j \leq V(t_0)$. Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 ist so, dass das folgende System einen dominanten Floquet-Multiplikator gleich 1 hat

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{\mathcal{R}_0 H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{I} \\ \tilde{J} \end{pmatrix}$$

(Bacaër, 2007). Einige Autoren bevorzugen die Verwendung $\mathcal{R}'_0 = \sqrt{\mathcal{R}_0}$. Wir können wie in §3.2 zeigen, dass:

- $R^* - r \rightarrow 0$ wenn $\mathcal{R}_0 < 1$, $i \rightarrow 0$ und $j \rightarrow 0$,
- $R^* - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ wenn $\mathcal{R}_0 > 1$.

Lassen Sie uns die Beweise kurz skizzieren. Wenn $\mathcal{R}_0 < 1$ ergibt sich aus

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-r)}{H} \\ \beta' V(t) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Wenn $\mathcal{R}_0 > 1$ haben wir

$$R(t) \rightarrow R^*, \quad S(t) \rightarrow 1 - R^*, \quad I(t) \rightarrow 0, \quad J(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

Angenommen, wir nehmen an $1 - R^* > (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Also

$$\exists \eta > 0, \quad \exists t_1 > t_0, \quad \forall t \geq t_1, \quad \frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix} \geq \begin{pmatrix} -\gamma & \frac{\beta(1-R^*-\eta)}{H} \\ \beta' (V(t) - \eta) & -\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ J \end{pmatrix}.$$

Der dominante Floquet-Multiplikator auf der rechten Seite ist streng größer als 1. Dies führt wie in §3.2 zu einem Widerspruch mit $I(t) \leq 1$. Also $1 - R^* \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$.

4. Fazit

Unsere Analyse zeigt, dass der Schwellenwertsatz für Systeme mit konstanten Koeffizienten (mit den beiden klassischen Fällen, $\mathcal{R}_0 < 1$ und $\mathcal{R}_0 > 1$) verallgemeinert auf Systeme mit periodischen Koeffizienten, die die Saisonalität darstellen, vorausgesetzt, die Reproduzierbarkeit \mathcal{R}_0 definiert werden wie in unserer vorherigen Arbeit (Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007; Bacaër und Ouifki, 2007). Etwas unerwartet können periodische Systeme selbst dann zu ziemlich großen Epidemien führen $\mathcal{R}_0 < 1$; Die endgültige Größe der Epidemie wächst möglicherweise nicht mit \mathcal{R}_0 oder mit der Anfangsfraktion i von infizierten Menschen.

Diese auf einfachen Systemen basierenden Beobachtungen sollten als Warnung für die Interpretation von Epidemien dienen, die von der Saisonalität beeinflusst werden. Die aufkommenden Epidemien von durch Vektoren übertragenen Krankheiten, denen die Theorie des Klimawandels besondere Aufmerksamkeit widmet, sollten mit Vorsicht analysiert werden, wie wir im Fall von Chikungunya in Reunion und Italien gesehen haben. Ein weiterer interessanter Fall ist heute die pandemische Influenza beim Menschen, gefolgt von der bei Vögeln. Die Pandemie von 1918-1919 trat in mehreren Wellen auf, die von der Saisonalität beeinflusst wurden. Versuche, die Reproduzierbarkeit für diese Pandemie abzuschätzen, gingen von konstanten Koeffizienten aus und verwendeten den Beginn der Epidemiekurve oder die endgültige Größe von \mathcal{R}_0 und das Verhalten von Epidemien, die durch Saisonalität beeinflusst werden, ist keine offensichtliche Verallgemeinerung dessen, was im Fall einer konstanten Umgebung bekannt ist.

Danksagung

Diese Arbeit begann, als NB das Gulbenkian Institute of Science besuchte und vom portugiesischen Forschungsrat (FCT) und der Europäischen Kommission (MEXT-CT-2004-14338) finanziert wurde. NB dankt auch dem Europäischen Zentrum für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten für die Einladung zu einem Treffen zur Modellierung von Chikungunya.

Referenzen

- W. O. Kermack, A. G. McKendrick, (1927), A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. Roy. Soc. 115A, 700–721.
- H. R. Thieme (2003) Mathematics in Population Biology, Princeton University Press, Princeton.
- N. Bacaër, S. Guernaoui, (2006), The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality, J. Math. Biol. 53, 421–436.
- N. Bacaër, (2007), Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population, B. Math. Biol. 69, 1067–1091.
- N. Bacaër, R. Ouifki, (2007), Growth rate and basic reproduction number for population models with a simple periodic factor, Math. Biosci. 210, 647–658.
- W. Wang, X.-Q. Zhao, (2008), Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments, J. Dyn. Diff. Equat. 20, 699–717.

- N. Bacaër, (2009), Periodic matrix population models : growth rate, basic reproduction number and entropy. *B. Math. Biol.* 71, 1781–1792.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases*, Wiley, Chichester.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2009) Report, Expert Meeting on Chikungunya Modelling, ECDC, Stockholm.
- R. M. Anderson, R. M. May (1991) *Infectious Diseases of Humans : Dynamics and Control*, Oxford University Press, Oxford.
- J. Ma, D. J. D. Earn, (2006), Generality of the final size formula for an epidemic of a newly invading infectious disease, *B. Math. Biol.* 68, 679–702.
- J. Arino, F. Brauer, P. van den Driessche, J. Watmough, J. Wu, (2007), A final size relation for epidemic models, *Math. Biosci. Eng.* 4, 159–175.
- N. Bacaër, X. Abdurahman, (2008), Resonance of the epidemic threshold in a periodic environment, *J. Math. Biol.* 57, 649–673.
- G. Aronsson, R. B. Kellogg, (1978), On a differential equation arising from compartmental analysis, *Math. Biosci.* 38, 113–122.
- J. K. Hale (1980) *Ordinary Differential Equations*, Krieger, Malabar.
- A. Berman, R. J. Plemmons, (1979), *Nonnegative Matrices in the Mathematical Sciences*, Academic Press, New York.
- E. Vynnycky, A. Trindall, P. Mangtani, (2007), Estimates of the reproduction numbers of Spanish influenza using morbidity data, *Int. J. Epidem.* 36, 881–889.