

# Groeiensnelheid en reproduceerbaarheid voor populatiemodellen met een simpele periodieke factor

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

Nicolas Bacaër

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

Rachid Ouifki

SACEMA, DST / NRF Centre of Excellence in Epidemiological Analysis and Modelling, University of Stellenbosch, Zuid-Afrika

## Overzicht

Voor populatiemodellen met een periodieke sinusoidale coëfficiënt laten we zien dat de groeiensnelheid en de reproduceerbaarheid oplossingen zijn van eenvoudige vergelijkingen met continue breuken. Als voorbeeld bekijken we een SEIS-model opnieuw met een vaste latentieperiode, een exponentieel verdeelde infectieuze periode en een sinusoidaal contactpercentage afkomstig van [Math. Biosci. 145 (1997) 77-88]. We laten zien dat, afgezien van enkele uitzonderlijke waarden van de parameters, de epidemische drempel niet alleen afhangt van het gemiddelde contactpercentage, maar ook van de amplitude van de fluctuaties.

## 1. Inleiding

Lotka (1939) bestudeerde een lineair bevolkingsmodel dat het aantal geboorten per tijdseenheid relateert aan tijd  $t$ ,  $B(t)$ , met vruchtbaarheid  $f(x)$  en met sterfelijkheid  $\mu(x)$  op leeftijd  $x$ :

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

met  $\phi(x) = f(x) e^{-\int_0^x \mu(y) dy}$ . Hij liet dat zien  $B(t)$  en de totale bevolking groeit exponentieel, zoals  $e^{rt}$ , waarbij  $r$  de enige wortel van de vergelijking is

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

De discrete-tijd-analogen van (1) en (2) zijn het Leslie-populatiematrixmodel en de karakteristieke vergelijking van de Leslie-matrix (1945). Euler had al in 1760 een bepaald geval bestudeerd. We noemen (2) vaak "de Euler-Lotka-vergelijking". Lotka gebruikte de notatie

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

Het is het gemiddelde aantal nakomelingen dat een individu tijdens zijn leven heeft gegenereerd.  $R_0$  is reproduceerbaarheid. De bevolking groeit ( $r > 0$ ) als  $R_0 > 1$ . Het neemt af ( $r < 0$ ) als  $R_0 < 1$ . Het model (1) komt ook voor in de studie van de lineaire stabiliteit van het ziektevrije evenwicht van epidemische modellen: de variabele  $x$  vertegenwoordigt dan de tijd die is verstreken sinds infectie en  $B(t)$  de incidentie van infecties aan het begin van de epidemie (Diekmann en Heesterbeek, 2000).

Veel dieren- en plantenpopulaties en veel infectieziekten vertonen seizoensgebonden schommelingen. Deze fluctuaties beïnvloeden zowel de groeiensnelheid als de reproduceerbaarheid. (Thieme, 1984; Jagers, 1985) vervangen het model (1) door

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

$\Phi(t, x)$  een periodieke functie van  $t$  periode  $T$ . De groeiensnelheid  $r$  is dan het enige reële getal waarvoor de spectrale straal van de lineaire integraaloperator, over de ruimte van periodieke continue functies van periode  $T$ , gelijk is aan 1

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

(Bacaër en Guernaoui, 2006; Bacaër, 2007) hebben gesuggereerd dat reproduceerbaarheid op dezelfde manier kan worden gedefinieerd als de spectrale straal van de operator

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

Op dezelfde ruimte periodieke continue functies van periode  $T$ . Zoals eerder,  $r > 0$  als  $R_0 > 1$  en  $r < 0$  als  $R_0 < 1$ . Als de functie  $\Phi(t, x)$  hangt niet af van  $t$ , deze definities en resultaten worden gereduceerd tot die van Lotka.

Veronderstel dat nu

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

met  $\omega = 2\pi/T$ ,  $|\varepsilon| \leq 1$  en  $\phi \geq 0$ . We definiëren

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

Wij nemen aan  $\xi < 0$ . We definiëren

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

Coale (1972, hoofdstuk 6) heeft dat met verschillende aantekeningen aangetoond  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  voor  $\varepsilon$  klein waar  $r_0$  is impliciet gedefinieerd en  $r_2$  expliciet door

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

Het symbool  $\operatorname{Re}(z)$  geeft het echte deel van het complexe getal  $z$  aan. In (Bacaër, 2007) hebben we op dezelfde manier laten zien dat  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  voor  $\varepsilon$  klein waar

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

In dit artikel passen we een methode aan die wordt gebruikt door (Just, 2000). We laten in het specifieke geval (6) zien dat de groeisnelheid en de reproduceerbaarheid de grootste echte wortels zijn van vergelijkingen met continue breuken.

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

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

$\forall |\varepsilon| \leq 1$ . Merk opnieuw op aan de rechterkant dat je het echte deel van de continue breuk moet nemen. Deze relatief eenvoudige vergelijkingen kunnen worden gebruikt om de groeisnelheid en reproduceerbaarheid numeriek te berekenen. Als we bijvoorbeeld schrijven  $r(\varepsilon)$  om aan te dringen op de afhankelijkheid van het groeipcentage van de parameter, dan zullen we zien dat we over het algemeen ongelijkheid hebben  $r(\varepsilon) \neq r(0)$  voor  $\varepsilon \neq 0$ . Met andere woorden, de drempel voor bevolkingsgroei ( $r > 0$ ) kan niet eenvoudig worden verkregen door de periodieke coëfficiënt te middelen, aangezien dit gelijk zou zijn aan het nemen  $\varepsilon = 0$ . Dit punt wordt geïllustreerd met een SEIS / SEIR-epidemiemodel uit (Williams en Dye, 1997), dat een vaste latentieperiode en een exponentieel verdeelde infectieuze periode omvat.

We verkrijgen vergelijkingen (10) en (11) in sectie 2. Van hen vinden we de geschatte formules (8) en (9) in sectie 3. Het SEIS / SEIR-epidemiemodel van (Williams en Dye, 1997) wordt als voorbeeld genomen in paragraaf 4. De conclusie vermeldt andere voorbeelden.

## 2. Bewijs van (10) en (11)

Volgens (Thieme, 1984; Jagers, 1985) is de spectrale straal van de positieve lineaire operator (5) een afnemende functie van  $r$  en is de groeisnelheid van het model (4) het enige reële getal zodat spectrale straal is gelijk aan 1. Bijgevolg is de groeisnelheid  $r$  ook het grootste reële getal zodat er een niet-triviale periodieke functie is  $u(t)$  met

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

Laten we eerst het geval bekijken waar  $\Phi(t, x) = p(t) \phi(x)$  met een periodieke functie van periode  $T$ ,  $p(t)$ . Overweeg de Fourier-serie decomposities

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

met  $\omega = 2\pi/T$ . Zoals opgemerkt (Coale, 1972; Williams en Dye, 1997), is vergelijking (12) equivalent aan een oneindig systeem van lineaire vergelijkingen

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

en  $\phi_n$  wordt gedefinieerd door (7).

Overweeg nu het specifieke geval waar  $p(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$ . Omdat  $p(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}$  wordt het systeem (13) geschreven

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

We kunnen de door (Just, 2000) gebruikte methode aanpassen voor een vergelijkbaar tridiagonaal systeem. Laten we het systeem herschrijven (14)

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

Als  $k = 0$ , wordt deze vergelijking geschreven

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

Maar (15), met  $k-1$  of  $k+1$  ter vervanging van  $k$ , laat ook zien

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

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

Laten we iteratief (16) en (17) - (18) combineren. We krijgen de continue breuken

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

Omdat  $\phi_k(r)$  en  $\phi_{-k}(r)$  zijn complexe geconjugeerde getallen, komen we uit op "de karakteristieke vergelijking" (10). De groeisnelheid  $r$  is de grootste oplossing.

Het bewijs van (11) is vergelijkbaar, te beginnen bij het probleem

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

$R_0$  is de grootste reële getal waarvoor deze vergelijking een oplossing nul, periodieke periode  $T$ . Voor het specifieke geval  $\Phi(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) \phi(x)$ , vergelijking (19) leidt tot

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

en vergelijking (11).

### 3. De geschatte formules (8) - (9)

Vanaf (10) - (11) zijn de benaderingen (8) - (9) gemakkelijk te vinden, die op een meer gecompliceerde manier zijn bewezen in (Coale, 1972; Bacaër, 2007).

Laten we beginnen met het groeipercentage  $r$ . Laten we een benadering zoeken voor  $\varepsilon$  klein van het formulier  $r \simeq r_0 + r_1 \varepsilon + r_2 \varepsilon^2$ . Als  $\varepsilon = 0$ , wordt de rechterkant van (10) geannuleerd en krijgen we  $r_0$  als (unieke) oplossing voor de vergelijking  $\phi_0(r_0) = 1$ , wat natuurlijk identiek is aan de vergelijking van Euler-Lotka (2). Trouwens, de verandering  $\varepsilon \mapsto -\varepsilon$  komt overeen met vervangen  $p(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$  met  $p(t - T/2)$ . Nu de lineaire operator

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

op de ruimte van de periodieke functies van periode  $T$  heeft dezelfde eigenwaarden als de lineaire operator (5), waarbij de eigenfuncties net verschoven zijn door  $T/2$ . Laten we schrijven om de afhankelijkheid van  $r$  van  $\varepsilon$  te benadrukken  $r(\varepsilon)$ . We hebben dus  $r(-\varepsilon) = r(\varepsilon)$  en  $r_1 = 0$ . (Bacaër, 2007) gebruikte een soortgelijk argument voor de benadering van reproduceerbaarheid.

We hebben daarom  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  en we moeten bepalen  $r_2$ . De groeisnelheid  $r$  is een oplossing voor de impliciete vergelijking (10). Omdat  $\phi_0(r_0) = 1$ , men heeft

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

(ervan uitgaande dat bijvoorbeeld de functie  $\phi(x)$  is ten minste gedurende een korte periode strikt positief). Dus we hebben  $\phi_k(r_0) \neq 1$  en  $1/\phi_k(r_0) - 1 \neq 0 \forall k \geq 1$ . Om alleen de kwadratische uitdrukking in  $\varepsilon$  aan de rechterkant van vergelijking (10) te behouden, vervangen we de noemer door de benadering van de laagste orde. We vervangen  $\phi_1(r)$  met  $\phi_1(r_0)$ . We negeren de kwadratische rest in  $\varepsilon$  van de continue fractie. We verkrijgen

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

Maar

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

We gebruiken de benadering tot  $\phi_0(r)$ . We identificeren de kwadratische uitdrukkingen in  $\varepsilon$  in (20). Dit geeft

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

wat gelijk is aan (8). Deze formule kan in een iets andere vorm worden geschreven. Inderdaad, met

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

men heeft  $\phi_1(r_0) = c_1 - is_1$ . Dus

$$r_2 = -\frac{1}{2 \phi_0'(r_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{c_1 - is_1}{1 - c_1 + is_1} \right) = -\frac{1}{2 \phi_0'(r_0)} \frac{(1 - c_1) c_1 - s_1^2}{(1 - c_1)^2 + s_1^2},$$

die in wezen identiek is aan de formule (6.27) van (Coale, 1972).

Hetzelfde,  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$  voor  $\varepsilon$  klein. Van vergelijking (3) of vergelijking (11) met  $\varepsilon = 0$ , men heeft  $R_{0,0} = \phi_0(0)$ . Om aan de rechterkant van vergelijking (11) alleen de kwadratische uitdrukking in  $\varepsilon$  te houden, vervangen we de noemer door de benadering van de laagste orde, met  $R_{0,0} = \phi_0(0)$ . We negeren de rest van de continue fractie omdat deze kwadratisch is in  $\varepsilon$ . Men heeft

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

Dit leidt tot formule (9).

## 4. Een SEIS-model met een vaste latentieperiode

### 4.1 Achtergrond

De epidemische modellen SEIR of SEIS hebben een latentieperiode en een infectieus compartiment. Ze zijn het onderwerp geweest van tal van wiskundige of numerieke onderzoeken wanneer het contactpercentage bovendien periodiek is (Williams en Dye, 1997; Schwartz en Smith, 1983; Aron en Schwartz, 1984; Kuznetsov en Piccardi, 1994; Moneim en Greenhalgh, 2005; Ma en Ma, 2006). (Earn et al., 2000) is vooral geïnteresseerd in mazelen (Deguen et al., 2000) bij waterpokken, terwijl (Altizer et al., 2006; Grassly en Fraser, 2006) algemene recensies geven. Ondanks het belang ervan voor uitroeiingsproblemen, hebben alleen (Williams en Dye, 1997) en (Ma en Ma, 2006) de epidemiedrempel bestudeerd, die afhangt van de gelineariseerde vergelijkingen in de buurt van evenwicht zonder ziekte. De andere referenties richten zich op endemische situaties, zoeken naar chaos of proberen de parameters in te schatten, en vermelden alleen het probleem voordat ze onmiddellijk overgaan op eenvoudigere modellen zonder vertraging. Al deze referenties nemen een besmettelijke periode in beslag die exponentieel wordt verspreid.

(Williams en Dye, 1997) gebruikt Fourier-reeksen om analytisch het geval te analyseren waarin de latentieperiode een vaste constante is en waar de contactsnelheid een willekeurige periodieke functie is. De auteurs stellen dat de groeisnelheid van de gelineariseerde vergelijkingen alleen afhangt van de snelheid

van periodiek contact door zijn gemiddelde waarde. Hieronder wordt voor het specifieke geval van een sinusoidale contactsnelheid weergegeven dat dit alleen kan gelden voor uitzonderlijke waarden van de parameters. Dit had men kunnen realiseren door gebruik te maken van de benaderde formule (9) van (Coale, 1972).

(Ma en Ma, 2006) bestudeert numeriek een SEIR-model, een systeem van gewone differentiaalvergelijkingen, dat overeenkomt met een latentieperiode die exponentieel is verdeeld, met een contactfrequentie die varieert als  $1 + \varepsilon \cos \omega t$ . De auteurs ontdekten dat de gemiddelde waarde van het contactpercentage niet voldoende was om de epidemiedrempel te bepalen. (Bacaër, 2007) bevestigde deze waarneming analytisch met behulp van de benaderde formule (9), die in dit voorbeeld laat zien dat reproduceerbaarheid, en dus ook de epidemische drempel, afhangt van  $\varepsilon$ .

(Just, 2000) gebruikt Fourier-reeksen om een vertragsverschil lineaire vergelijking te bestuderen, wat formeel hetzelfde is als de linearisatie van een SEIS- of SEIR-model met een vaste latentieperiode. Maar de auteur koos de functie  $c(t) = \varepsilon \cos(\omega t)$  voor de parameter die overeenkomt met het contactpercentage, wat niet geschikt is in de context van bevolkingsdynamiek omdat het contactpercentage positief moet zijn (de motivatie van (Just, 2000) is een ingenieursprobleem). Voor de groeisnelheid van zijn model kwam de auteur tot een karakteristieke vergelijking met continue breuken vergelijkbaar met (11).

## 4.2 Het model

Laten we terugkeren naar het geval van een periode met vaste latentie die is overwogen door Williams en Dye (1997) en de verschillende mogelijke formuleringen van hetzelfde SEIS-model in herinnering brengen. We merken op dat het SEIR-model leidt tot dezelfde gelineariseerde vergelijkingen in de buurt van evenwicht zonder ziekte. Het heeft dus dezelfde epidemiedrempel.

De formulering met een partiële differentiaalvergelijking heeft drie compartimenten:

- $S(t)$  is de gezonde populatie op tijdstip  $t$
- $E(t, x)$  is de populatie besmet maar nog niet besmettelijk, die op het tijdstip  $t$  al  $x$  tijdseenheden besmet is
- $I(t)$  is de besmettelijke populatie op het tijdstip  $t$ .

De parameters van het model zijn

- $N$ : de totale bevolking, die constant blijft;
- $L$ : de vaste latentieperiode;
- $a$ : het genezingspercentage van besmettelijke mensen, zodat de besmettelijke periode exponentieel wordt verdeeld;
- $c(t)$ : Contact rate op tijdstip  $t$ , dat een periodieke functie met periode  $T$ .

Het model is

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

met  $E(t, x) = 0 \forall x > L$ . Door de partiële differentiaalvergelijking langs de karakteristieke lijnen te integreren, verkrijgen we  $E(t, L) = E(t - L, 0)$ . Het systeem kan daarom in een compactere vorm worden geschreven met behulp van differentiaalvertragsvergelijkingen:

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

We lineariseren deze vergelijkingen in de buurt van evenwicht zonder ziekte ( $S = N, I = 0$ ). We verkrijgen

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

$i^*(t) = c(t) I^*(t)$  is het aantal nieuwe infecties per tijdseenheid op tijdstip  $t$  in dit gelineariseerde model. Men heeft

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

We integreren tussen  $-\infty$  en  $t$  en we veranderen de variabele. We krijgen de volgende integraalvergelijking voor  $i^*(t)$ :

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

met

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

Vergelijking (21) heeft de vorm (4) met  $\Phi(t, x) = c(t) f(x)$ .

## 4.3 Numeriek voorbeeld

Veronderstel nu dat in vergelijking (6) dat  $c(t) = c_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t)]$ , zodat  $\Phi(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) \phi(x)$  met  $\phi(x) = c_0 f(x)$ . Volgens definitie (7) hebben we

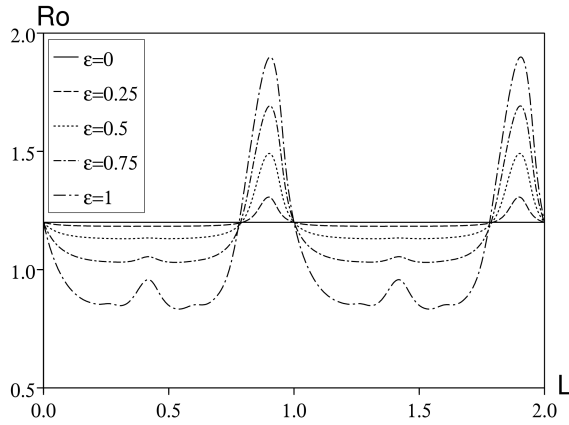
$$\phi_n(s) = c_0 \int_L^\infty e^{-a(x-L)} e^{-sx - ni\omega x} dx = c_0 \frac{e^{-sL - ni\omega L}}{s + a + ni\omega}. \tag{23}$$

Vervolgens kunnen we de impliciete vergelijkingen (10) en (11) voor de groeisnelheid en de reproduceerbaarheid oplossen met verschillende waarden van de parameters met behulp van een eenvoudige dichotomie. Merk bijvoorbeeld op dat de noemer aan de rechterkant van vergelijking (10) kan worden benaderd door het complexe getal  $z_1$ , met het iteratieve algoritme

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

De ingevoerde fout is erg klein als  $n$  groot genoeg wordt genomen. We gebruikten  $n = 20$  maar het resultaat met  $n = 2$  is al heel dichtbij. Verder moest er voorzichtig worden omgegaan met de dichotomie omdat vergelijkingen (10) en (11) verschillende echte wortels kunnen hebben:  $r$  en  $R_0$  zijn de grootste. Figuur 1 toont de reproduceerbaarheid als functie van de latentieperiode  $L$ , voor verschillende waarden van  $\varepsilon$ . Voor  $T$  en  $a$ , namen we dezelfde waarden als in (Williams en Dye, 1997). Voor  $c_0$ , wij namen  $c_0/a = 1,2$  in plaats van  $c_0/a = 1,5$  zoals in (Williams en Dye, 1997). Merk echter op met vergelijking (11) dat als  $c_0$  wordt dan

vermenigvuldigd met een constante  $R_0$  wordt vermenigvuldigd met dezelfde constante. De vorm van figuur 1 blijft dus hetzelfde, maar met een andere schaal op de verticale as.



Figuur 1. Reproduceerbaarheid  $R_0$  afhankelijk van de latentieperiode  $L$  voor  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . Andere parameters:  $T = 1$ ,  $\log 2/a = 1/12$  en  $c_0/a = 1,2$ .

Voor een gegeven waarde van de latentieperiode kan de reproduceerbaarheid aanzienlijk variëren als functie van  $\varepsilon$ . Voor  $\varepsilon = 1$ , een groot deel van de curve voor  $R_0$  lager is dan 1, d.w.z. onder de epidemiedrempel, terwijl  $R_{0,0} = c_0/a$  (de waarde die overeenkomt met  $\varepsilon = 0$ ) ligt boven deze drempel: het gemiddelde van het contactpercentage zou een vals resultaat voorspellen. Hier zijn enkele andere opmerkingen:

- $R_0$  is onafhankelijk van  $L$  als  $\varepsilon = 0$
- $R_0$  is een functie van  $L$  die periodiek is met periode  $T$
- $R_0$  is niet afhankelijk van  $\varepsilon$  als  $L = 0$ , en daarom ook als  $L$  een geheel veelvoud van  $T$  is ;
- gedurende een bepaalde latentieperiode  $L$  kan de reproduceerbaarheid een toenemende of afnemende functie zijn van  $\varepsilon$ .

Het eerste punt is bekend: met (3) of (11) hebben we  $R_0 = \phi_0(0) = c_0/a$  als  $\varepsilon = 0$ . Zonder periodiciteit heeft de latentieperiode geen invloed op het aantal secundaire gevallen omdat alle individuen de latentieperiode overleven en besmettelijk worden en omdat het contactpercentage hetzelfde blijft.

Het tweede punt vloeit voort uit vergelijking (11) en uit het feit dat

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

blijft ongewijzigd wanneer  $L$  vervangen door  $L + T$ . Intuïtief ervaart een geïnfecteerd individu dezelfde omgeving na een latentieperiode  $L$  of na een latentieperiode  $L + T$ ; het produceert hetzelfde aantal secundaire gevallen.

Ook het derde punt is bekend. Als  $L = 0$ , wordt het model gereduceerd tot een SIS-model met een exponentieel verspreide besmettelijke periode. In dit specifieke geval wordt reproduceerbaarheid verkregen door het gemiddelde te nemen van het contactpercentage (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5; Bacaër, 2007, §5.1.1, inclusief referenties). Inderdaad,  $R_0 = c_0/a$  is een oplossing van (11) als  $L = 0$ , omdat  $R_0/\phi_n(0) - 1 = R_0(a + ni\omega)/c_0 - 1 = ni\omega/a$  is puur denkbeeldig voor elk geheel getal  $n \geq 1$ : de linker- en rechterkant van (11) zijn gelijk aan 0.

Om het vierde punt te begrijpen, gebruiken we de geschatte formule (9). Men heeft  $R_0 \simeq R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$ , met

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

Voor  $\varepsilon$  kleine,  $R_0$  is een toenemende (of afnemende) functie van  $\varepsilon$  als  $R_{0,2} > 0$  (of  $R_{0,2} < 0$ ).  $R_{0,2} = 0$  als en alleen als  $e^{i\omega L}(1 + i\omega/a) - 1$  is een puur denkbeeldig getal. Deze voorwaarde is geschreven

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

We definiëren  $\psi \in (0, \pi/2)$  het enige echte nummer met

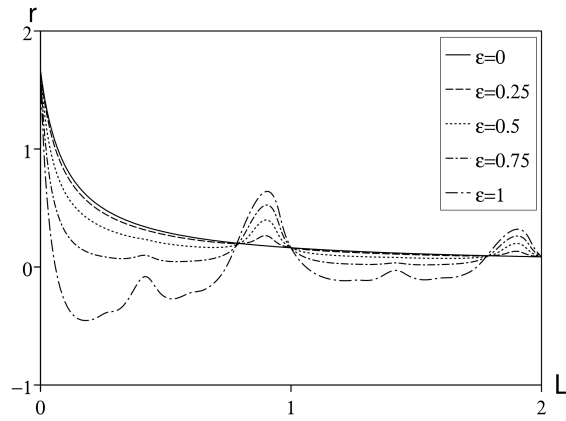
$$\cos \psi = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/a)^2}}, \quad \sin \psi = \frac{\omega/a}{\sqrt{1 + (\omega/a)^2}},$$

dat wil zeggen  $\psi = \arctan(\omega/a)$ . Dit  $\psi$  is alleen afhankelijk van het product  $aT$ . Dus we hebben  $R_{0,2} = 0$  als en alleen als

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

dat wil zeggen  $\omega L + \psi = \pm\psi + 2k\pi$  voor  $k \in \mathbb{Z}$ . Omdat  $\omega = 2\pi/T$ , men heeft  $R_{0,2} = 0$  als  $L = kT$  of  $L = (k - \psi/\pi)T$  met  $k \in \mathbb{Z}$ . Met name met de numerieke waarden in figuur 1,  $R_{0,2} = 0$  als  $L/T = 1 - \psi/\pi \simeq 0,794$ . Maar in tegenstelling tot wat figuur 1 suggereert, kruisen de vier curven de horizontale lijn niet  $R_0 = c_0/a$  precies in  $L/T = 1 - \psi/\pi$  maar heel dichtbij.

Evenzo toont Figuur 2 de groeisnelheid als een functie van de latentieperiode voor verschillende waarden van  $\varepsilon$  maar met  $T$ ,  $c_0$  en  $a$  gegeven als voorheen. De groeisnelheid is niet een periodieke functie van de  $L$ . Deze snelheid neemt af afhankelijk van de latentieperiode, maar niet eentonig. Er zijn resonanties tussen  $L$  en  $T$ .



Figuur 2. Het groeipercentage  $r$  afhankelijk van de latentieperiode  $L$  voor  $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$ . De andere parameters zijn zoals in figuur 1.

Echter,  $r$  is nog steeds onafhankelijk van  $\varepsilon$  als  $L$  een veelvoud van  $Tis$ , d.w.z.  $L = kT$  met  $k = 0, 1, 2, \dots$ . Onthoud dat inderdaad  $r_0$  is de enige oplossing voor de vergelijking

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

$r = r_0$  is ook een oplossing van vergelijking (10) omdat

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

is puur denkbeeldig voor  $n \geq 1$ : de linker- en rechterkant van (10) zijn nul.

Voor een algemene latentieperiode  $L$ , met behulp van (8) en (23), hebben we  $r \simeq r_0 + r_2 \varepsilon^2$  voor  $\varepsilon$  klein, met  $r_0$  impliciet gedefinieerd door

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

$r_2$  wordt gegeven door (8) en (23). Met

$$\begin{aligned} \phi_1(r_0) &= c_0 \frac{e^{-r_0 L - i\omega L}}{r_0 + a + i\omega} = c_0 \frac{e^{-r_0 L}}{r_0 + a} \times \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega / (r_0 + a)} = \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega / (r_0 + a)}, \\ \phi'_0(r_0) &= -c_0 \frac{e^{-r_0 L}}{r_0 + a} \left( L + \frac{1}{r_0 + a} \right) = - \left( L + \frac{1}{r_0 + a} \right), \end{aligned}$$

we verkrijgen

$$\begin{aligned} r_2 &= - \frac{1}{2 \phi'_0(r_0)} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{1/\phi_1(r_0) - 1} \right) \\ &= \frac{1}{2[L + 1/(r_0 + a)]} \operatorname{Re} \left( \frac{1}{e^{i\omega L} [1 + i\omega / (r_0 + a)] - 1} \right). \end{aligned}$$

## 5. Conclusie

Afgezien van de SEIS / SEIR-modellen die in de vorige paragraaf zijn genoemd, wordt de lineaire stabiliteit van het triviale evenwicht van verschillende andere populatiemodellen teruggebracht tot vergelijking (4), waarbij  $\Phi(t, x)$  wordt gegeven door (6). Dit is met name het geval voor epidemische modellen met  $n$  geïnfecteerde compartimenten, waarbij de infectie een cyclus volgt ( $I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow \dots \rightarrow I_n \rightarrow I_1$ ) en met alleen een sinusvormige contactfunctie. Zie (Bacaër, 2007) en referenties voor malaria en cholera. Het SIS / SIR-epidemiemodel met een vaste infectieuze periode  $L$  en een sinusoidaal contact komt overeen met

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

In dat geval,

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

Net als in de vorige sectie zijn de reproduceerbaarheid en de groeisnelheid onafhankelijk van  $\varepsilon$  als  $L$  een veelvoud van  $Tis$ . Dit is een gedegeneerd geval, aangezien er geen reden is voor de besmettelijke periode om een rekenkundige relatie te hebben met de contactperiode, die doorgaans een week (minder contact in het weekend) of een jaar is. (minder contacten tijdens de zomervakantie voor kinderziekten, grotere kans op overdracht van via de lucht overgedragen ziekten in de winter). Niettemin heeft de  $L = T$ -zaak veel aandacht gekregen in de wiskundige literatuur (Cooke en Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977 en 1978).

De meer algemene betekenis van onze resultaten is dat het gemiddelde van reproduceerbaarheid en groeisnelheid als uitzonderlijk moet worden beschouwd. Afgezien van gedegeneerde gevallen die vergelijkbaar zijn met de reeds genoemde, is de enige situatie voor zover ons bekend waar de middeling correct is, dat met een infectieus compartiment, een besmettelijke periode exponentieel verdeeld en geen latentieperiode (Bacaër en Guernaoui, 2006, §5; Bacaër, 2007, §5.1.1 en zijn referenties). De middeling is niet correct voor enige afwijking, bijvoorbeeld twee infectieuze compartimenten zoals voor vectorziekten (Bacaër, 2007, §4.1), of een infectieuze periode die niet exponentieel wordt verspreid (Bacaër, 2007, §5.1.1), of een latentieperiode die niet nul is (Bacaër, 2007, §5.1.2).

## Bedankt

Dit werk werd ondernomen terwijl NB SACEMA in Stellenbosch bezocht.

## Bibliografische referenties

- 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.