

Approssimazione di R_0 per malattie trasmesse da vettori con una popolazione periodica di vettori

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

Nicolas Bacaër

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

riassunto

L'obiettivo principale di questo articolo è ottenere una formula approssimativa per la riproducibilità di una malattia trasmessa da vettori, se la popolazione vettoriale ha piccole fluttuazioni stagionali: $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$ con $\varepsilon \ll 1$. Il primo termine è simile al caso di una popolazione costante di vettori, ma con la popolazione sostituita dalla sua media. La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/8$ e tende sempre a ridurre la riproducibilità. Questa riproducibilità è il raggio spettrale di un operatore integrale. Vengono confrontati quattro metodi numerici, usando come esempio un modello per l'epidemia di Chikungunya in Reunion nel 2005-2006. Formule approssimative e metodi numerici possono essere usati per molti altri modelli epidemici stagionali.

1. Introduzione

Dal marzo 2005, un'epidemia di chikungunya colpisce per la prima volta l'isola di Reunion, un dipartimento francese d'oltremare situato nell'Oceano Indiano. Dopo un picco iniziale con oltre 400 nuovi casi umani alla settimana nel maggio 2005, l'epidemia ha subito un rallentamento (Figura 1a). Ciò è dovuto all'inverno australe, che è più fresco e meno piovoso (Figura 1b) e quindi meno favorevole alla proliferazione di *Aedes albopictus*, la zanzara che trasmette il virus chikungunya all'uomo. Nota che Reunion è nell'emisfero meridionale.

Aedes albopictus fu anche responsabile di una piccola epidemia di febbre dengue che durò da aprile a luglio 2004, vale a dire fino all'inizio dell'inverno meridionale (Pierre et al., 2005). Ciò ha probabilmente portato gli epidemiologi locali a credere che lo scenario dell'epidemia di dengue si ripetesse con il chikungunya. Il controllo vettoriale su piccola scala, combinato con la ricerca attiva di casi umani, sarebbe sufficiente per fermare l'epidemia prima della fine dell'inverno. Non è stato il caso. Dopo aver raggiunto un minimo di meno di 100 nuovi casi alla settimana nel settembre 2005, l'epidemia di Chikungunya ha ricominciato a crescere e ha raggiunto un picco sorprendente di 40.000 nuovi casi alla settimana nel febbraio 2006. L'epidemia era quindi diventata argomento di controverso.

Perché gli epidemiologi non erano stati in grado di prevedere l'epidemia? Perché il Ministero della Salute non aveva lanciato una campagna di controllo vettoriale su larga scala abbastanza presto? Ad oggi (luglio 2006), più di 260.000 persone hanno contratto la malattia dall'inizio dell'epidemia, circa un terzo della popolazione dell'isola. Circa 200 certificati di morte menzionavano la chikungunya come una delle cause della morte. Inoltre, l'epidemia ha avuto un effetto significativo sull'economia dell'isola, in particolare sul turismo, che è una delle principali industrie. L'effetto combinato del controllo invernale e dei vettori ha ora portato il numero di nuovi casi a settimana al di sotto dei mille.

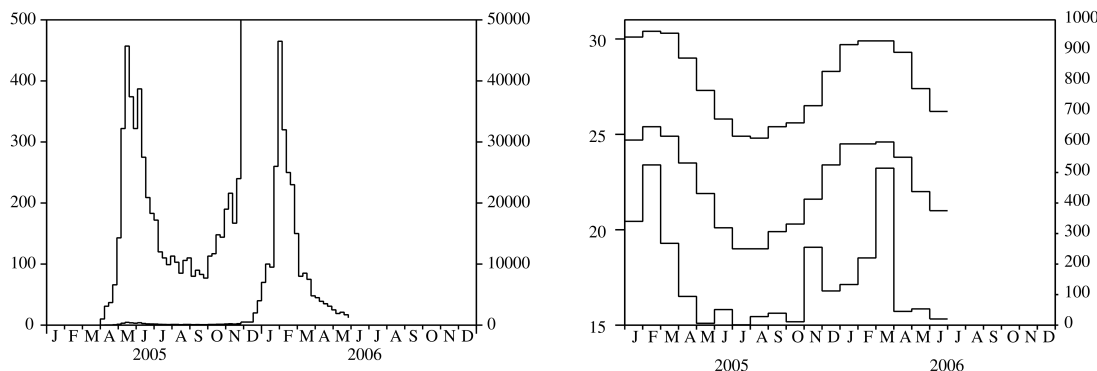


Figura 1. (a) Numero stimato di nuovi casi a settimana tracciati su due scale differenti. Sull'asse verticale sulla sinistra, possiamo vedere chiaramente la curva epidemica per l'anno 2005. Sull'asse verticale sulla destra, possiamo vedere come si è evoluta nel 2006. Dati dall'Institute for Health Surveillance. (b) Temperature massime e minime in gradi Celsius (curve superiore e centrale, asse sinistro) e precipitazioni in millimetri al mese (curva inferiore, asse destro) nella città di Sainte-Marie in Reunion. Dati Météo France.

Una domanda importante ma difficile è se l'epidemia passerà di nuovo attraverso l'inverno e causerà un altro picco significativo la prossima estate. Gli scienziati sono abituati a pensare in modo semplificato a questo tipo di domanda. Sono interessati a un parametro chiave associato all'epidemia, la riproducibilità, vagamente definito come il numero medio di casi secondari causati da un primo caso all'inizio dell'epidemia. L'epidemia si sviluppa se $R_0 > 1$. L'epidemia si ferma se $R_0 < 1$. A seguito del lavoro di Ronald Ross (1911) sulla malaria, è stata ottenuta la seguente formula per la riproducibilità nel caso di malattie trasmesse da vettori:

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

- β è la frequenza con cui mordono i vettori
- q e q' sono le probabilità di trasmissione durante un morso dal vettore all'uomo e dall'uomo al vettore
- p è la popolazione vettoriale
- P è la popolazione umana
- $1/\alpha$ è la durata media dell'infezione nell'uomo
- $1/\mu$ è l'aspettativa di vita dei vettori adulti.

Vedi (Bailey, 1982; Anderson e maggio, 1991) e (Heesterbeek, 2002) per una prospettiva storica. Questa formula mostra in particolare che la riproducibilità è proporzionale alla popolazione di vettori. Se quindi un sistema di sorveglianza potesse seguire l'evoluzione della densità vettoriale prima e durante un'epidemia, se il valore numerico della riproducibilità fosse noto da una precedente epidemia o stimato con la formula (1), allora l'epidemia si fermerebbe se la densità del vettore fosse divisa per la riproducibilità. Ma poiché attualmente nessun sistema di monitoraggio controlla la densità di *Aedes albopictus* in Reunion, il metodo appena descritto non può funzionare. Sembra quindi semplicemente impossibile rispondere ragionevolmente alla domanda se l'epidemia di Chikungunya passerà di nuovo attraverso l'inverno.

In questo articolo, ci concentriamo sulla parte più teorica del problema, vale a dire la stima della riproducibilità. Un aspetto sorprendente dell'epidemia di Chikungunya è la sua stagionalità. La formula (1) presuppone che la popolazione vettoriale sia costante durante tutto l'anno. Sorgono diverse domande: come definire la riproducibilità se si tiene conto della stagionalità, ad esempio se si assume che la popolazione vettoriale è una funzione periodica del tempo? Come calcolare questa riproducibilità? Ci sono casi speciali in cui possiamo ottenere una formula semplice simile a (1)?

Queste domande ovviamente non sono specifiche per la chikungunya. Si presentano, ad esempio, per altre malattie trasmesse da vettori. Più in generale, queste domande sorgono per problemi di dinamica della popolazione con stagionalità, come in epidemiologia (Altizer et al., 2006), ecologia, demografia, immunologia e genetica della popolazione.

Recenti lavori (Bacaër e Guernaoui, 2006) hanno iniziato a rispondere ad alcune di queste domande. Contiene una definizione di riproducibilità in un ambiente periodico come raggio spettrale di un operatore lineare integrale su uno spazio di funzioni periodiche. La definizione è ispirata a precedenti lavori sulle dinamiche della popolazione strutturate per età con coefficienti periodici (Coale, 1972; Thieme, 1984; Jagers e Nerman, 1985; Anita et al., 1998) e dal libro di Diekmann e Heesterbeek (2000), che evidenzia il concetto di "matrice di prossima generazione" e "operatore di prossima generazione" per definire la riproducibilità. (Bacaër e Guernaoui, 2006) contiene anche un algoritmo basato sulla discretizzazione dell'operatore integrale. Abbiamo usato questo algoritmo per stimare la riproducibilità durante un'epidemia di leishmaniosi in Marocco. Le fluttuazioni nella popolazione vettoriale erano note con precisione dalle indagini sul campo.

Il nostro articolo è organizzato come segue. Nella sezione 2, introduciamo una piccola modifica della definizione di riproducibilità fornita da (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5). Chiamiamo qui r_0 il raggio spettrale dell'"operatore di prossima generazione", mentre $R_0 = r_0^n$. n è il numero di scomparti infetti del modello. (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) hanno già discusso brevemente questo punto nel caso di "matrici di prossima generazione". Mostriamo anche per una certa classe di modelli, che chiamiamo "ciclici", che il problema integrale dell'autovalore nella dimensione n è ridotto a un problema unidimensionale. Successivamente, si è interessati al caso particolare in cui si trova il nocciolo del problema ridotto $K(x, t) = f(t)G(x)$. $f(t)$ è una funzione periodica. Questo caso include già molti modelli di malattie trasmesse da vettori e trasmesse direttamente.

Nella sezione 3 sono presentati quattro metodi numerici per il calcolo della riproducibilità in problemi di autovalori monodimensionali integrali. Il primo metodo è quello già presentato in (Bacaër e Guernaoui, 2006, §4): è una semplice discretizzazione dell'operatore integrale. Il secondo metodo utilizza la serie di Fourier ed è ispirato a (Williams e Dye, 1997), che studia il parametro malthusiano e non la riproducibilità. Questi due metodi funzionano per una funzione generale $G(x)$ e una funzione periodica $f(t)$. Il terzo metodo riguarda solo il caso particolare in cui $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. Questo metodo combina le serie di Fourier con un metodo di perturbazione. Assomiglia a quello di (Coale, 1972, capitolo 6), che è anche interessato al parametro malthusiano e non alla riproducibilità. Il quarto metodo funziona per gli operatori ciclici di prossima generazione associati a sistemi lineari di equazioni differenziali ordinarie con coefficienti periodici. Il metodo usa la teoria di Floquet come in (Heesterbeek e Roberts, 1995a, 1995b) ma in modo diverso.

Nella sezione 4, consideriamo le malattie trasmesse da vettori e supponiamo che la popolazione vettoriale sia data dalla seguente formula

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

Usando prima un semplice modello per la malaria e i risultati della sezione 3.3, mostriamo che con le stesse notazioni come in (1), la riproducibilità è data da

$$R_0 \simeq \frac{\beta^2 q q' p_0}{\alpha \mu P} \left(1 - \frac{\alpha \mu}{\omega^2 + (\alpha + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (3)$$

Questa formula apparentemente nuova generalizza la formula (1). Il primo termine è simile al caso di una popolazione costante di vettori ma con la popolazione sostituita dalla sua media. La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/8$ e tende sempre a ridurre la riproducibilità. Passiamo quindi all'epidemia di Chikungunya usando un modello leggermente più complicato. La forma semplificata (2) per la popolazione vettoriale non sembra troppo irragionevole quando osserviamo le curve di temperatura e precipitazioni in Reunion (Figura 1b). Entrambi hanno un massimo ogni anno intorno a febbraio. Dopo aver stimato i parametri di questo modello, confrontiamo i quattro metodi numerici della sezione 3 per il calcolo della riproducibilità. Tuttavia, il valore numerico così ottenuto non dovrebbe essere preso troppo sul serio per la riproducibilità dell'epidemia di Chikungunya. I valori dei parametri non sono noti con precisione. L'ipotesi (2) è semplicistica. Possiamo vederlo come un esercizio per testare i diversi metodi numerici. È un'ispirazione per sviluppare la teoria. È un primo tentativo di modellizzazione in attesa di studi sul campo sulle fluttuazioni della popolazione di zanzare.

L'ultima sezione discute l'applicabilità del metodo della sezione 3.3 per ottenere formule approssimative per la riproducibilità nel contesto di altri modelli matematici di malattie infettive con coefficienti periodici, in particolare per il modello SIR con una frequenza di contatto periodica e un periodo infettivo fisso, e anche per il modello SEIR con una frequenza di contatto periodica e periodi di latenza e infettività distribuiti esponenzialmente. Vengono inoltre presentate indicazioni preliminari sul significato della riproducibilità nei modelli di epidemia stocastica con stagionalità.

2. Definizione di R_0

Con $t \in \mathbb{R}$ e $x \geq 0$, supponiamo che $K(t, x)$ è una matrice di dimensione n con coefficienti positivi o zero. Supponiamo che $K(t + \theta, x) = K(t, x)$ se $x \geq 0$.

L'idea alla base della funzione $K(t, x)$ è quello di un modello epidemico con n compartimenti infetti (I_1, I_2, \dots, I_n). Questi scomparti possono essere infettivi o latenti. $K_{i,j}(t, x)$ rappresenta l'aspettativa del numero di individui di tipo i che un individuo di tipo j infetta all'inizio di un'epidemia per unità di tempo al tempo t , se è stato di tipo j per x unità di tempo. Questo riguarda il caso in cui gli individui di tipo j infettano gli individui che finiscono con il tipo i ma anche il caso in cui gli individui di tipo j cambiano semplicemente compartimenti per ritrovarsi di tipo i . Il presupposto della periodicità per il kernel K rappresenta un ambiente periodico.

Considera l'operatore lineare integrale \mathcal{K} definito da

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

su uno spazio di funzioni periodiche del periodo θ con valori in \mathbb{R}^n . Per essere più precisi, notiamo che con le ipotesi di periodicità sul kernel K e la funzione v , si può scrivere l'equazione (4)

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

con

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

Assumiamo $\widehat{K} \in L^2((0, \theta) \times (0, \theta), \mathbb{R}^{n \times n})$. Una semplice estensione di (Hochstadt, 1973, Teorema 7, p. 51) lo dimostra \mathcal{K} è un operatore lineare compatto di $L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n) \rightarrow L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$. Come in (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 77), può essere chiamato l'operatore lineare di prossima generazione. $K(t, x)$ è il nucleo associato. r_0 è il raggio spettrale di \mathcal{K} . Definiamo la riproducibilità con la formula $R_0 = r_0^n$. Vedi (Heesterbeek e Roberts, 1995b, §2.1) per una discussione sul perché a volte è più conveniente prendere $R_0 = r_0^n$ di $R_0 = r_0$. Vedi anche (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) per una discussione sul perché questa definizione di riproducibilità generalizza la solita definizione senza stagionalità con la matrice di prossima generazione (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 74).

L'operatore lineare \mathcal{K} è positivo. Nel caso $r_0 > 0$, il teorema di Krein e Rutman (Krasnosel'skij et al., 1980, Teorema 9.2, p. 87) mostra che r_0 è un autovalore di \mathcal{K} e che c'è un'autofunzione positiva $v \in L^2((0, \theta), \mathbb{R}^n)$ associato a r_0 . Estendendo v periodicamente a \mathbb{R} , possiamo scrivere

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

(Krasnosel'skij et al., 1980) e (Schaefer, 1974, p. 377) forniscono condizioni che assicurano che $r_0 > 0$.

Nel resto di questo articolo, consideriamo i modelli "ciclici" che hanno la seguente forma particolare (Figura 2): tutti gli elementi $K_{i,j}(t, x)$ del nucleo sono zero tranne $K_{1,n}(t, x)$ e $K_{j+1,j}(t, x)$ con $1 \leq j \leq n - 1$.

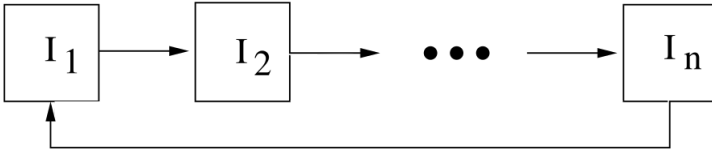


Figura 2. Scomparti infetti in un modello "ciclico".

Ciò include in particolare il caso generale dimensionale $n = 1$ con un kernel K arbitrario. Con $v(t) = (v_1(t), \dots, v_n(t))$, viene scritto il problema integrale (5)

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

Sostituiamo successivamente l'equazione con $j = n - 1, j = n - 2, \dots, j = 1$ nella prima equazione. Con $R_0 = r_0^n$, noi abbiamo

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

Una proprietà importante dovrebbe essere notata: se un elemento diverso da zero di K viene moltiplicato per una certa costante, anche la riproducibilità viene moltiplicata per la stessa costante. Cambio di variabile ($x_1 = x_1, \dots, x_{n-1} = x_{n-1}, x = x_1 + \dots + x_n$) porta a

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

$\tilde{K}(t, x)$ è l'integrale dell'ipersuperficie

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

e $\sigma_x^n = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n; x_1 + \dots + x_n = x, x_1 \geq 0, \dots, x_n \geq 0\}$. Pertanto, il problema integrale (5) dell'autovalore della dimensione n è stato ridotto a un problema unidimensionale (6).

Nel resto dell'articolo, tranne nella sezione 3.4, consideriamo il caso particolare in cui

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

L'equazione (6) diventa

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

con

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

Nota che se $n = 1$, il kernel si riduce a $K(t, x) = f(t) g_1(x)$ e $G(x) = g_1(x)$. Si noti inoltre che se

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

possiamo mostrare (vedi appendice) a partire da (9) che

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

Questa formula rimane valida per $n = 1$ con la solita convenzione che il prodotto su un set vuoto è uguale a 1.

3. Metodi numerici per il calcolo della riproducibilità

3.1 Discretizzazione del problema degli autovalori integrali

Questo metodo consiste nel discretizzare il problema integrale (8). È presentato in (Bacaër e Guernaoui, 2006, §4); viene quindi solo brevemente ricordato. Prendiamo un intero molto grande N e $t_k = (k-1)\theta/N$, con $k = 1, 2, \dots, N$. Definiamo

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

\mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice del problema degli autovalori

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

\mathcal{V}_i è un autovettore. Abbiamo quindi $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ Se $N \rightarrow +\infty$. Il calcolo numerico di \mathcal{R}_0 può essere fatto con Scilab (www.scilab.org), software libero simile a Matlab. Si noti che se $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$, $1 \leq j \leq n$, deriva da (11) che

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

3.2 Serie di Fourier: caso periodico generale

La decomposizione di Fourier di una funzione periodica dà

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} f_j e^{ji\omega t}, \quad f_j = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta f(t) e^{-ji\omega t} dt, \quad \omega = 2\pi/\theta. \quad (15)$$

\mathbb{Z} è l'insieme di numeri interi (positivi o negativi) e $i^2 = -1$. f_j è un numero complesso con $f_{-j} = f_j^*$. * indica il numero complesso del coniugato. Stiamo cercando una soluzione di (8) che sia una funzione reale e persino positiva

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

c_j è anche un numero complesso con $c_{-j} = c_j^*$. Sostituiamo (15) e (16) in (8):

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

con

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

Ne consegue (9) che

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

Nel caso $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ Se $1 \leq j \leq n$, Poi abbiamo

$$G_j = \frac{a_1 \cdots a_n}{(b_1 + ji\omega) \cdots (b_n + ji\omega)}, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (20)$$

L'equazione (17) può essere scritta

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

Questa uguaglianza è vera se e solo se

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

È un problema di autovalore per una matrice infinita. Nota che $f_k \rightarrow 0$ e $G_k \rightarrow 0$ Se $k \rightarrow \pm\infty$. Quindi se lasciamo crescere N e se \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice quadrata troncata $(f_{j-k} G_k)_{-N \leq j, k \leq N}$, Poi abbiamo $\mathcal{R}_0 \rightarrow R_0$ Se $N \rightarrow +\infty$.

3.3 Serie di Fourier: il caso sinusoidale

Supponiamo che

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad 0 \leq \varepsilon \leq 1, \quad 0 \leq \phi < 2\pi. \quad (22)$$

Questa si chiama funzione sinusoidale. Per il problema degli autovalori (8), uno spostamento temporale della funzione f non modifica la riproducibilità. Anzi, se R_0 è il raggio spettrale per la funzione f con autofunzione $v_1(t)$, R_0 è ancora il raggio spettrale per la funzione $\hat{f}(t) = f(t - h)$ con la sua funzione $\hat{v}_1(t) = v_1(t - h)$. Per il calcolo della riproducibilità, possiamo quindi ipotizzare $\phi = 0$ e

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

Ovviamente, abbiamo

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Il sistema (21) diventa

$$\frac{\varepsilon}{2} G_{j-1} c_{j-1} + G_j c_j + \frac{\varepsilon}{2} G_{j+1} c_{j+1} = R_0 c_j, \quad \forall j \in \mathbb{Z}. \quad (23)$$

$G_{-j} = G_j^*$ perché la funzione $G(x)$ è con valori reali. Equazione (23) con c_{-j} nella parte destra è semplicemente il complesso coniugato dell'equazione (23) con c_j nella parte destra. Possiamo quindi dimenticare l'equazione (23) per $j < 0$. abbiamo $c_{-1} = c_1^*$ e $G_{-1} = G_1^*$. Il problema degli autovalori (23) con $j \in \mathbb{Z}$ riduce al seguente sistema

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

Funzione $v_1(t)$ può essere normalizzato in modo che $c_0 = 1$. È possibile perché $v_1(t)$ è strettamente positivo e $c_0 = \frac{1}{\theta} \int_0^\theta v_1(t) dt > 0$. Cerchiamo una soluzione del sistema (24) del modulo

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

che ci aspettiamo essere valido almeno per piccoli valori di ε . Con $c_0 = 1$, noi abbiamo $c_{0,0} = 1$ e $c_{0,k} = 0$ se $k \geq 1$. Inseriamo (25) nella prima equazione di (24) e separiamo i poteri di ε^k . Otteniamo $G_0 = \rho_0$ e

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

Allo stesso modo, inserendo (25) nella seconda equazione di (24), arriviamo a

$$G_j c_{j,0} = \rho_0 c_{j,0}, \quad \forall j \geq 1$$

e

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

abbiamo $(G_0 - G_j) c_{j,0} = 0$, $\forall j \geq 1$. Quindi abbiamo $c_{j,0} = 0$ perché $G(x)$ è positivo e non identicamente zero, quindi $G_0 - G_j = \int_0^\infty (1 - e^{-j\omega x}) G(x) dx \neq 0$. Con

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

vediamo con (26) e (27) che i coefficienti ρ_k e $c_{j,k}$ sono calcolati in modo ricorsivo:

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

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

$\Re(z)$ indica la parte reale del numero complesso z . Più specificamente, se i coefficienti ρ_l e $c_{j,l}$ sono calcolati per $l \leq k-1$ e $j \geq 1$, quindi le formule danno un'espressione per ρ_k e $c_{j,k}$ con $j \geq 1$. Questo algoritmo può iniziare perché ρ_0 e i coefficienti $c_{j,0}$ sono conosciuti. Usando (28) - (29), abbiamo

- $c_{j,k} = 0$ per tutti $j > k$,
- $\rho_k = 0$ per qualsiasi numero dispari k ,
- $c_{j,k} = 0$ Se $j \geq 1$ è un numero dispari mentre $k \geq 1$ è un numero pari.

In pratica, ripariamo un numero intero $\kappa > 1$ e considera il vettore $(\rho_k)_{0 \leq k \leq \kappa}$ e la matrice rettangolare $(c_{j,k})_{0 \leq j \leq \kappa+1, 0 \leq k \leq \kappa}$. Abbiamo messo $\rho_0 = G_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{j,k} = 0$ con $j > k$ nella matrice e $c_{0,k} = 0$ Se $1 \leq k \leq \kappa$. L'algoritmo funziona in questo modo:

per tutti $k = 1$ a κ ,
 calcolare ρ_k utilizzando (28)
 per $j = 1$ a k ,
 calcolare $c_{j,k}$ utilizzando (29)
 fine;
 fine.

In questo modo, possiamo facilmente vederlo

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

Finalmente troviamo

$$R_0 \simeq G_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \Re\left(\frac{G_0 G_1}{G_0 - G_1}\right), \quad \varepsilon \rightarrow 0. \quad (31)$$

È la correzione dell'ordine più basso per la riproducibilità quando vengono prese in considerazione le variazioni stagionali di piccola ampiezza. Facciamo alcuni commenti aggiuntivi:

- abbiamo

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

Quindi, cambiando ε in $-\varepsilon$ corrisponde a uno spostamento temporale di $f(t)$. Quindi, secondo l'osservazione fatta all'inizio della sezione 3.3, la riproducibilità deve rimanere invariata. Questo spiega perché i coefficienti dispari ρ_{2k+1} nello sviluppo seriale della riproducibilità sono zero.

- La funzione sinusoidale (22) non è così speciale come sembrerebbe a prima vista. In effetti, per qualsiasi funzione positiva periodica f , con ad esempio una media pari a 1, i primi termini dello sviluppo di Fourier sono

$$1 + f_1 \cos(\omega t) + f_1' \sin(\omega t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$$

con $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f_1')^2}$ e $\phi = \arctan(f_1'/f_1)$.

- Sembra difficile determinare i raggi di convergenza di (25). I teoremi generali sulle perturbazioni analitiche degli operatori lineari (Kato, 1984) mostrano che questi raggi di convergenza sono strettamente positivi, perché r_0 è un autovalore semplice e isolato. (Kato, 1984) ha anche sviluppato metodi non banali per ottenere limiti inferiori per questi raggi: è necessario un lavoro aggiuntivo per provare ad applicarli nel caso di specie. In pratica, l'algoritmo in questa sezione fornisce facilmente ρ_k per $k \leq 20$ o $k \leq 50$. Se lo osserviamo ρ_k converge a 0 quando $k \rightarrow +\infty$, è quindi probabile che il raggio di convergenza delle serie per la riproducibilità sia maggiore o uguale a 1.
- Il metodo formale di perturbazione usato in questa sezione può essere visto dal punto di vista della teoria matematica generale sviluppata da (Kato, 1984). Consideriamo ad esempio il lato sinistro di (8), con la funzione f data da (22), come operatore lineare \mathcal{L}_ε nello spazio di Hilbert delle funzioni reali periodiche, il cui quadrato è integrabile. Il prodotto punto è

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^\theta \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Considera il problema degli autovalori indisturbati $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$, cioè

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

Stiamo cercando una soluzione

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Otteniamo

$$(\lambda - G_k) a_k = 0, \quad \forall k.$$

Quindi gli autovalori sono dati da $\lambda_k = G_k$, $\forall k \in \mathbb{Z}$. Il sottospazio associato è generato da

$$\psi_k(t) = e^{ki\omega t}.$$

Le funzioni ψ_k formare una base. Considera la doppia base

$$\widehat{\psi}_k(t) = \frac{e^{-ki\omega t}}{\theta}, \quad k \in \mathbb{Z},$$

con $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$ se $j = k$ e 0 se $j \neq k$. abbiamo

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

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

Siamo interessati al disturbo $R_0 = \rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$ per l'autovalore $\lambda_0 = \rho_0 = G_0$, la cui autofunzione associata $\psi_0 = 1$ è positivo. Usiamo le formule fornite da (Kato, 1984, p. 81) in dimensione finita. Queste formule rimangono valide in dimensioni infinite e sono ben note nella meccanica quantistica per gli operatori che si uniscono da soli (Cohen-Tannoudji et al., 1986, capitolo XI). Otteniamo

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

e

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

che è identico a (30). Le espressioni per le correzioni di ordine superiore sono più complicate: il metodo e l'algoritmo ad hoc che abbiamo usato per calcolare ρ_k sembra più pratico.

3.4 Applicazione della teoria di Floquet

In questa sezione, consideriamo il sistema lineare di equazioni differenziali ordinarie

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

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

dove tutte le funzioni $\alpha_j(t)$ e $\beta_j(t)$ sono periodici con lo stesso periodo θ . Questo sistema può derivare dalla linearizzazione vicino all'equilibrio libero da malattia di un modello epidemico non lineare. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è dato da

$$K_{1,n}(t, x) = \beta_n(t) e^{-\int_{t-x}^t \alpha_n(s) ds},$$

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

e $K_{i,j}(t, x) = 0$ per tutti gli altri indici. Si tratta quindi di un modello "ciclico" ai sensi della sezione 2. Un'osservazione in questa sezione mostra che se per esempio $\beta_n(t)$ viene moltiplicato per una determinata costante, quindi la riproducibilità viene moltiplicata per la stessa costante.

La teoria di Floquet applicata al sistema (32) - (33) mostra che l'equilibrio zero è instabile se e solo se il raggio spettrale della "matrice del prossimo anno", chiamata anche matrice monodromica, è maggiore di 1.

La riproducibilità è quindi anche l'unico numero reale positivo, per il quale $\rho(X(\theta)) = 1$. ρ è il raggio spettrale della matrice e

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

con la condizione iniziale $X(0) = 1_n$ (la matrice identità della dimensione n). R_0 viene calcolato con un metodo dicotomico. Utilizziamo software come Scilab per risolvere numericamente equazioni differenziali ordinarie.

4. Malattie trasmesse da vettori

4.1 Malaria

Consideriamo in questa sezione un modello molto semplice per la malaria, ovvero una variazione su uno dei primi modelli proposti da Ronald Ross (1911) con una popolazione periodica di vettori. Introduciamo le seguenti notazioni:

- $S(t)$ è la popolazione umana sana
- $I(t)$ è la popolazione umana infetta
- $P = S(t) + I(t)$ è la popolazione umana totale
- $s(t)$ è la popolazione vettoriale sana
- $i(t)$ è la popolazione vettoriale infetta
- $p(t) = s(t) + i(t)$ è la popolazione vettoriale totale.

Inoltre, vengono considerati i seguenti parametri:

- α è la velocità di guarigione degli umani
- β è la frequenza alla quale mordono i vettori
- q (o q') è la probabilità di trasmissione dal vettore all'umano (o dall'umano al vettore)
- $\lambda(t)$ è il numero di nuovi vettori adulti che emergono per unità di tempo. È una funzione periodica del periodo θ .
- μ è la mortalità vettoriale.

Il modello è il seguente:

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

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

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

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

Aggiungendo (34) e (35), vediamo che $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$. On suppose que $p(t)$ è dato da

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

Poiché è noto μ , questo determina $\lambda(t)$. Ottenendo la linearizzazione del sistema (34) - (37) vicino all'equilibrio senza malattia, si ottiene

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

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

È "ciclico" della forma particolare (7), con le funzioni $g_j(x)$, $1 \leq j \leq 2$, del modulo (10) e $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. Formula (20) dà

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

Infine (31) è nella forma

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

Questa è la correzione dell'ordine più basso rispetto alla formula (1). Si noti che abbiamo disuguaglianze

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

Il limite superiore viene raggiunto quando $\alpha \simeq \mu \gg \omega$. Quindi arriviamo alla seguente conclusione:

Il primo termine nella formula per R_0 è lo stesso di una popolazione costante di v vettori ma con p sostituita dalla popolazione media di vettori. La correzione relativa massima dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/8$ e tende sempre a ridurre la riproducibilità. Quindi è leggermente più difficile per una malattia trasmessa da vettori invadere una popolazione con fluttuazioni.

Ricordiamo anche due proprietà fondamentali della riproducibilità nel contesto delle malattie trasmesse da vettori:

- un'epidemia può svilupparsi se e solo se $R_0 > 1$
- un'epidemia può essere evitata se la popolazione vettoriale è divisa uniformemente per riproducibilità durante tutto l'anno.

4.2 L'epidemia di Chikungunya in Reunion

La chikungunya è una malattia virale che sembra portare a un'immunità duratura. Se vogliamo anche prendere in considerazione il periodo di incubazione nell'uomo e nei vettori, il seguente modello sembra essere adatto:

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

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

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

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

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

- $e(t)$ è la popolazione vettoriale infetta ma non infettiva
- $E(t)$ è la popolazione umana infetta ma non infettiva
- $1/\gamma$ è il periodo medio di incubazione in vettori
- $1/\delta$ è il periodo medio di incubazione nell'uomo
- $R(t)$ è la popolazione umana immune.

Si noti che le probabilità di trasmissione negli scomparti e e E sono nulli e quelli negli scomparti i e I pari a 1. La popolazione umana totale $P = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ è costante, mentre la popolazione vettoriale totale $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ è la soluzione di $\frac{dp}{dt} = \lambda(t) - \mu p(t)$.

Questo modello viene utilizzato per cercare di stimare la riproducibilità dell'epidemia di chikungunya del 2005 e del 2006 a Reunion. Poiché le fluttuazioni della popolazione vettoriale sono sconosciute, prendiamo la forma semplice

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

Questo non è troppo irragionevole quando osserviamo le curve di temperatura e precipitazioni a Reunion (Figura 1b), i due hanno un massimo annuale singolo intorno a febbraio e un minimo intorno a luglio. Abbiamo così $\theta = \frac{2\pi}{\omega} = 1$ anno, e possiamo prendere $\phi = \frac{2\pi}{12}$. Funzione $s(t)$ può essere eliminato dal sistema (42) - (45) dal $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$. Gli altri valori dei parametri utilizzati per la simulazione sono riepilogati nella Tabella 1. Si noti ad esempio che (chikungunya.net, # 83) si riferisce alla domanda 83 nell'elenco delle domande più frequenti sul sito chikungunya.net. Questo sito web, scritto da epidemiologi, è dedicato all'epidemia di Chikungunya in Reunion.

Si stima che l'incubazione nell'uomo dura tra 3 e 7 giorni (Duhamel et al., 2006, p. 6) o tra 4 e 7 giorni (chikungunya.net, # 101). Ma secondo (# 156), gli umani possono iniziare a essere infettivi 2 o 3 giorni prima dei sintomi. Abbiamo quindi scelto 4 giorni per il periodo di incubazione. Il periodo infettivo dopo i sintomi nell'uomo è stimato in circa 5 giorni (Duhamel et al., 2006, p. 7) o tra 5 e 7 giorni (# 49,52). Data l'osservazione precedente, prendiamo un valore di 7 giorni per l'intero periodo infettivo.

Si stima che il periodo di incubazione nei vettori sia compreso tra 9 e 14 giorni (chikungunya.net, n. 83), tra 4 e 5 giorni (n. 253) o tra una e due settimane (n. 395). Abbiamo scelto 7 giorni. Una volta infetto, sembra che i vettori rimangano infetti fino alla morte (n. 83). Si stima che la durata della vita di un vettore adulto sia tra 4 e 10 settimane (n. 83) o "diverse" settimane (n. 404). Abbiamo scelto un mese. Il vettore può mordere 5 o 6 volte durante la sua vita (# 404): abbiamo scelto una media di un morso ogni 4 giorni. Non è noto se il vettore infetto possa trasmettere il virus alle sue uova (n. 83/385/442): il nostro modello non tiene conto di questa possibilità.

L'infezione nell'uomo porta a uno stato di immunità (n. 10/385), che probabilmente dura almeno diversi anni poiché nessuno sembra aver sofferto due volte di chikungunya durante l'epidemia di Reunion. I casi asintomatici rappresentano tra il 10 e il 15% dei casi secondo (# 385) ma non sembrano essere

inclusi nella stima del numero di casi nella Figura 1; non è preso in considerazione nel modello.

Tabella 1. Valori dei parametri utilizzati per la simulazione

ambientazione	simbolo	valore
periodo di incubazione in vettori	$1/\gamma$	7 giorni
vita vettoriale	$1/\mu$	1 mese
periodo di incubazione nell'uomo	$1/\delta$	4 giorni
periodo infettivo nell'uomo	$1/\alpha$	7 giorni
periodo tra due morsi	$1/\beta$	4 giorni
popolazione umana	P	785 000
cambiamento di stagionalità	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

Il primo caso di chikungunya a Reunion è stato rilevato il 22 febbraio 2005. Probabilmente è stato importato dalle Comore, dove diverse migliaia di persone erano già state infettate. Tenendo conto del periodo di incubazione e della durata dell'infezione, si presume per la simulazione che un essere umano nel compartimento E entri nella popolazione di Reunion all'inizio della quinta settimana del 2005. Continuiamo la simulazione del modello fino all'inizio di febbraio 2006, vale a dire fino all'implementazione di un controllo vettoriale su larga scala a seguito del picco elevato; questo controllo non è incluso nel modello. Si presume che il controllo vettoriale prima di questa data sia trascurabile nel modello.

p_0 e ε sono parametri sconosciuti che devono essere stimati usando la curva epidemica (Figura 1). Definiamo $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ e $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$. Usando un metodo rudimentale di tentativi ed errori, troviamo un adattamento corretto alla curva epidemica, data la semplicità del modello, con un numero massimo di morsi ricevuti da un essere umano a settimana pari a $\beta p_{\max}/P = 1,2$ e un numero minimo di morsi per persona e per settimana pari al 6% di questo massimo, ad es. $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (figura 3). Otteniamo da questo p_{\max} , p_{\min} , $p_0 = (p_{\max} + p_{\min})/2$ e $\varepsilon = (p_{\max} - p_{\min})/(p_{\max} + p_{\min})$. Numericamente, $\varepsilon \simeq 0,887$. Possiamo verificarlo facilmente $\lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ rimanere positivi perché $\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}$.

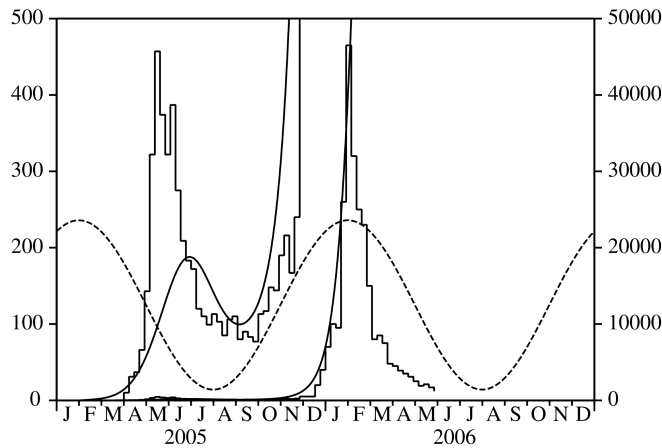


Figura 3. Stima dei parametri p_0 e ε adattando la curva regolare prodotta dal modello alla curva epidemica prima del controllo vettoriale su larga scala del febbraio 2006. La curva punteggiata mostra la presunta variazione della popolazione vettoriale (senza scala).

Ora che tutti i parametri di questo modello sono corretti, passiamo alla stima della riproducibilità. Ottenendo la linearizzazione delle equazioni (43) e (44) vicino all'equilibrio senza malattia, si ottiene

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

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

È "ciclico" e di forma particolare (7) con $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$, mentre le funzioni $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) sono nella forma (10). $G(x)$ è dato da (11), $\hat{G}(x)$ di (14) e G_k di (20).

Con i valori numerici dei parametri come sopra e con uno dei quattro metodi nella sezione 3, otteniamo $R_0 \simeq 3,4$. Il programma può essere scaricato dal seguente sito Web

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

Le tabelle seguenti mostrano la convergenza dei primi tre metodi. Il primo metodo (sezione 3.1) sembra convergere più lentamente degli altri. Questo probabilmente perché sostituisce la funzione f con una funzione di passaggio ($f(t_k)_{1 \leq k \leq N}$). Non è una buona approssimazione per il caso particolare in cui f è una funzione sinusoidale. Il secondo metodo (sezione 3.2) utilizza i coefficienti di Fourier di f , che nel nostro caso particolare sono semplicemente

$$f_0 = 1, \quad f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}, \quad f_k = 0 \quad \forall |k| > 1.$$

Per questo motivo, la convergenza del metodo è molto rapida. Questi due metodi richiedono il calcolo del raggio spettrale di una determinata matrice. Al contrario, il terzo metodo (sezione 3.3) richiede solo operazioni elementari e potrebbe quasi essere eseguito con un semplice calcolatore. Ricordiamo che κ è il numero di termini che manteniamo nell'espressione della riproducibilità in serie di poteri di ε . Possiamo notare che l'approssimazione data dalla formula (1), con la popolazione p sostituito dalla media della popolazione vettoriale, corrisponde a $\kappa = 0$ nella tabella. La differenza con il valore esatto della riproducibilità è del 14%. Se includiamo il termine quadratico in ε , come nella formula (31), la differenza viene ridotta al 2%, anche se ε non è molto piccola. La convergenza del quarto metodo (sezione 3.4) è determinata dalla discretizzazione dell'equazione differenziale. È il risolutore di equazioni differenziali che generalmente controlla questo. Con Scilab puoi trovare facilmente il valore corretto $R_0 \simeq 3,389$ dopo una serie di iterazioni dicotomiche.

Convergenza del primo metodo:

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

Convergenza del secondo metodo:

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

Convergenza del terzo metodo:

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

Ripetiamolo: il valore numerico ottenuto per la riproducibilità del chikungunya non dovrebbe essere preso troppo sul serio. I valori dei parametri sono imprecisi. L'ipotesi (2) è troppo semplice. Possiamo vederlo come un esercizio per testare i diversi metodi numerici, come fonte di ispirazione per sviluppare la teoria o come primo tentativo di modellizzazione in attesa di indagini sul campo relative alle fluttuazioni della popolazione di *Aedes albopictus*.

5. Osservazioni conclusive

5.1 Altre applicazioni

Modelli epidemici con $n = 1$

Considera un modello epidemico con un compartimento infetto e un nucleo della forma seguente

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

Abbiamo quindi $G(x) = g(x)$ come già notato nella sezione 2. R_0 può essere approssimato con la formula (31). Il nucleo (46) appare ad esempio nei modelli di epidemia SIS / SIR / SIRS con una velocità di contatto sinusoidale.

Se il periodo infettivo è distribuito esponenzialmente come in (Dietz, 1976; Grossman et al., 1977; Kuznetsov e Piccardi, 1994), allora abbiamo $G(x) = a e^{-bx}$. Possiamo verificarlo facilmente $G_0 = a/b$ e che il coefficiente di ε^2 in (31) viene cancellato, quindi $R_0 \simeq a/b$. Con la stessa definizione di riproducibilità di quella del presente articolo, Bacaër e Guernaoui (2006, §5) hanno dimostrato in questo caso la formula esatta $R_0 = a/b$. Naturalmente questo risultato è già stato notato per molto tempo, poiché il nucleo (46) appare in connessione con l'equazione

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

Possiamo risolverlo esplicitamente. È facile dimostrare che lo stato di equilibrio zero è instabile se e solo se $a/b > 1$. Per analogia con il banale caso in cui $\varepsilon = 0$, diversi autori hanno proposto $R_0 = a/b$ come definizione. Lo notarono R_0 era il tempo medio della funzione $\mathcal{R}_0(t) = a(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))/b$. Credevano che questa proprietà media fosse rimasta valida per modelli più complicati. Questo non è il caso.

Se il periodo infettivo è una costante fissa τ come in (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978; Grossman, 1980), abbiamo

$$G(x) = a \quad \forall x < \tau, \quad G(x) = 0 \quad \forall x > \tau.$$

Abbiamo quindi $G_0 = a\tau$, $G_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega}$ e (31) dà

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

A differenza del modello di malaria nella sezione 4.1, la stagionalità può aumentare o diminuire la riproducibilità. Dipende dal valore numerico di $\omega\tau$. Si noti che per il caso eccezionale in cui $\omega = 2\pi$ e $a = 1$ considerata da (Cooke e Kaplan, 1976; Smith, 1977; Nussbaum, 1977; Nussbaum, 1978), la formula (47) afferma che $R_0 = 1 + o(\varepsilon^2)$ se $\tau = 1$. Ci aspettiamo di avere la formula esatta $R_0 = 1$ per tutti ε se $\tau = 1$, poiché (Smith, 1977; Nussbaum, 1977) hanno dimostrato che esistono soluzioni periodiche del modello epidemico completo non lineare se e solo se $\tau > 1$.

Modelli epidemici con $n = 2$

Considera un modello epidemico con due compartimenti infetti che, dopo la linearizzazione vicino all'equilibrio senza malattia, lo è

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

Si noti che il sistema (38) era di questo modulo. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

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

Formula (31) dà

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

Uno di questi esempi è il modello di malaria di (Anderson e maggio 1991, p. 404). I valori numerici utilizzati in questo riferimento sono: $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ per anno, $a_2 = 20 \times 25$ per anno, $b_1 = 50$ all'anno e $b_2 = 4$ per anno. I quattro metodi numerici della sezione 3, nonché la formula approssimativa (49), danno $R_0 \simeq 49,4$. Si noti che il termine dell'ordine più basso è $\rho_0 = 50$.

Un altro esempio è il modello epidemico SEIR o SEIRS con un tasso di contatto sinusoidale considerato ad esempio in (Schwartz e Smith, 1983; Aron e Schwartz, 1984; Kuznetsov e Piccardi, 1994; Altizer et al., 2006, Box 1; Ma e Ma, 2006, §4). I valori numerici utilizzati da (Ma e Ma, 2006, §4) sono: $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$, e $b_2 = 0,99$ (unità non specificate). La simulazione numerica ha dimostrato che in questo caso non è possibile stabilire un'epidemia di. Ma con $\varepsilon = 0$, gli autori hanno notato che $\rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. La conclusione è stata che la media della velocità di contatto non è il modo corretto per determinare la soglia epidemica. In effetti, i quattro metodi numerici della sezione 3 danno $R_0 \simeq 0,973 < 1$ se $\varepsilon = 0,8$. La formula approssimativa (49) dà $R_0 \simeq 0,974$.

Un altro esempio è il modello di colera con un tasso di contatto o un tasso di contaminazione dell'acqua che è sinusoidale (Codeço, 2001). Questo riferimento considera anche il caso in cui il coefficiente b_2 , che rappresenta il tasso di scomparsa del *Vibrio cholerae* nell'acqua, è una funzione sinusoidale del tempo. Questo articolo non fornisce una formula approssimativa per la riproducibilità in quest'ultimo caso, ma R_0 può ancora essere calcolato numericamente usando ad esempio il metodo nella sezione 3.4.

Citiamo anche la congettura di (Moneim e Greenhalgh, 2005), che suggerisce che la riproducibilità (con una soglia a 1) per un modello SEIRS con una vaccinazione e una frequenza di contatto periodica viene calcolata facendo la media dei coefficienti periodici. Questo riferimento non fornisce alcun esempio numerico. Ma se assumiamo che il tasso di contatto sia costante e che la popolazione sana nella situazione libera da malattia sia sinusoidale, allora $K(t, x)$ è esattamente della forma (48) e R_0 è dato da (49). Se la media era corretta, il risultato non dovrebbe dipendere da ε . Quindi l'ipotesi sembra sbagliata.

5.3 Il caso stocastico

Sarebbe utile per l'epidemia di Chikungunya in Reunion avere una stima della probabilità che l'epidemia si estingua a causa dell'inverno, conoscendo le dimensioni della popolazione umana infetta all'inizio dell'inverno. Per rispondere a questa domanda, abbiamo ovviamente bisogno di un modello stocastico. Ma i modelli stocastici per le malattie vettoriali con stagionalità sono difficili da analizzare. In questa sezione, si mostra il legame tra la probabilità di estinzione al tempo t e riproducibilità utilizzando un modello molto semplice epidemia con la stagionalità.

Considera il processo di nascita e morte con coefficienti $a(t)$ e $b(t)$ che sono funzioni periodiche del periodo θ

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

e $dW_0/dt = b(t) W_1(t)$. $W_k(t)$ è la probabilità di avere k persone infette al momento t . Se al momento T vengono introdotte o presenti persone infette da Z , allora

$$W_Z(T) = 1, \quad W_k(T) = 0 \quad \forall k \neq Z.$$

La probabilità di estinzione al momento t viene calcolata risolvendo l'equazione differenziale parziale del primo ordine verificata dalla funzione generatrice

$$g(t, x) = \sum_{k \geq 0} W_k(t) x^k.$$

Il risultato, dato da (Bartlett, 1960), rimane valido anche se i coefficienti non sono periodici:

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

L'aspettativa del numero di persone infette al momento t è data da

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

Come possiamo immaginare con questa equazione differenziale, e come mostrato (Bacaër e Guernaoui, 2006, §5) per le funzioni $a(t)$ e $b(t)$ che sono periodici, la riproducibilità definita nella sezione 2 è data da

$$R_0 = \frac{\int_0^\theta a(\tau) d\tau}{\int_0^\theta b(\tau) d\tau}.$$

Si noti che se $R_0 < 1$, Poi abbiamo

$$W_0(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 1.$$

L'epidemia sta finendo. Se al contrario $R_0 > 1$, Poi abbiamo

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

C'è una certa probabilità che l'epidemia persista.

Pertanto la riproducibilità funge anche da soglia tra due situazioni:

- l'epidemia termina con una probabilità pari a 1 indipendentemente dal tempo iniziale di introduzione del primo caso infetto
- l'epidemia termina con una probabilità strettamente tra 0 e 1 e dipendente dal tempo iniziale.

Possiamo sperare di avere un fenomeno soglia simile per i modelli di malattie vettoriali stocastiche con stagionalità. Ma è necessario più lavoro per verificare questo punto.

Questa sezione evita l'introduzione di una riproducibilità dipendente dal tempo, $R_0(t)$, definito ad esempio nel caso di malattie trasmesse da vettori con la formula (1) con p sostituito da $p(t)$. Questa espressione sembra essere un buon candidato per discutere l'invasione in funzione del tempo di introduzione dell'agente patogeno. Ma l'esempio di (Hale, 1980, p. 121) menzionato in (Diekmann e Heesterbeek, 2000, p. 149) suggerisce già che i seguenti casi potrebbero accadere simultaneamente:

- $R_0(t) < 1$ per tutto t
- l'equilibrio senza malattia è instabile: $R_0 > 1$ con R_0 definito come nel presente articolo.

Inoltre, la riproducibilità non è generalmente la media temporale di $R_0(t)$ (tranne l'eccezione nel caso in cui $K(t, x) = a(t) e^{-bx}$ studiato nella sezione 5.1.1). Da un punto di vista biologico, la capacità di invasione di un agente patogeno in un ambiente che varia stagionalmente dipende ovviamente dalla data di introduzione dell'agente patogeno durante l'anno. Poiché l'invasione è completamente determinata dalla riproducibilità in modelli deterministici, a differenza dei modelli stocastici, ciò dà l'impressione che i modelli deterministici siano semplicemente inadatti a discutere l'invasione in base alla data di introduzione dell'agente patogeno.

Calcolo accessorio

A partire dalla definizione (9) di $G(x)$ e supponendo (10), mostriamo (11) per induzione. Naturalmente, in genere non perdiamo assumendolo $a_j = 1 \forall j$. Per $n = 2$, un semplice calcolo lo dimostra

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

Supponiamo che (11) sia vero per un certo numero intero n . Abbiamo quindi

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

La seconda somma dell'ultima riga è la scomposizione in elementi semplici della seguente frazione razionale

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

Quindi abbiamo

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

e la formula (11) è vera per $n + 1$.

Riferimenti bibliografici

- Altizer, S., Dobson, A., Hosseini, P., Hudson, P., Pascual, M., Rohani, P., 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9, 467–484.
- Anderson, R. M., May, R. M., 1991. *Infectious Diseases of Humans, Dynamics and Control*. Oxford University Press.
- Anita, S., Iannelli, M., Kim, M. Y., Park E. J., 1998. Optimal harvesting for periodic age-dependent population dynamics. *SIAM J. Appl. Math.* 58, 1648–1666.
- Aron, J. L., Schwartz, I. B., 1984. Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *J. Theor. Biol.* 110, 665–679.
- Bacaër, N., Guernaoui, S., 2006. The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality – The case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. *J. Math. Biol.* 53, 421–436.
- Bailey, N. T. J., 1982. *The Biomathematics of Malaria*. Charles Griffin & Company, Londres.
- Bartlett M. S., 1960. *Stochastic Population Models in Ecology and Epidemiology*. Methuen, Londres.
- chikungunya.net, www.chikungunya.net/faq/faq.htm
- Coale A. J., 1972. *The Growth and Structure of Human Populations – A Mathematical Investigation*. Princeton University Press.
- Codevso, C. T., 2001. Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect. Dis.* 289, 2801–2810.
- Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F., 1986. *Mécanique quantique*, 3e édition. Hermann, Paris.
- Cooke, K. L., Kaplan, J. L., 1976. A periodicity threshold theorem for epidemics and population growth. *Math. Biosci.* 31, 87–104.

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