

# Wachstumsrate und Reproduzierbarkeit für Populationsmodelle mit einem einfachen periodischen Faktor

Math. Biosci. 210 (2007) 647-658  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01293898>

Nicolas Bacaër

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

Rachid Ouifki

SACEMA, DST / NRF-Kompetenzzentrum für epidemiologische Analyse und Modellierung, Universität Stellenbosch, Südafrika

## Zusammenfassung

Für Populationsmodelle mit einem periodischen Sinuskoeffizienten zeigen wir, dass die Wachstumsrate und die Reproduzierbarkeit Lösungen einfacher Gleichungen sind, die kontinuierliche Brüche beinhalten. Als Beispiel betrachten wir ein SEIS-Modell mit einer festen Latenzzeit, einer exponentiell verteilten Infektionsperiode und einer sinusförmigen Kontaktrate aus [Math. Biosci. 145 (1997) 77-88]. Wir zeigen, dass die epidemische Schwelle neben einigen außergewöhnlichen Parameterwerten nicht nur von der durchschnittlichen Kontaktrate, sondern auch von der Amplitude der Schwankungen abhängt.

## 1. Einleitung

Lotka (1939) untersuchte ein lineares Populationsmodell, das die Anzahl der Geburten pro Zeiteinheit mit der Zeit  $t$  in Beziehung setzt.  $B(t)$  mit Fruchtbarkeit  $f(x)$  und mit der Sterblichkeit  $\mu(x)$  im Alter von  $x$ :

$$B(t) = \int_0^{\infty} \phi(x) B(t-x) dx, \quad (1)$$

mit  $\phi(x) = f(x) e^{-\int_0^x \mu(y) dy}$ . Er hat das gezeigt  $B(t)$  und die Gesamtbevölkerung wächst exponentiell als  $e^{rt}$ , wobei  $r$  die einzige Wurzel der Gleichung ist

$$1 = \int_0^{\infty} \phi(x) e^{-rx} dx. \quad (2)$$

Die zeitdiskreten Analoga von (1) und (2) sind das Leslie-Populationsmatrixmodell und die charakteristische Gleichung der Leslie-Matrix (1945). Euler hatte bereits 1760 einen bestimmten Fall untersucht. Wir nennen (2) oft "die Euler-Lotka-Gleichung". Lotka benutzte die Notation

$$R_0 = \int_0^{\infty} \phi(x) dx. \quad (3)$$

Dies ist die durchschnittliche Anzahl von Nachkommen, die ein Individuum während seines Lebens erzeugt hat.  $R_0$  ist Reproduzierbarkeit. Die Bevölkerung wächst ( $r > 0$ ) wenn  $R_0 > 1$ . Es nimmt ab ( $r < 0$ ) wenn  $R_0 < 1$ . Modell (1) erscheint auch in der Untersuchung der linearen Stabilität des krankheitsfreien Gleichgewichts von Epidemiemodellen: Die Variable  $x$  repräsentiert dann die seit der Infektion verstrichene Zeit und  $B(t)$  die Inzidenz von Infektionen zu Beginn der Epidemie (Diekmann und Heesterbeek, 2000).

Viele Tier- und Pflanzenpopulationen sowie viele Infektionskrankheiten weisen saisonale Schwankungen auf. Diese Schwankungen beeinflussen sowohl die Wachstumsrate als auch die Reproduzierbarkeit. (Thieme, 1984; Jagers, 1985) ersetzen das Modell (1) durch

$$B(t) = \int_0^{\infty} \Phi(t, x) B(t-x) dx. \quad (4)$$

$\Phi(t, x)$  ist eine periodische Funktion von  $t$  der Periode  $T$ . Die Wachstumsrate  $r$  ist dann die einzige reelle Zahl, für die der Spektralradius des linearen Integraloperators über den Raum periodischer kontinuierlicher Funktionen der Periode  $T$  gleich 1 ist

$$u(t) \mapsto \int_0^{\infty} \Phi(t, x) e^{-rx} u(t-x) dx. \quad (5)$$

(Bacaër und Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007) haben vorgeschlagen, dass die Reproduzierbarkeit auf die gleiche Weise wie der Spektralradius des Operators definiert werden kann

$$u(t) \mapsto \int_0^{\infty} \Phi(t, x) u(t-x) dx$$

auf dem gleichen Raum von periodischen stetigen Funktionen der Periode  $T$ . Wie früher,  $r > 0$  wenn  $R_0 > 1$  und  $r < 0$  wenn  $R_0 < 1$ . Wenn die Funktion  $\Phi(t, x)$  hängt nicht von  $t$  ab, diese Definitionen und Ergebnisse sind auf die von Lotka reduziert.

Nehmen wir das an

$$\Phi(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t)] \phi(x), \quad (6)$$

mit  $\omega = 2\pi/T$ ,  $|\varepsilon| \leq 1$  und  $\phi \geq 0$ . Wir definieren

$$\xi = \inf \left\{ s \in \mathbb{R}, \int_0^{\infty} \phi(x) e^{-sx} dx < +\infty \right\}.$$

Wir nehmen an  $\xi < 0$ . Wir definieren

$$\phi_n(s) = \int_0^{\infty} \phi(x) e^{-sx - ni\omega x} dx, \quad n \in \mathbb{Z}, \quad s > \xi. \quad (7)$$

Coale (1972, Kapitel 6) hat mit verschiedenen Notationen gezeigt, dass  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  zum  $\varepsilon$  klein wo  $r_0$  ist implizit definiert und  $r_2$  explizit von

$$1 = \phi_0(r_0) \quad , \quad r_2 = -\frac{1}{2\phi_0'(r_0)} \operatorname{Re}\left(\frac{1}{1/\phi_1(r_0) - 1}\right). \quad (8)$$

Das Symbol  $\operatorname{Re}(z)$  bezeichnet den Realteil der komplexen Zahl  $z$ . In (Bacaer, 2007) haben wir auf die gleiche Weise gezeigt, dass  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  zum  $\varepsilon$  klein wo

$$R_{0,0} = \phi_0(0) \quad , \quad R_{0,2} = \frac{\phi_0(0)}{2} \operatorname{Re}\left(\frac{\phi_1(0)}{\phi_0(0) - \phi_1(0)}\right). \quad (9)$$

In diesem Artikel passen wir eine von (Just, 2000) verwendete Methode an. Wir zeigen im speziellen Fall (6), dass die Wachstumsrate und die Reproduzierbarkeit die größten realen Wurzeln von Gleichungen mit kontinuierlichen Brüchen sind.

$$\frac{1}{\phi_0(r)} - 1 = 2 \operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_1(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_2(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}, \quad (10)$$

$$\frac{R_0}{\phi_0(0)} - 1 = 2 \operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{R_0}{\phi_1(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{R_0}{\phi_2(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}. \quad (11)$$

$\forall |\varepsilon| \leq 1$ . Beachten Sie auf der rechten Seite erneut, dass Sie den Realteil der kontinuierlichen Fraktion nehmen müssen. Diese relativ einfachen Gleichungen können verwendet werden, um die Wachstumsrate und die Reproduzierbarkeit numerisch zu berechnen. Wenn wir zum Beispiel schreiben  $r(\varepsilon)$  Um auf der Abhängigkeit der Wachstumsrate vom Parameter zu bestehen, werden wir sehen, dass wir im Allgemeinen Ungleichheit haben  $r(\varepsilon) \neq r(0)$  zum  $\varepsilon \neq 0$ . Mit anderen Worten, die Schwelle für das Bevölkerungswachstum ( $r > 0$ ) kann nicht einfach durch Mitteln des periodischen Koeffizienten erhalten werden, da dies gleichbedeutend mit der Aufnahme wäre  $\varepsilon = 0$ . Dieser Punkt wird mit einem SEIS / SEIR-Epidemiemodell von (Williams und Dye, 1997) veranschaulicht, das eine feste Latenzzeit und eine exponentiell verteilte Infektionsperiode umfasst.

Wir erhalten die Gleichungen (10) und (11) in Abschnitt 2. Aus ihnen finden wir die ungefähren Formeln (8) und (9) in Abschnitt 3. Das SEIS / SEIR-Epidemiemodell von (Williams und Dye), 1997 wird in Abschnitt 4 als Beispiel genommen. Die Schlussfolgerung erwähnt andere Beispiele.

## 2. Beweis von (10) und (11)

Nach (Thieme, 1984; Jagers, 1985) ist der Spektralradius des positiven linearen Operators (5) eine abnehmende Funktion von  $r$  und die Wachstumsrate des Modells (4) ist die einzige reelle Zahl, so dass Der Spektralradius ist gleich 1. Folglich ist die Wachstumsrate  $r$  auch die größte reelle Zahl, so dass es eine nicht triviale periodische Funktion gibt  $u(t)$  mit

$$\int_0^\infty \Phi(t, x) e^{-rx} u(t-x) dx = u(t), \quad \forall t. \quad (12)$$

Betrachten Sie zunächst den Fall, in dem  $\Phi(t, x) = p(t) \phi(x)$  mit einer periodischen Funktion der Periode  $T$ ,  $p(t)$ . Betrachten Sie die Zerlegungen der Fourier-Reihe

$$p(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} p_n e^{ni\omega t}, \quad u(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} u_n e^{ni\omega t},$$

mit  $\omega = 2\pi/T$ . Wie bereits erwähnt (Coale, 1972; Williams und Dye, 1997), entspricht Gleichung (12) einem unendlichen System linearer Gleichungen

$$\sum_{n \in \mathbb{Z}} p_{k-n} \phi_n(r) u_n = u_k \quad (k \in \mathbb{Z}), \quad (13)$$

und  $\phi_n$  ist definiert durch (7).

Betrachten Sie nun den speziellen Fall, in dem  $p(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$ . weil  $p(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}$  wird das System (13) geschrieben

$$\frac{\varepsilon}{2} \phi_{k-1}(r) u_{k-1} + \phi_k(r) u_k + \frac{\varepsilon}{2} \phi_{k+1}(r) u_{k+1} = u_k \quad (k \in \mathbb{Z}). \quad (14)$$

Wir können die von (Just, 2000) verwendete Methode für ein ähnliches tridiagonales System anpassen. Schreiben wir das System neu (14)

$$\frac{1}{\phi_k(r)} - 1 = \frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_{k-1}(r)}{\phi_k(r)} \frac{u_{k-1}}{u_k} + \frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_{k+1}(r)}{\phi_k(r)} \frac{u_{k+1}}{u_k}. \quad (15)$$

Wenn  $k = 0$  ist, wird diese Gleichung geschrieben

$$\frac{1}{\phi_0(r)} - 1 = \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_0(r)}{\phi_{-1}(r)} \frac{u_0}{u_{-1}}} + \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_0(r)}{\phi_1(r)} \frac{u_0}{u_1}}. \quad (16)$$

Aber (15), wobei  $k-1$  oder  $k+1$   $k$  ersetzen, zeigt auch

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_k(r)}{\phi_{k-1}(r)} \frac{u_k}{u_{k-1}} = \frac{1}{\phi_{k-1}(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_{k-1}(r)}{\phi_{k-2}(r)} \frac{u_{k-1}}{u_{k-2}}}, \quad (17)$$

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_k(r)}{\phi_{k+1}(r)} \frac{u_k}{u_{k+1}} = \frac{1}{\phi_{k+1}(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\phi_{k+1}(r)}{\phi_{k+2}(r)} \frac{u_{k+1}}{u_{k+2}}}. \quad (18)$$

Kombinieren wir (16) und (17) - (18) iterativ. Wir erhalten die kontinuierlichen Brüchen

$$\frac{1}{\phi_0(r)} - 1 = \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_{-1}(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_{-2}(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}} + \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_1(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\phi_2(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}.$$

weil  $\phi_k(r)$  und  $\phi_{-k}(r)$  sind komplexe konjugierte Zahlen, kommen wir zu "der charakteristischen Gleichung" (10). Die Wachstumsrate  $r$  ist die größte Lösung.

Der Beweis von (11) ist ähnlich, ausgehend vom Problem

$$\int_0^\infty \Phi(t, x) u(t-x) dx = R_0 u(t). \quad (19)$$

$R_0$  ist die größte reelle Zahl, für die diese Gleichung eine von Null verschiedene Lösung, perioden der Periode hat  $T$ . Für den speziellen Fall  $\Phi(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) \phi(x)$  Gleichung (19) führt zu

$$\frac{\varepsilon}{2} \phi_{k-1}(0) u_{k-1} + \phi_k(0) u_k + \frac{\varepsilon}{2} \phi_{k+1}(0) u_{k+1} = R_0 u_k \quad (k \in \mathbb{Z}),$$

und zu Gleichung (11).

### 3. Die ungefähren Formeln (8) - (9)

Ausgehend von (10) - (11) kann man leicht die Näherungen (8) - (9) finden, die in (Coale, 1972; Bacaër, 2007) auf kompliziertere Weise bewiesen wurden.

Beginnen wir mit der Wachstumsrate  $r$ . Suchen wir nach einer Näherung für  $\varepsilon$  small der Form  $r \simeq r_0 + r_1 \varepsilon + r_2 \varepsilon^2$ . Wenn  $\varepsilon = 0$  ist, wird die rechte Seite von (10) gelöscht und wir erhalten  $r_0$  als (eindeutige) Lösung der Gleichung  $\phi_0(r_0) = 1$  Dies ist natürlich identisch mit der Euler-Lotka-Gleichung (2). Übrigens die Veränderung  $\varepsilon \mapsto -\varepsilon$  entspricht zu ersetzen  $p(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$  mit  $p(t - T/2)$ . Nun der lineare Operator

$$u(t) \mapsto \int_0^\infty \Phi(t - T/2, x) e^{-rx} u(t-x) dx$$

auf dem Raum der periodischen Funktionen der Periode  $T$  hat die gleichen Eigenwerte wie der lineare Operator (5), wobei die Eigenfunktionen gerade um  $T/2$  verschoben sind. Um die Abhängigkeit von  $r$  von  $\varepsilon$  hervorzuheben, schreiben wir  $r(\varepsilon)$ . Wir haben also  $r(-\varepsilon) = r(\varepsilon)$  und  $r_1 = 0$ . (Bacaër, 2007) verwendeten ein ähnliches Argument für die Annäherung der Reproduzierbarkeit.

Wir haben also  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  und wir müssen bestimmen  $r_2$ . Die Wachstumsrate  $r$  ist eine Lösung für die implizite Gleichung (10), weil  $\phi_0(r_0) = 1$ , wir haben

$$\phi_0(r_0) - \phi_k(r_0) = \int_0^\infty \phi(x) e^{-r_0 x} (1 - e^{-k i \omega x}) dx \neq 0, \quad \forall k \geq 1$$

(vorausgesetzt zum Beispiel, dass die Funktion  $\phi(x)$  ist zumindest über einen kleinen Zeitraum streng positiv). Also haben wir  $\phi_k(r_0) \neq 1$  und  $1/\phi_k(r_0) - 1 \neq 0 \forall k \geq 1$ . Um nur den quadratischen Ausdruck in  $\varepsilon$  auf der rechten Seite von Gleichung (10) beizubehalten, ersetzen wir den Nenner durch seine Näherung niedrigster Ordnung. Wir ersetzen  $\phi_1(r)$  mit  $\phi_1(r_0)$ . Wir vernachlässigen den quadratischen Rest in  $\varepsilon$  der kontinuierlichen Fraktion. Wir erhalten

$$\frac{1}{\phi_0(r)} - 1 \simeq 2 \operatorname{Re} \left( \frac{\varepsilon^2/4}{1/\phi_1(r_0) - 1} \right). \quad (20)$$

Aber

$$\phi_0(r) \simeq \phi_0(r_0 + r_2 \varepsilon^2) \simeq \phi_0(r_0) + r_2 \varepsilon^2 \phi_0'(r_0) = 1 + r_2 \varepsilon^2 \phi_0'(r_0).$$

Wir verwenden die Annäherung an  $\phi_0(r)$ . Wir identifizieren die quadratischen Ausdrücke in  $\varepsilon$  in (20). Das gibt

$$r_2 = -\frac{1}{2 \phi_0'(r_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\phi_1(r_0) - 1} \right),$$

das entspricht (8). Diese Formel kann in einer etwas anderen Form geschrieben werden. In der Tat mit

$$c_1 = \int_0^\infty \phi(x) e^{-r_0 x} \cos(\omega x) dx, \quad s_1 = \int_0^\infty \phi(x) e^{-r_0 x} \sin(\omega x) dx,$$

wir haben  $\phi_1(r_0) = c_1 - i s_1$ . Damit

$$r_2 = -\frac{1}{2 \phi_0'(r_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{c_1 - i s_1}{1 - c_1 + i s_1} \right) = -\frac{1}{2 \phi_0'(r_0)} \frac{(1 - c_1) c_1 - s_1^2}{(1 - c_1)^2 + s_1^2},$$

Dies ist im Wesentlichen identisch mit der Formel (6.27) von (Coale, 1972).

Gleichfalls,  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  für  $\varepsilon$  klein. Aus Gleichung (3) oder Gleichung (11) mit  $\varepsilon = 0$ , wir haben  $R_{0,0} = \phi_0(0)$ . Um auf der rechten Seite von Gleichung (11) nur den quadratischen Ausdruck in  $\varepsilon$  zu halten, ersetzen wir den Nenner durch seine Näherung niedrigster Ordnung unter Verwendung von  $R_{0,0} = \phi_0(0)$ . Wir vernachlässigen den Rest der kontinuierlichen Fraktion, weil sie in  $\varepsilon$  quadratisch ist. Wir haben

$$\frac{R_0}{\phi_0(0)} - 1 \simeq 2 \operatorname{Re} \left( \frac{\varepsilon^2/4}{\phi_0(0)/\phi_1(0) - 1} \right).$$

Dies führt zu Formel (9).

## 4. Ein SEIS-Modell mit einer festen Latenzzeit

### 4.1 Hintergrund

Epidemische Modelle namens SEIR oder SEIS haben eine Latenzzeit und ein infektiöses Kompartiment. Sie waren Gegenstand zahlreicher mathematischer oder numerischer Studien, wenn zusätzlich die Kontaktrate periodisch ist (Williams und Dye, 1997; Schwartz und Smith, 1983; Aron und Schwartz, 1984; Kuznetsov und Piccardi, 1994; Moneim und Greenhalgh, 2005; Ma und Ma, 2006). (Earn et al., 2000) interessiert sich besonders für Masern. (Deguen et al., 2000) für Windpocken, während (Altizer et al., 2006; Grassly und Fraser, 2006) allgemeine Übersichten präsentieren. Trotz seiner Bedeutung für Tilgungsprobleme haben nur (Williams und Dye, 1997) und (Ma und Ma, 2006) die epidemische Schwelle untersucht, die von den linearisierten Gleichungen in der Nähe des Gleichgewichts ohne Krankheit abhängt. Die anderen Referenzen konzentrieren sich auf endemische Situationen, suchen nach Chaos oder versuchen, die Parameter abzuschätzen, und erwähnen das Problem nur, bevor sie sich sofort einfacheren Modellen ohne Verzögerungszeit zuwenden. Alle diese Referenzen benötigen eine exponentiell verteilte Infektionsperiode.

(Williams und Dye, 1997) verwenden Fourier-Reihen, um den Fall analytisch zu untersuchen, in dem die Latenzzeit eine feste Konstante ist und die Kontaktrate eine beliebige periodische Funktion ist. Die Autoren bestätigen, dass die Wachstumsrate der linearisierten Gleichungen nur durch ihren Mittelwert von der Rate des

periodischen Kontakts abhängt. Im Folgenden wird für den speziellen Fall einer sinusförmigen Kontaktrate gezeigt, dass dies nur für außergewöhnliche Werte der Parameter gelten kann. Man hätte dies mit der Näherungsformel (9) von (Coale, 1972) realisieren können.

(Ma und Ma, 2006) untersuchen numerisch ein SEIR-Modell, das ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen ist, das einer exponentiell verteilten Latenzzeit mit einer Kontaktrate entspricht, die wie folgt variiert  $1 + \varepsilon \cos \omega t$ . Die Autoren stellten fest, dass der Durchschnittswert der Kontaktrate nicht ausreichte, um die epidemische Schwelle zu bestimmen. (Bacaër, 2007) bestätigten diese Beobachtung analytisch unter Verwendung der Näherungsformel (9), die in diesem Beispiel zeigt, dass die Reproduzierbarkeit und damit auch die epidemische Schwelle von  $\varepsilon$  abhängt.

(Just, 2000) verwendet Fourier-Reihen, um eine lineare Verzögerungsdifferentialgleichung zu untersuchen, die formal der Linearisierung eines SEIS- oder SEIR-Modells mit einer festen Latenzzeit entspricht. Der Autor hat jedoch die Funktion gewählt  $c(t) = \varepsilon \cos(\omega t)$  für den Parameter, der der Kontaktrate entspricht, was im Kontext der Populationsdynamik nicht angemessen ist, da die Kontaktrate positiv sein muss (die Motivation von (Just, 2000) ist ein Ingenieurproblem). Der Autor gelangte zu einer charakteristischen Gleichung für die Wachstumsrate seines Modells mit kontinuierlichen Brüchen ähnlich (11).

## 4.2 Das Modell

Kehren wir zum Fall einer festen Latenzzeit zurück, die von Williams und Dye (1997) betrachtet wurde, und erinnern wir uns an die verschiedenen möglichen Formulierungen desselben SEIS-Modells. Wir stellen fest, dass das SEIR-Modell zu denselben linearisierten Gleichungen nahe dem Gleichgewicht ohne Krankheit führt. Es hat also die gleiche epidemische Schwelle.

Die Formulierung mit einer partiellen Differentialgleichung hat drei Kompartimente:

- $S(t)$  ist die gesunde Bevölkerung zum Zeitpunkt  $t$
- $E(t, x)$  ist die Population infiziert, aber noch nicht infektiös, die zum Zeitpunkt  $t$  für  $x$  Zeiteinheiten infiziert wurde
- $I(t)$  ist die infektiöse Population zum Zeitpunkt  $t$ .

Die Parameter des Modells sind

- $N$ : die Gesamtbevölkerung, die konstant bleibt;
- $L$ : die feste Latenzzeit;
- $a$ : die Heilungsrate infektiöser Menschen, so dass die Infektionsperiode exponentiell verteilt ist;
- $c(t)$ : Kontaktieren Sie die Rate zum Zeitpunkt  $t$ , die eine periodische Funktion mit der Periode  $T$  ist.

Das Modell ist

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -c(t) S(t) I(t)/N + a I(t), & E(t, 0) &= c(t) S(t) I(t)/N \\ \frac{\partial E}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial E}{\partial x}(t, x) &= 0 \quad (0 < x < L), & \frac{dI}{dt}(t) &= E(t, L) - a I(t), \end{aligned}$$

mit  $E(t, x) = 0 \forall x > L$ . Durch Integration der partiellen Differentialgleichung entlang der charakteristischen Linien erhalten wir  $E(t, L) = E(t - L, 0)$ . Das System kann daher in einer kompakteren Form unter Verwendung von Differentialverzögerungsgleichungen geschrieben werden:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -c(t) S(t) I(t)/N + a I(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) &= c(t - L) S(t - L) I(t - L)/N - a I(t). \end{aligned}$$

Wir linearisieren diese Gleichungen nahezu im Gleichgewicht ohne Krankheit ( $S = N, I = 0$ ). Wir erhalten

$$\frac{dI^*}{dt}(t) = c(t - L) I^*(t - L) - a I^*(t).$$

$i^*(t) = c(t) I^*(t)$  ist die Anzahl der Neuinfektionen pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt  $t$  in diesem linearisierten Modell. Wir haben

$$\frac{d}{dt} \left[ e^{at} I^*(t) \right] = e^{at} i^*(t - L).$$

Wir integrieren zwischen  $-\infty$  und  $t$  und wir ändern die Variable. Wir erhalten die folgende Integralgleichung für  $i^*(t)$ :

$$i^*(t) = c(t) \int_0^\infty f(x) i^*(t - x) dx, \quad (21)$$

mit

$$f(x) = \begin{cases} 0 & \forall x < L, \\ e^{-a(x-L)} & \forall x > L. \end{cases} \quad (22)$$

Gleichung (21) hat die Form (4) mit  $\Phi(t, x) = c(t) f(x)$ .

## 4.3 Numerisches Beispiel

Nehmen wir nun wie in Gleichung (6) an, dass  $c(t) = c_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t)]$ , damit  $\Phi(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) \phi(x)$  mit  $\phi(x) = c_0 f(x)$ . Nach Definition (7) haben wir

$$\phi_n(s) = c_0 \int_L^\infty e^{-a(x-L)} e^{-sx - ni\omega x} dx = c_0 \frac{e^{-sL - ni\omega L}}{s + a + ni\omega}. \quad (23)$$

Wir können dann die impliziten Gleichungen (10) und (11) für die Wachstumsrate und die Reproduzierbarkeit mit verschiedenen Werten der Parameter unter Verwendung einer einfachen Dichotomie lösen. Man beachte zum Beispiel, dass der Nenner auf der rechten Seite von Gleichung (10) durch die komplexe Zahl angenähert werden kann  $z_1$  mit dem iterativen Algorithmus

$$z_n = \frac{1}{\phi_n(r)} - 1, \quad z_{k-1} = \frac{1}{\phi_{k-1}(r)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{z_k} \quad (k = n, n-1, \dots, 2).$$

Der eingeführte Fehler ist sehr klein, wenn  $n$  groß genug genommen wird. Wir haben  $n = 20$  verwendet, aber das Ergebnis mit  $n = 2$  ist bereits sehr nahe. Darüber hinaus musste bei der Dichotomie vorsichtig vorgegangen werden, da die Gleichungen (10) und (11) mehrere reale Wurzeln haben können:  $r$  und  $R_0$  sind die größten. 1 zeigt die Reproduzierbarkeit als Funktion der Latenzzeit  $L$  für verschiedene Werte von  $\varepsilon$ . Für  $T$  und  $a$  nahmen wir die gleichen Werte wie in (Williams und

Dye, 1997). Zum  $c_0$ , wir nehmen  $c_0/a = 1,2$  anstatt  $c_0/a = 1,5$  wie in (Williams und Dye, 1997). Beachten Sie jedoch mit Gleichung (11), dass wenn  $c_0$  wird dann mit einer Konstanten multipliziert  $R_0$  wird mit der gleichen Konstante multipliziert. Die Form von Abbildung 1 bleibt also gleich, jedoch mit einem anderen Maßstab auf der vertikalen Achse.

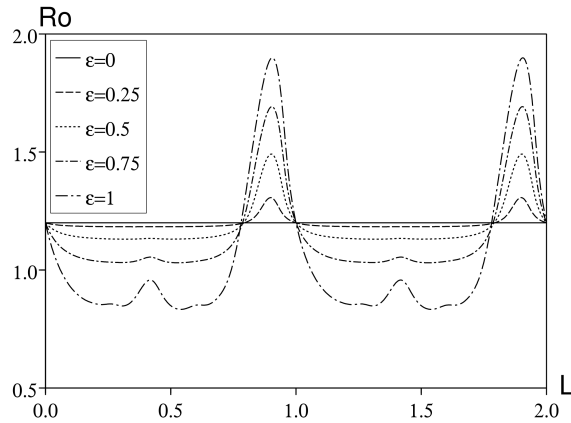


Abbildung 1. Reproduzierbarkeit  $R_0$  abhängig von der Latenzzeit  $L$  zum  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . Andere Parameter:  $T = 1$ ,  $\log 2/a = 1/12$  und  $c_0/a = 1,2$ .

Für einen gegebenen Wert der Latenzzeit kann die Reproduzierbarkeit in Abhängigkeit von  $\varepsilon$  erheblich variieren. Zum  $\varepsilon = 1$ , ein großer Teil der Kurve für  $R_0$  liegt unter 1, d. h. unter der epidemischen Schwelle, während  $R_{0,0} = c_0/a$  (der Wert entsprechend  $\varepsilon = 0$ ) liegt über diesem Schwellenwert: Die Mittelung der Kontakttrate würde ein falsches Ergebnis vorhersagen. Hier sind einige andere Hinweise:

- $R_0$  ist unabhängig von  $L$  wenn  $\varepsilon = 0$
- $R_0$  ist eine Funktion von  $L$ , die mit der Periode  $T$  periodisch ist
- $R_0$  hängt nicht von  $\varepsilon$  ab wenn  $L = 0$  und daher auch, wenn  $L$  ein ganzzahliges Vielfaches von  $T$  ist ;
- für eine bestimmte Latenzzeit  $L$  kann die Reproduzierbarkeit eine zunehmende oder abnehmende Funktion von sein  $\varepsilon$ .

Der erste Punkt ist bekannt: Mit (3) oder (11) haben wir  $R_0 = \phi_0(0) = c_0/a$  wenn  $\varepsilon = 0$ . Ohne Periodizität hat die Latenzzeit keinen Einfluss auf die Anzahl der Sekundärfälle, da alle Personen die Latenzzeit überleben und infektiös werden und die Kontakttrate gleich bleibt.

Der zweite Punkt ergibt sich aus Gleichung (11) und aus der Tatsache, dass

$$\phi_n(0) = c_0 e^{-ni\omega L} / (a + ni\omega)$$

bleibt unverändert, wenn  $L$  durch  $L + T$  ersetzt wird. Intuitiv erfährt ein infiziertes Individuum nach einer Latenzzeit  $L$  oder nach einer Latenzzeit  $L + T$  dieselbe Umgebung ; es erzeugt die gleiche Anzahl von Sekundärfällen.

Der dritte Punkt ist ebenfalls bekannt. Wenn  $L = 0$  ist, wird das Modell auf ein SIS-Modell mit einer exponentiell verteilten Infektionsperiode reduziert. In diesem speziellen Fall wird die Reproduzierbarkeit durch Mitteln der Kontakttrate erhalten (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5; Bacaër, 2007, §5.1.1 und eingeschlossene Referenzen). Tatsächlich,  $R_0 = c_0/a$  ist eine Lösung von (11), wenn  $L = 0$  ist, weil  $R_0/\phi_n(0) - 1 = R_0(a + ni\omega)/c_0 - 1 = ni\omega/a$  ist für jede ganze Zahl  $n \geq 1$  rein imaginär : Die linke und rechte Seite von (11) sind gleich 0.

Um den vierten Punkt zu verstehen, verwenden wir die ungefähre Formel (9). Wir haben  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  mit

$$R_{0,0} = \frac{c_0}{a} \quad , \quad R_{0,2} = \frac{c_0}{2a} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{e^{i\omega L}(1 + i\omega/a) - 1} \right).$$

Zum  $\varepsilon$  klein,  $R_0$  ist eine zunehmende (oder abnehmende) Funktion von  $\varepsilon$  wenn  $R_{0,2} > 0$  (oder  $R_{0,2} < 0$ ).  $R_{0,2} = 0$  dann und nur dann, wenn  $e^{i\omega L}(1 + i\omega/a) - 1$  ist eine reine imaginäre Zahl. Diese Bedingung ist geschrieben

$$\cos(\omega L) - \frac{\omega}{a} \sin(\omega L) - 1 = 0.$$

Wir definieren  $\psi \in (0, \pi/2)$  die einzige reelle Zahl mit

$$\cos \psi = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/a)^2}} \quad , \quad \sin \psi = \frac{\omega/a}{\sqrt{1 + (\omega/a)^2}} \quad ,$$

das heißt  $\psi = \arctan(\omega/a)$ . Dies hängt nur vom Produkt ab  $aT$ . Also haben wir  $R_{0,2} = 0$  dann und nur dann, wenn

$$\cos(\omega L + \psi) = \cos(\omega L) \cos \psi - \sin(\omega L) \sin \psi = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/a)^2}} = \cos \psi \quad ,$$

das heißt  $\omega L + \psi = \pm \psi + 2k\pi$  zum  $k \in \mathbb{Z}$ . weil  $\omega = 2\pi/T$ , wir haben  $R_{0,2} = 0$  wenn  $L = kT$  oder  $L = (k - \psi/\pi)T$  mit  $k \in \mathbb{Z}$ . Insbesondere mit den numerischen Werten in Abbildung 1,  $R_{0,2} = 0$  wenn  $L/T = 1 - \psi/\pi \simeq 0,794$ . Im Gegensatz zu Abbildung 1 kreuzen die vier Kurven jedoch nicht die horizontale Linie  $R_0 = c_0/a$  genau in  $L/T = 1 - \psi/\pi$  aber sehr nah.

In ähnlicher Weise zeigt 2 die Wachstumsrate als Funktion der Latenzzeit für verschiedene Werte von  $\varepsilon$  aber mit  $T$ ,  $c_0$  und  $a$  wie zuvor gegeben. Die Wachstumsrate ist nicht eine periodische Funktion von  $L$ . Diese Rate nimmt mit der Latenzzeit ab, jedoch nicht monoton. Es gibt Resonanzen zwischen  $L$  und  $T$ .

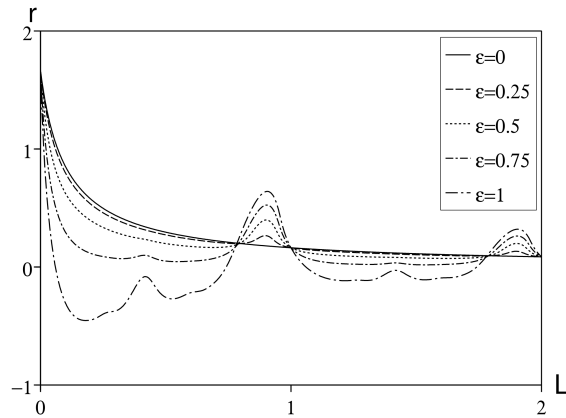


Abbildung 2. Die Wachstumsrate  $r$  abhängig von der Latenzzeit  $L$  zum  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . Die anderen Parameter sind wie in Abbildung 1.

Jedoch,  $r$  ist immer noch unabhängig von  $\varepsilon$  wenn  $L$  ein Vielfaches von  $T$  ist, d.h.  $L = kT$  mit  $k = 0, 1, 2, \dots$ . Denken Sie daran  $r_0$  ist die einzige Lösung für die Gleichung

$$\phi_0(r_0) = 1 \Leftrightarrow c_0 e^{-r_0 k T} / (r_0 + a) = 1.$$

$r = r_0$  ist auch eine Lösung von Gleichung (10), weil

$$1/\phi_n(r) - 1 = (r_0 + a + ni\omega) e^{r_0 k T} / c_0 - 1 = ni\omega e^{r_0 k T} / c_0$$

ist rein imaginär für  $n \geq 1$ : Die linke und rechte Seite von (10) sind Null.

Für eine allgemeine Latenzzeit  $L$  unter Verwendung von (8) und (23) haben wir  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  zum  $\varepsilon$  klein, mit  $r_0$  implizit definiert durch

$$\phi_0(r_0) = 1 \Leftrightarrow c_0 e^{-r_0 L} / (r_0 + a) = 1.$$

$r_2$  ist gegeben durch (8) und (23). Mit

$$\begin{aligned} \phi_1(r_0) &= c_0 \frac{e^{-r_0 L - i\omega L}}{r_0 + a + i\omega} = c_0 \frac{e^{-r_0 L}}{r_0 + a} \times \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega / (r_0 + a)} = \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega / (r_0 + a)}, \\ \phi_0'(r_0) &= -c_0 \frac{e^{-r_0 L}}{r_0 + a} \left( L + \frac{1}{r_0 + a} \right) = -\left( L + \frac{1}{r_0 + a} \right), \end{aligned}$$

wir erhalten

$$\begin{aligned} r_2 &= -\frac{1}{2\phi_0'(r_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\phi_1(r_0) - 1} \right) \\ &= \frac{1}{2[L + 1/(r_0 + a)]} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{e^{i\omega L} [1 + i\omega / (r_0 + a)] - 1} \right). \end{aligned}$$

## 5. Schlussfolgerung

Abgesehen von den im vorherigen Abschnitt erwähnten SEIS / SEIR-Modellen wird die lineare Stabilität des trivialen Gleichgewichts mehrerer anderer Populationsmodelle auf Gleichung (4) reduziert, wobei  $\Phi(t, x)$  ist gegeben durch (6). Dies ist insbesondere bei Epidemiemodellen mit  $n$  infizierten Kompartimenten der Fall, bei denen die Infektion einem Zyklus folgt ( $I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow \dots \rightarrow I_n \rightarrow I_1$ ) und nur mit sinusförmiger Kontaktfunktion. Siehe (Bacaër, 2007) und Referenzen für Malaria und Cholera. Das SIS / SIR-Epidemiemodell mit einer festen Infektionsperiode  $L$  und einer sinusförmigen Kontaktrate entspricht

$$\phi(x) = c_0 \quad \forall x < L, \quad \phi(x) = 0 \quad \forall x > L.$$

In diesem Fall,

$$\phi_n(s) = c_0 (1 - e^{-sL - ni\omega L}) / (s + ni\omega).$$

Wie im vorherigen Abschnitt sind die Reproduzierbarkeit und die Wachstumsrate unabhängig von  $\varepsilon$ , wenn  $L$  ein Vielfaches von  $T$  ist. Dies ist ein entarteter Fall, da es keinen Grund für die Infektionsperiode gibt, eine arithmetische Beziehung zur Kontaktperiode zu haben, die normalerweise eine Woche (weniger Kontakt an Wochenenden) oder ein Jahr beträgt. (weniger Kontakte während der Sommerferien für Kinderkrankheiten, höhere Wahrscheinlichkeit der Übertragung von durch die Luft übertragenen Krankheiten im Winter). Der Fall  $L = T$  hat in der mathematischen Literatur dennoch viel Aufmerksamkeit erhalten (Cooke und Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977 und 1978).

Die allgemeinere Bedeutung unserer Ergebnisse besteht darin, dass die Mittelung von Reproduzierbarkeit und Wachstumsrate als außergewöhnlich angesehen werden sollte. Abgesehen von degenerierten Fällen, die den bereits erwähnten ähnlich sind, besteht nach unserem Kenntnisstand die einzige Situation, in der die Mittelung korrekt ist, darin, dass bei einem infektiösen Kompartiment eine exponentiell verteilte Infektionsperiode und keine Latenzzeit vorliegt (Bacaër und Guernaoui, 2006, §5; Bacaër, 2007, §5.1.1 und seine Referenzen). Die Mittelung ist nicht korrekt für Abweichungen, beispielsweise zwei infektiöse Kompartimente wie bei Vektorerkrankungen (Bacaër, 2007, §4.1) oder eine nicht exponentiell verteilte Infektionsperiode (Bacaër, 2007, §5.1). 1) oder eine Latenzzeit ungleich Null (Bacaër, 2007, §5.1.2).

### Vielen Dank

Diese Arbeit wurde durchgeführt, während NB SACEMA in Stellenbosch besuchte.

### Literaturhinweise

- S. Altizer, A. Dobson, P. Hosseini, P. Hudson, M. Pascual, P. Rohani (2006) Seasonality and the dynamics of infectious diseases, *Ecol. Lett.* 9, 467–484.
- J.L. Aron, I.B. Schwartz (1984) Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model, *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.

- 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, *Bull. Math. Biol.* 69, 1067–1091.
- A. J. Coale (1972) *The Growth and Structure of Human Populations : A Mathematical Investigation.* Princeton University Press.
- K. L. Cooke, J. L. Kaplan (1976) A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth, *Math. Biosci.* 31, 87–104.
- S. Deguen, G. Thomas, N. P. Chau (2000) Estimation of the contact rate in a seasonal SEIR model : application to chickenpox incidence in France, *Statist. Med.* 19, 1207–1216.
- O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases : Model Building, Analysis and Interpretation.* John Wiley & Sons, New York.
- D. J. D. Earn, P. Rohani, B. M. Bolker, B. T. Grenfell (2000) A simple model for complex dynamical transitions in epidemics, *Science* 287, 667–670.
- L. Euler (1760/1767) *Recherches générales sur la mortalité et la multiplication du genre humain.* Histoire de l'Académie royale des sciences et belles-lettres de Berlin, 144–164. <http://bibliothek.bbaw.de>
- N. C. Grassly, C. Fraser (2006) Seasonal infectious disease epidemiology, *Proc. R. Soc. B* 273, 2541–2550.
- P. Jagers, O. Nerman (1985) Branching processes in periodically varying environment, *Ann. Prob.* 13, 254–268.
- W. Just (2000) On the eigenvalue spectrum for time-delayed Floquet problems, *Physica D* 142, 153–165.
- Yu. A. Kuznetsov, C. Piccardi (1994) Bifurcation analysis of periodic SEIR and SIR epidemic models, *J. Math. Biol.* 32, 109–121.
- P. H. Leslie (1945) On the use of matrices in certain population mathematics, *Biometrika* 33, 213–245.
- A. J. Lotka (1939) *Théorie analytique des associations biologiques : analyse démographique avec application particulière à l'espèce humaine.* Hermann, Paris.
- J. Ma, Z. Ma (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models, *Math. Biosci. Eng.* 3, 161–172.
- I. A. Moneim, D. Greenhalgh (2005) Use of a periodic vaccination strategy to control the spread of epidemics with seasonally varying contact rate, *Math. Biosci. Eng.* 2, 591–611.
- R. D. Nussbaum (1977) Periodic solutions of some integral equations from the theory of epidemics. In : V. Lakshmikantham, ed., *Nonlinear Systems and Applications*, Academic Press, New York. 235–257.
- R. D. Nussbaum (1978) A periodicity threshold theorem for some nonlinear integral equations, *SIAM J. Math. Anal.* 9, 356–376.
- I. B. Schwartz, H. L. Smith (1983) Infinite subharmonic bifurcation in an SEIR epidemic model, *J. Math. Biol.* 18, 233–253.
- H. L. Smith (1977) On periodic solutions of a delay integral equation modelling epidemics, *J. Math. Biol.* 4, 69–80.
- H. R. Thieme (1984) Renewal theorems for linear periodic Volterra integral equations, *J. Integr. Equ.* 7, 253–277.
- B. G. Williams, C. Dye (1997) Infectious disease persistence when transmission varies seasonally, *Math. Biosci.* 145, 77–88.