

# Die epidemische Schwelle von durch Vektoren übertragenen Krankheiten mit Saisonalität

## Der Fall der kutanen Leishmaniose in Chichaoua in Marokko

J. Math. Biol. 53 (2006) 421–436  
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01285109>

Nicolas Bacaër

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

Souad Guernaoui

Labor  
für terrestrische Tierökologie Fakultät für Naturwissenschaften Semlalia, BP 2390 Marrakesch, Marokko

### Zusammenfassung

Die kutane Leishmaniose ist eine durch Vektoren übertragene Krankheit, die von Sandfliegen auf den Menschen übertragen wird. In diesem Artikel entwickeln wir ein mathematisches Modell, das die Saisonalität der Vektorpopulation und die Verteilung der Latenzzeit zwischen Infektion und Symptomen beim Menschen berücksichtigt. Die Parameter werden an Daten aus der Provinz Chichaoua in Marokko angepasst. Wir schlagen auch eine Verallgemeinerung der Definition der Reproduzierbarkeit vor ( $R_0$ ), geeignet für periodische Umgebungen. Für die Chichaoua-Epidemie wird dies geschätzt  $R_0 \simeq 1,94$ . Das Modell legt nahe, dass die Epidemie enden würde, wenn die Vektorpopulation durch geteilt würde  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ .

### 1. Einleitung

Leishmaniose ist ein Komplex von Vektorerkrankungen, die durch Protozoen der Gattung *Leishmania* verursacht werden. Der Parasit wird durch die Bisse weiblicher Sandfliegen (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) auf den Menschen übertragen. Die Krankheit ist in vielen Regionen Afrikas, Südamerikas, Mittelamerikas, Südeuropas, Asiens und des Nahen Ostens endemisch. Leishmaniose umfasst aus ökoepidemiologischer Sicht vier Hauptentitäten: viszerale zoonotische oder anthroponotische Leishmaniose und zoonotische oder anthroponotische kutane Leishmaniose. In anthroponotischen Formen ist der Mensch die einzige Infektionsquelle für Sandfliegenvektoren; In zoonotischen Übertragungszyklen sind Tiere Reservoir, die *Leishmania*-Parasiten erhalten und verbreiten. Ungefähr jedes Jahr 500 000 neue Fälle von viszeraler Leishmaniose beim Menschen und 1 bis 1,5 Millionen Fälle von kutaner Leishmaniose weltweit (Desjeux, 2004). Viszerale Leishmaniose ist tödlich, wenn sie nicht behandelt wird. Die kutane Leishmaniose heilt normalerweise von selbst, kann aber entstellende Narben hinterlassen.

Nach Angaben des marokkanischen Gesundheitsministeriums (2001) ist die anthroponotische kutane Leishmaniose aufgrund von *Leishmania tropica* eine aufkommende Krankheit in der Provinz Chichaoua: zwischen Anfang 2000 und Ende 2004, 1877 Fälle wurden offiziell gemeldet. Abbildung 1 zeigt die monatliche Entwicklung der Anzahl der in der Stadt Imintanoute gemeldeten Fälle, die ungefähr 80% der Fälle in der Provinz zwischen Anfang 2001 und Ende 2004 ausmacht. Einige Fälle (Insgesamt 43) wurden bereits im Jahr 2000 beobachtet, der detaillierte Monatsbericht ist jedoch nicht verfügbar.

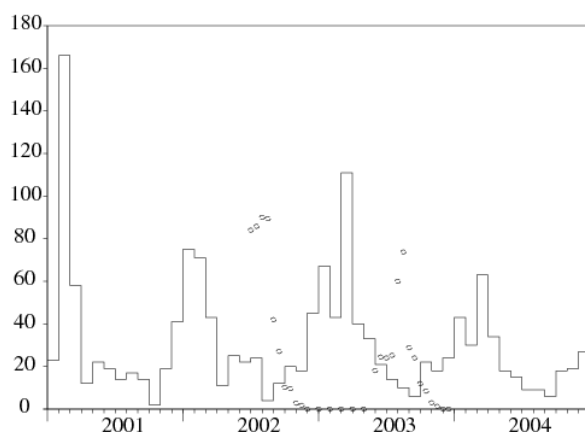


Abbildung 1. Horizontale Achse: Zeit. Vertikale Achse und Treppenhaukurve: Monatliche Anzahl der gemeldeten Fälle von kutaner Leishmaniose in Imintanoute in der Provinz Chichaoua in Marokko. Runden (nicht signifikante Skala): Entwicklung der Population von *Phlebotomus sergenti*, dem wahrscheinlichen Vektor (Guernaoui et al., 2005).

Eine Feldstudie (Guernaoui et al., 2005) hat gezeigt, dass Sandfliegen der Art *Phlebotomus sergenti* für die Übertragung verantwortlich sind und dass die Übertragung anthroponotisch ist: Hierfür wurden keine Tierreservoir wie Hunde nachgewiesen besondere Epidemie. 1 zeigt auch Populationsschätzungen von *Phlebotomus sergenti* ein- bis zweimal im Monat von Juni 2002 bis Dezember 2003 mit Fallen erhalten (Doktorarbeit von S. Guernaoui). Beachten Sie, dass die Vektorpopulation zwischen Dezember und Mai auf Null fällt. Dies ist auf den besonderen Lebenszyklus der Sandfliegen in dieser Region zurückzuführen: In diesen Monaten überleben nur die Eier und Larven im Boden versteckt. Wenn die Temperatur zu Beginn eines jeden Sommers steigt, verwandeln sich die Larven in fliegende Erwachsene. Die Metamorphose hört auf, wenn die kalte Jahreszeit wieder auftritt.

Ziel dieser Arbeit ist es, ein mathematisches Modell dieser Epidemie zu entwickeln, bestimmte Parameter des Übertragungszyklus abzuschätzen und die festgestellte epidemiologische Schwelle abzuschätzen  $R_0$ , der den Aufwand misst, der erforderlich ist, um die Epidemie zu stoppen. Es ist interessant festzustellen, dass diese spezielle Studie uns zu einer neuen allgemeinen Definition der Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung geführt hat.

(Bensalah et al., 1994; Burattini et al., 1998; Chaves und Hernandez, 2004; Hasibeder et al., 1992; Kerr et al., 1997; Rabinovich und Feliciangeli, 2004) haben bereits verschiedene mathematische Modelle für Leishmaniose entwickelt. Nur (Bensalah et al., 1994) simuliert eine schwankende Vektorpopulation, jedoch ohne mathematische Analyse und ohne Felddaten.

Für unser Modell bestehen wir auf zwei Punkten. Erstens gibt es sehr ausgeprägte saisonale Schwankungen in der Vektorpopulation; Die einfachsten Modelle werden erhalten, indem angenommen wird, dass die Vektorpopulation periodisch mit einem Zeitraum von einem Jahr ist. Zweitens gibt es eine Verzögerung von mehreren Monaten zwischen der Infektion, die im Sommer oder Herbst stattfindet, wenn die Vektorpopulation nicht Null ist, und dem Auftreten symptomatischer Fälle, die im Winter und Frühling am höchsten sind. (siehe Abbildung 1).

Die frühesten mathematischen Modelle für durch Vektoren übertragene Krankheiten stammen von Ronald Ross (1911), der Malaria studierte. Unser Modell ist in gewisser Weise eine Erweiterung von Ross '„zweitem“ Modell nach dem Namen Lotka (1923). Die Vektorpopulation wird zwischen gesunden und infizierten Vektoren geteilt. Menschen werden zwischen gesund, infiziert und immun geteilt. Außerdem wird angenommen, dass die Vektorpopulation periodisch schwankt. (Anderson und May, 1991, S. 404) haben den Einfluss der Saisonalität auf durch Vektoren übertragene Krankheiten numerisch untersucht; (Heesterbeek und Roberts, 1995a und 1995b) und (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 148) geben mathematische Ergebnisse in Bezug auf Floquets Theorie für periodische Differentialgleichungen. Anmerkung in (Heesterbeek und Roberts, 1995b, §2. 3) dass die Definition der epidemischen Schwelle, die die Reproduzierbarkeit ersetzen soll, wenn die Vektorpopulation periodisch ist, etwas seltsam ist: In dem speziellen Fall, in dem die Vektorpopulation konstant ist, ist es der Spektralradius einer ähnlichen Matrix ( im Sinne der Matrixtheorie), aber nicht gleich der Matrix der nächsten Generation. Darüber hinaus enthält diese Arbeit keine andere Verzögerung zwischen Infektion und Symptomen beim Menschen als eine exponentiell verteilte Verzögerung. Wir sehen in Abbildung 1, dass eine feste Verzögerung die Daten für die kutane Leishmaniose-Epidemie in Imintanoute schlecht anpassen würde, da die Vektorpopulation sechs Monate im Jahr nicht Null ist, sondern überall Fälle beim Menschen auftreten des Jahres. Eine verteilte Verzögerung ist erforderlich. Die ersten Modelle in der Epidemiologie mit verteilter Verzögerung gehen auf Kermack und McKendrick (1927) zurück und beinhalten partielle Differentialgleichungen. Nur wenige Studien kombinieren diese verteilten Verzögerungen mit einem periodischen Einfluss im Kontext der Epidemiologie: Dies ist der Fall bei (Williams und Dye, 1997), aber die Diskussion konzentriert sich hauptsächlich auf exponentielle Verteilungen. In mehreren Arbeiten werden jedoch allgemeine Verteilungen in anderen Bereichen der Bevölkerungsdynamik erörtert: Coale (1972) verwendet Fourier-Reihen, um periodische Geburten in linearen demografischen Modellen in kontinuierlicher Zeit zu untersuchen; Thieme (1984) untersucht die Integralgleichungen von Volterra mit dem periodischen Kern in einem abstrakten Rahmen mit einer Anwendung auf Pflanzenpopulationen; (Jagers and Nerman, 1985) untersucht Verzweigungsprozesse in einer periodischen Umgebung; (Anita et al., 1998) untersuchen die optimale Ernte einer altersstrukturierten Population mit periodischer Fruchtbarkeit. Thieme (1984) liefert die theoretische Begründung für die Untersuchung unseres linearisierten Modells.

Zusammenfassend besteht unser Beitrag aus allgemeiner Sicht der Populationsdynamik darin, die Definition der epidemischen Schwelle für durch Vektoren übertragene Krankheiten mit einer periodischen Population von Vektoren deutlicher zu machen. Die Definition scheint selbst dann neu zu sein, wenn die Inkubationszeit exponentiell verteilt ist, so dass das Modell auf ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen reduziert wird. Zusätzlich geben wir einen Algorithmus zur Berechnung von  $R_0$  im allgemeinen Fall. Aus epidemiologischer Sicht besteht unser Beitrag darin, bestimmte Parameter bei der Übertragung der kutanen Leishmaniose während einer Epidemie in Marokko abzuschätzen: Die Zeit zwischen Infektion und Symptomen wird durch eine Gammaverteilung von durchschnittlich 6 geschätzt Monat und Standardabweichung 1,5 Monate; Wir kommen endlich zu der Schätzung  $R_0 \simeq 1,94$ . Das Modell legt nahe, dass die Epidemie enden würde, wenn die Vektorpopulation durch geteilt würde  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ .

Der Umriss des Artikels ist wie folgt. In Abschnitt 2 wird das System der Differentialgleichungen vorgestellt, das zur Modellierung der Epidemie verwendet wird. Abschnitt 3 analysiert das Modell, insbesondere die Stabilität des Staates ohne Infektion. Abschnitt 4 enthält eine Simulation mit Parametern, die an die Epidemiedaten der Stadt Imintanoute angepasst sind. Wir schätzen dann die epidemische Schwelle  $R_0$  für diese besondere Epidemie. Abschnitt 5 enthält eine allgemeine Definition der Reproduzierbarkeit  $R_0$  in einer periodischen Umgebung und diskutiert seine Verbindung mit früheren Arbeiten.

## 2. Das Modell

Sind

- $s(t)$ : Anzahl gesunder Sandfliegen zum Zeitpunkt  $t$ ;
- $i(t)$ : Anzahl der infizierten Sandfliegen;
- $S(t)$ : Anzahl gesunder Menschen;
- $I(t, \tau)$ : Menschen infiziert zum Zeitpunkt  $t$  strukturiert nach Zeit  $\tau$  seit der Infektion;
- $R(t)$ : Anzahl der immunisierten Menschen.

Um das Modell zu vereinfachen, berücksichtigen wir nicht den Zeitraum, in dem Menschen oder Vektoren infiziert, aber noch nicht infektiös sind. Die Gruppe der "immunen" Menschen umfasst sowohl Menschen, deren Symptome kürzlich aufgetreten sind und mit Gewebe bedeckt wurden, damit sie die Krankheit nicht mehr übertragen können, als auch Menschen, deren Narben geheilt sind und die es sind immun. Die gemeldeten Fälle sind Menschen, die Staat eingeben  $R$ . Es wird angenommen, dass die Narben bedeckt sind, sobald sie erscheinen; es ist offensichtlich eine Vereinfachung der realen Situation. Die Gesamtzahl der infizierten Menschen beträgt  $I(t) = \int_0^\infty I(t, \tau) d\tau$ . Lassen Sie uns die Notationen vorstellen

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$ : menschliche Gesamtbevölkerung;
- $p(t) = s(t) + i(t)$ : Gesamtbevölkerung von Sandfliegen;
- $\Lambda(t)$ : Auflaufrate von Sandfliegen;
- $\mu$ : Sandfliegensterblichkeit;
- $\beta$ : Häufigkeit von Sandfliegenbissen;
- $\alpha(\tau)$ : Fortschrittsrate der Immunitätsinfektion beim Menschen;
- $\gamma$ : Rate des Verlustes der Immunität;
- $\pi$ : Wahrscheinlichkeit der Übertragung der kutanen Leishmaniose von einer Sandfliege auf einen Menschen während eines Bisses;
- $\hat{\pi}$ : Wahrscheinlichkeit der Übertragung der kutanen Leishmaniose von einem Menschen auf eine Sandfliege während eines Bisses.

Das Modell besteht aus folgenden Gleichungen:

$$s'(t) = \Lambda(t) - \mu s(t) - \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P}, \quad (1)$$

$$i'(t) = \beta \hat{\pi} s(t) \frac{I(t)}{P} - \mu i(t),$$

$$S'(t) = -\beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi i(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t), \quad (2)$$

mit Anfangsbedingungen  $s(0), i(0), S(0), I(0, \tau)$  und  $R(0)$ . Beachten Sie das  $p(t) = s(t) + i(t)$  überprüfen  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$  und das  $P = S(t) + I(t) + R(t)$  ist in der Tat konstant. Wenn  $f(\tau)$  ist die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Zeit, die von der Infektion bis zu den Symptomen beim Menschen vergangen ist, und wenn  $g(\tau)$  ist die Wahrscheinlichkeit, keine Symptome entwickelt zu haben  $\tau$  Zeiteinheiten nach der Infektion also

$$g(\tau) = 1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma = \exp\left(-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma\right). \quad (3)$$

Also  $\alpha(\tau) = f(\tau)/[1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma]$ .

### 3. Analyse

Wir gehen davon aus  $\Lambda(t)$  ist eine periodische Funktion der Periode  $T$ . Dann hat das System (1) - (2) eine periodische Lösung ohne Krankheit gegeben durch  $s(t) = p(t), i(t) = 0, S(t) = P$  und  $I(t) = R(t) = 0$ , wo  $p(t)$  ist die einzige periodische Lösung von  $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ . Seine Stabilität wird durch Linearisierung des Systems untersucht. Wir haben

$$\tilde{i}'(t) = \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t),$$

$$\tilde{I}(t, 0) = \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau),$$

mit dem Ausgangszustand  $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$  und  $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ . Dieses System enthält sowohl eine lineare gewöhnliche Differentialgleichung als auch eine lineare partielle Differentialgleichung. Um die Diskussion symmetrischer zu gestalten, stellen wir sie vor  $i(t, \tau)$ , wo  $\tau$  ist die Zeit seit der Infektion in Sandfliegen und der Säulenvektor  $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ . Also

$$\frac{\partial J}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial J}{\partial \tau}(t, \tau) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -\alpha(\tau) \end{pmatrix} J(t, \tau)$$

$$J(t, 0) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \\ \beta \pi & 0 \end{pmatrix} \int_0^\infty J(t, \tau) d\tau,$$

mit  $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ . Also

$$J(t, 0) = \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau$$

$$+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau.$$

Mit der Notation  $u(t) = J(t, 0)$  ist die vorherige Gleichung von der Form

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (4)$$

wo  $A(t, \tau)$  ist  $T$ -periodisch in  $t$  und  $\bar{u}(t)$  ist eine gegebene Funktion. Beachten Sie, dass der Koeffizient  $A_{i,j}(t, \tau)$  auf der Linie  $i$  und die Spalte  $j$  der Matrix  $A(t, \tau)$  ist die Erwartung der Anzahl der Typ-Individuen  $i$  (Vektoren sind Typ 1, Menschen Typ 2) als ein infizierter individueller Typ  $j$  infiziert pro Zeiteinheit zu Zeit  $t$  wenn er zu der Zeit infiziert war  $t - \tau$ .

Alle kontinuierlichen Funktionen  $T$ -periodisch mit Werten in  $\mathbb{R}^2$  wird notiert  $\mathcal{E}$ ; Mit der Supremum-Norm versehen, ist es ein Banach-Raum. Thieme (1984) untersuchte das asymptotische Verhalten von Gleichungen wie (4):  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ , wo  $\lambda^*$  ist eine reelle Zahl und  $v \in \mathcal{E}$  ist eine positive Funktion, nicht identisch Null und so dass

$$v(t) = \int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau. \quad (5)$$

Insbesondere gibt es eine eindeutige reelle Zahl  $\lambda^*$  für die wir finden können  $v \in \mathcal{E}$  das ist positiv und nicht identisch Null (Thieme, 1984; Jagers und Nerman, 1985).

Lassen Sie uns definieren  $R_0$  als spektraler Radius des linearen Operators welcher  $w \in \mathcal{E}$  kombiniert Funktion  $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$ , auch in  $\mathcal{E}$ . Denken Sie daran, dass der lineare Operator positiv ist.  $R_0$  ist gekennzeichnet durch die Existenz von  $w \in \mathcal{E}$  positiv und nicht identisch Null wie

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (6)$$

Also  $R_0$  hat die Eigenschaften einer epidemischen Schwelle:  $\lambda^* > 0$  wenn  $R_0 > 1$  während  $\lambda^* < 0$  wenn  $R_0 < 1$ .

In der Tat für jede reelle Zahl  $\lambda$ , lass uns definieren

$$\mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} \rightarrow \mathcal{E}$$

$$v \mapsto \left( t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda\tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right).$$

Der spektrale Radius von  $\mathcal{A}_\lambda$  wird notiert  $R_\lambda$ . Beachten Sie, dass diese Definition gut übereinstimmt, wenn  $\lambda = 0$  mit dem von  $R_0$ . Beachten Sie auch, dass für alles  $\lambda$ , der lineare Operator  $\mathcal{A}_\lambda$  ist positiv. Darüber hinaus  $\lambda_1 \leq \lambda_2$  impliziert das  $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ . Die Eigenschaften des Spektralradius implizieren, dass die Funktion  $\lambda \mapsto R_\lambda$  von  $\mathbb{R}$  in  $\mathbb{R}$  nimmt ab. Aber  $R_{\lambda^*} = 1$  gemäß Gleichung (5). Also wenn  $R_0 > 1$  dann  $\lambda^* > 0$ . Und wenn  $R_0 < 1$  dann  $\lambda^* < 0$ .

Beachten Sie, dass wenn  $p(t)$  ist eine Konstante  $p$  dann  $A(t, \tau)$  hängt nicht davon ab  $t$ . Betrachten Sie in diesem Fall die konstante Funktion  $w(t)$  gleich einem positiven Eigenvektor der positiven Matrix  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ . Wir sehen das  $R_0$  ist der spektrale Radius dieser Matrix, die als Matrix der nächsten Generation bezeichnet wird (Diekmann und Heesterbeek, 2000, S. 74). Genauer gesagt bekommen wir

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times \frac{p}{\mu} \int_0^\infty g(\tau) d\tau}, \quad (7)$$

wo wir das Produkt der durchschnittlichen Anzahl von Menschen sehen, die mit einer infizierten Sandfliege infiziert sind  $\frac{\beta\pi}{\mu}$  mit der durchschnittlichen Anzahl von Sandfliegen, die von einem infizierten Menschen infiziert wurden  $\frac{\beta\pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ .

Wenn  $p(t)$  ist aber nicht konstant  $T$ -periodisch, lass uns schreiben  $w = (w_1, w_2)$ . Also ist (6) geschrieben

$$\frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau = R_0 w_1(t)$$

$$\beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu\tau} w_1(t - \tau) d\tau = R_0 w_2(t).$$

Fügen wir die zweite Gleichung in die erste ein. Wir können das sehen, wenn  $r_0$  ist so, dass es eine Funktion gibt  $T$ -periodisch positiv und nicht identisch Null  $w_1(t)$  wer prüft

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) \int_0^\infty e^{-\mu\sigma} w_1(t - \tau - \sigma) d\sigma d\tau = r_0 w_1(t), \quad (8)$$

so

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta^2 \pi \hat{\pi}}{P} \times r_0}. \quad (9)$$

Die Formel (9) verallgemeinert die klassische Formel (7) für Vektorerkrankungen mit einer periodischen saisonalen Vektorpopulation. Beachten Sie das  $r_0$  ist eine komplizierte Funktion von  $p(t)$ ,  $g(x)$  und  $\mu$ . Offensichtlich  $r_0$  ist eine abnehmende Funktion von  $\mu$ . Wenn nicht anders  $p(t)$  wird ersetzt durch  $\varepsilon p(t)$  dann  $r_0$  wird ersetzt durch  $\varepsilon r_0$ . Die klassische Schlussfolgerung, dass Vektorerkrankungen ausgerottet werden können, wenn die Vektorpopulation durch geteilt wird  $(R_0)^2$ , die a priori nur für eine konstante Population von Vektoren gültig ist, bleibt wahr, wenn die Population von Vektoren periodisch ist, vorausgesetzt, die Definition von  $R_0$  oben vorgestellt.

Denken Sie daran, dass einige Autoren anrufen, um Verwirrung zu vermeiden  $R_0$  was hier ist  $(R_0)^2$ . (Heesterbeek und Roberts, 1995b, § 2.1) erörtert diesen Punkt kurz.

## 4. Simulation und Schätzung von $R_0$

Lassen Sie uns die Parameter des Modells schätzen. Die Gesamtbevölkerung von Imintanoute ist rund 5 000 Einwohner. Bestimmte Teile der Stadt sind jedoch stärker betroffen als andere, da Sandfliegen Orte bevorzugen, an denen sie ihre Eier ablegen können, beispielsweise in der Nähe von Müllhalden. In unserem Modell gibt es nur eine homogene Gruppe. Eine Möglichkeit, mit diesem Problem umzugehen, besteht darin, zu berücksichtigen, dass die Population  $P$ , die anfangs gesund ist, unbekannt ist, jedoch mit der Einschränkung  $P \leq 5 000$  und sollte bestimmt werden, wenn die Epidemiekurve an die Daten angepasst wird.

Lebenserwartung  $1/\mu$  einer erwachsenen Sandfliege beträgt nach heutigem Kenntnisstand etwa 10 Tage. Also wählen wir  $\mu = 3$  pro Monat.

Die Daten in Abbildung 1 zeigen die saisonalen Schwankungen der Vektorpopulation innerhalb einer multiplikativen Konstante zwischen Juni 2002 und Dezember 2003. Für die periodische Population unseres Modells nehmen wir die Daten zwischen Januar und Dezember 2003 als Grundlage. Die Vektorpopulation war zwischen Juni und Dezember 2002 nicht genau dieselbe wie zwischen Juni und Dezember 2003, da beispielsweise die durchschnittliche monatliche Temperatur von Jahr zu Jahr etwas unterschiedlich sein kann. Lassen Sie uns definieren

- $p_{\max}$  : die maximale Anzahl von Sandfliegen pro Jahr,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$ ,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$ .

Wir gehen davon aus, dass die Auflaufrate von Sandfliegen pro Monat beträgt  $\bar{\Lambda}(t)$  ist eine Treppenfunktion, wobei die Breite der Stufen gleich der Zeit zwischen zwei Beobachtungen der Sandfliegenpopulation ist. Sie können die Stufenhöhen einfach so einstellen  $\bar{p}(t)$  gegeben durch  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  stimmt mit den Daten überein (siehe Abbildung 2a und Abbildung 2b). Genauer gesagt, wenn  $\theta_k < \theta_{k+1}$  Es sind also zwei aufeinanderfolgende Momente der Beobachtung

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (10)$$

auf das Intervall  $(\theta_k, \theta_{k+1})$ . Diese Wahl erweist sich als kompatibel mit den Daten in dem Sinne, wie wir sie gefunden haben  $\bar{\Lambda} \geq 0$  in jedem Intervall außer natürlich im letzten Intervall am Ende der Übertragungssaison, für die  $\bar{p}(\theta_k) > 0$  und  $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$  und für die wir genommen haben  $\bar{\Lambda}(t) = 0$ .

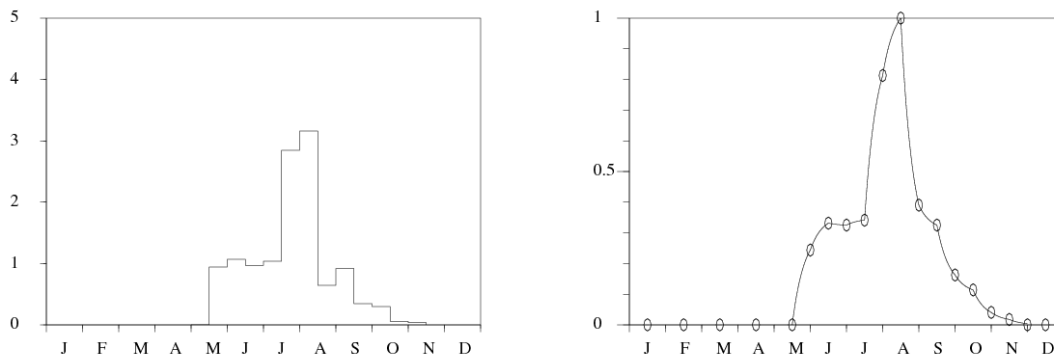


Abbildung 2. (a): Auflaufrate von Sandfliegen  $\bar{\Lambda}(t)$ . (b): Sandfliegenpopulation  $\bar{p}(t)$ . Die Linie wird mit berechnet  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ . Die Punkte repräsentieren die Daten von (Guernaoui et al., 2005).

Angenommen, das  $t = 0$  Anfang 2000 importiert ein Mensch die Infektion in die gesunde Bevölkerung. Zu diesem Zeitpunkt ist die Vektorpopulation Null. Die Ausgangsbedingung ist:  $s(0) = 0, i(0) = 0, S(0) = P - 1, I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$  (Dirac Masse bei  $\tau = 0$ ) und  $R(0) = 0$ .

Bestimmen  $\alpha(\tau)$ . Wir gehen davon aus, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilung  $f(\tau)$  der Zeit zwischen Infektion und Symptomen beim Menschen ist eine Gammaverteilung:

$$f(\tau) = a^\nu \tau^{\nu-1} e^{-a\tau} / \Gamma(\nu).$$

Beachten Sie bei numerischen Berechnungen Folgendes

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}$$

wenn  $\tau \rightarrow +\infty$ .

Betrachten Sie das System (1) - (2). Teilen Sie die ersten beiden Gleichungen durch  $p_{\max}$ . Wir sehen das

$$\bar{s}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P}, \quad \bar{i}'(t) = \beta \hat{\pi} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{P} - \mu \bar{i}(t), \quad (11)$$

$$S'(t) = -\beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P} + \gamma R(t),$$

$$I(t, 0) = \beta \pi p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{P}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial I}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) I(t, \tau),$$

$$R'(t) = \int_0^\infty \alpha(\tau) I(t, \tau) d\tau - \gamma R(t). \quad (12)$$

$\bar{\Lambda}(t)$  und  $\mu$  sind bekannt. Die einzigen unbekannt Parameter sind:  $P$ , das Produkt  $\beta \hat{\pi}$ , das Produkt  $\beta \pi p_{\max}$ ,  $\gamma$  und die beiden Parameter  $a$  und  $\nu$  wer definiert  $\alpha(\tau)$ . Denken Sie daran, dass für die Gamma-Verteilung  $\nu/a$  ist der Durchschnitt und  $\sqrt{\nu}/a$  Standardabweichung.

Das System (11) - (12) wurde mit verschiedenen Parameterwerten simuliert. Wir erhalten eine gute Anpassung an die Anzahl der Fälle, die jeden Monat zwischen Januar 2001 und Dezember 2004 gemeldet wurden, d. H. An die Daten in Abbildung 1 mit  $P = 800, \beta \hat{\pi} = 1,1$  pro Monat,  $\beta \pi p_{\max} = 16230$  pro Monat,  $1/\gamma = 1,2$  Jahr,  $\nu/a = 6$  Monate und  $\sqrt{\nu}/a = 1,5$  Monate (siehe Abbildung 3).

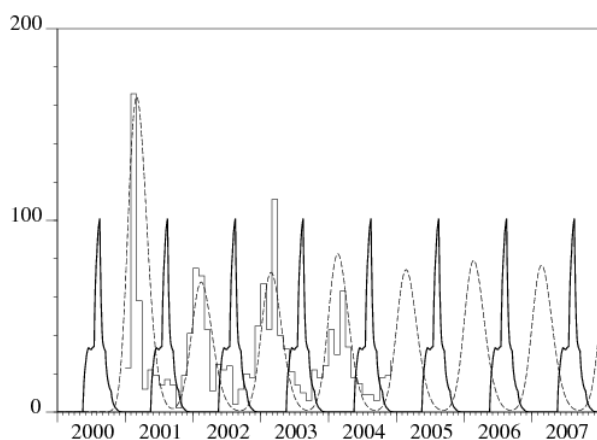


Abbildung 3. Monatliche Anzahl neuer Fälle von kutaner Leishmaniose, berechnet mit dem Modell (gepunktete Linie) und Anzahl der gemeldeten Fälle (Treppenfunktion). Wir zeigen auch die Sandfliegenpopulation (in fetter, willkürlicher Skala).

Mit diesen Parameterwerten können wir numerisch berechnen  $R_0$ , definiert im vorherigen Abschnitt. Um Gleichung (8) zu vereinfachen, verwenden wir zunächst die Änderung der Variablen  $\theta = \tau + \sigma$  zu bekommen

$$p(t) \int_0^\infty g(\tau) e^{\mu\tau} \int_\tau^\infty e^{-\mu\theta} w_1(t - \theta) d\theta d\tau = r_0 w_1(t).$$

Wir integrieren nach Teilen und stellen fest, dass der integrierte Begriff verschwindet. Wir kommen zu

$$p(t) \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau = r_0 w_1(t), \quad (13)$$

wo wir setzen

$$h(\tau) = e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} g(\sigma) d\sigma. \quad (14)$$

Seit  $w_1(t)$  ist  $T$ -periodisch, das sehen wir

$$\begin{aligned} \int_0^\infty h(\tau) w_1(t - \tau) d\tau &= \int_{-\infty}^t h(t - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t h(t - \theta) w_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^\infty \int_0^T h(t + (n+1)T - \theta) w_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

wo wir setzen

$$H(\tau) = \sum_{n=0}^\infty h(\tau + nT). \quad (15)$$

Das Eigenwertproblem (13) ist also äquivalent zu

$$p(t) \left\{ \int_0^t H(t - \theta) w_1(\theta) d\theta + \int_t^T H(t - \theta + T) w_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 w_1(t),$$

das kann leicht angegangen werden, da es nur die Werte von  $w_1(t)$  auf das Intervall  $(0, T)$ . Nehmen wir in der Tat eine ganze Zahl  $N$ , die groß ist. Lass uns nehmen  $t_i = (i - 1)T/N$  für  $i = 1 \dots N$ . Lassen Sie uns definieren  $\bar{\rho}_0$  der spektrale Radius des Matrixeigenwertproblems

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{N} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} H(t_i - t_j) W_j + \sum_{j=i}^N H(t_i - t_j + T) W_j \right\} = \bar{\rho}_0 W_i, \quad (16)$$

Welches ist von der Form  $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$ , wo  $\mathcal{A}$  ist eine Größenmatrix  $N \times N$  mit positiven oder Nullkoeffizienten und  $W = (W_1, \dots, W_N)$ . Betrachten wir die Beziehung (9) zwischen  $R_0$  und  $r_0$ . Wir schließen daraus

$$\sqrt{(\beta \hat{\pi}) \times (\beta \pi p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / P} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} R_0.$$

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Geschätzt  $R_0$ .  $N$  ist die Anzahl der Punkte, die das Intervall diskretisieren  $(0, T)$ , was ein Jahr darstellt.

$N$	25	50	100	200	400
$R_0$	1,901	1,926	1,938	1,940	1,940

In der Praxis berechnen wir die Terme von (16) aus folgendem Material:

- Für die Standardvektorpopulation  $\bar{p}(t_i)$  die Gleichung  $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$  und die Annahme, dass  $\bar{\Lambda}(t)$  ist eine Treppenfunktion, die durch die Formel (10) gegeben ist, impliziert dies  $\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu$  wenn  $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$ . Denken Sie daran  $\bar{p}(t)$  ist in Fig. 2 (b) gezeigt.
- Für die Funktion  $H(\tau)$  wird die Summe (15) abgeschnitten, wobei nur die ersten beiden Terme beibehalten werden. Wenn Sie mehr als zwei Terme in der Summe verwenden, ändert sich keine der Zahlen in Tabelle 1. Für die Funktion  $h(\tau)$ , die zur Berechnung verwendet wird  $H(\tau)$  verwenden wir die Gleichungen (3) und (14) und eine Teilintegration, um die praktischere Form zu erhalten  $h(\tau) = [e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma] / \mu$ .
- Der spektrale Radius  $\bar{\rho}_0$  wird mit digitaler Mathematik-Software wie Scilab ([www.scilab.org](http://www.scilab.org)) berechnet.

Schließlich scheint es, dass  $R_0 \simeq 1,94$ . Wir könnten die Epidemie stoppen, wenn die Vektorpopulation um einen Faktor reduziert würde  $(R_0)^2 \simeq 3,76$ . Wir haben numerisch verifiziert, dass eine Simulation des Systems (11) - (12) partieller Differentialgleichungen mit dem Produkt  $\beta \pi p_{\max}$  geteilt durch 3,7 gibt immer noch eine Epidemie, während es keine Epidemie gibt, wenn dieses Produkt durch geteilt wird 3,9. Wenn wir anstelle der etwas komplizierten Methode dieses Abschnitts die ungefähre Formel (7) mit dem Symbol verwendet hätten  $p$  ersetzt durch den Durchschnitt von  $p(t)$  schwankend hätten wir erhalten  $R_0 \simeq 2,76$ , was den Aufwand zur Eindämmung der Epidemie überschätzt.

Derzeit gibt es kein prophylaktisches Medikament oder Impfstoff, das zur Vorbeugung von Leishmaniose eingesetzt werden kann. Brutplätze für Sandfliegen sind im Allgemeinen unbekannt. Kontrollbemühungen, die sich nur auf unreife Stadien konzentrieren, sind im Allgemeinen nicht durchführbar (Feliciageli, 2004). Die Bekämpfung der Leishmaniose beruht daher auf den Maßnahmen zur Verringerung der Dichte von Sandfliegen. Eine solche Reduzierung kann durch den Einsatz von Insektiziden erreicht werden. Aber die Provinz Chichaoua ist eine arme ländliche Region, und diese Lösung erfordert im Vergleich zu lokalen Ressourcen wahrscheinlich zu viel Geld und Mühe. Dennoch würde seine geografische Lage auf halbem Weg zwischen zwei wichtigen touristischen Gebieten Marokkos, Marrakesch und Agadir, sicherlich eine Intervention dieser Art rechtfertigen

## 5. Verallgemeinerung und andere mögliche Anwendungen

Die Definition der Reproduzierbarkeit  $R_0$  Die in dieser Arbeit vorgestellte Arbeit wird wie folgt verallgemeinert. Wir gehen davon aus  $A(t, \tau)$  ist eine Größenmatrixfunktion  $n \times n$  mit positiven oder Nullkoeffizienten und stetig.  $A_{i,j}(t, \tau)$  repräsentiert die Erwartung der Anzahl der Typ-Individuen  $i$  infiziert pro Zeiteinheit zu Zeit  $t$  von einem Typ Individuum  $j$  zu der Zeit infiziert  $t - \tau$ . Wir gehen davon aus  $A(t + T, \tau) = A(t, \tau)$  für alles  $\tau$  und das  $\int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty$  für alles  $t$ . Mit geeigneten Positivitätshypothesen für die Matrixfunktion  $A(t, \tau)$  gibt es eine einzige reelle Zahl  $R_0$  so dass es eine positive Vektorfunktion gibt, nicht identisch Null, stetig und  $T$ -periodisch  $w(t)$  als

$$\int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t).$$

Darüber hinaus, wenn  $\bar{u}(t)$  ist eine gegebene Vektorfunktion und  $u(t)$  als

$$u(t) = \int_0^t A(t, \tau) u(t - \tau) d\tau + \bar{u}(t), \quad (17)$$

so  $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$  wenn  $t \rightarrow +\infty$ , wo  $v(t)$  ist eine positive Vektorfunktion und  $T$ -periodisch wie

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau = v(t). \quad (18)$$

Schließlich  $\lambda^* > 0$  wenn  $R_0 > 1$  und  $\lambda^* < 0$  wenn  $R_0 < 1$ . Diese Definition von  $R_0$  kann auch in anderen Bereichen der Bevölkerungsdynamik verwendet werden, beispielsweise in der Demografie, wo das Verb "gebären" das Verb "infizieren" ersetzt.

Wenn  $A(t, \tau)$  hängt nicht von  $t$  ab, d. h. wenn  $A(t, \tau) = A(\tau)$ , dann sehen wir, indem wir für nehmen  $w(t)$  ein Eigenvektor der Matrix  $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$  das  $R_0$  ist der spektrale Radius dieser Matrix. Außerdem  $\lambda^*$  ist die einzige reelle Zahl, für die der Spektralradius der Matrix gilt  $\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau$  ist gleich 1. Jeder Eigenvektor dieser Matrix, der dem Eigenwert 1 zugeordnet ist, kann für ausgewählt werden  $v(t)$ , so dass es prüft (18).

Es gibt einen weiteren Sonderfall, bei dem die Reproduzierbarkeit  $R_0$  leicht zu berechnen, d. h. der Fall, in dem  $n = 1$  und

$$A(t, \tau) = p(t) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} \quad (19)$$

mit Funktionen  $p(t)$  und  $\phi(t)$  wer sind  $T$ -periodisch. In der Tat ist das Problem des Eigenwerts geschrieben

$$p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau = R_0 w(t). \quad (20)$$

Durch Ableiten dieser Gleichung und Integrieren nach Teilen erhalten wir

$$\begin{aligned} R_0 w'(t) &= p'(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w'(t - \tau) d\tau \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= p'(t) \frac{R_0 w(t)}{p(t)} - p(t) \int_0^\infty \phi(t - \tau) e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) d\tau \\ &\quad - p(t) \left[ e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} w(t - \tau) \right]_0^\infty \\ &\quad + p(t) \int_0^\infty e^{-\int_{t-\tau}^t \phi(\sigma) d\sigma} [\phi(t - \tau) - \phi(t)] w(t - \tau) d\tau \\ &= \frac{p'(t)}{p(t)} R_0 w(t) - \phi(t) R_0 w(t) + p(t) w(t) \end{aligned}$$

Diese Gleichung wird auch geschrieben

$$\frac{w'(t)}{w(t)} = \frac{p'(t)}{p(t)} - \phi(t) + \frac{p(t)}{R_0},$$

was passt hinein

$$w(t) = K p(t) e^{-\int_0^t \phi(\tau) d\tau + \frac{1}{R_0} \int_0^t p(\tau) d\tau}, \quad (21)$$

wo  $K$  ist eine positive Konstante. Die Funktion  $w(t)$  so erhalten ist  $T$ -periodisch wenn  $w(t + T) = w(t)$  für alles  $t$ . Aber die Funktionen  $p(t)$  und  $\phi(t)$  sind  $T$ -periodisch. Der Zustand wird genau dann geprüft, wenn

$$R_0 = \frac{\int_0^T p(\tau) d\tau}{\int_0^T \phi(\tau) d\tau}. \quad (22)$$

Umgekehrt ist die Funktion  $w(t)$  gegeben durch (21) mit  $R_0$  gegeben durch (22) prüft Gleichung (20). Die Formel (22) erscheint in (Ma und Ma, 2006, § 3.1) für ein SIR-Epidemiemodell mit einer periodischen Kontaktrate und Mortalität; Die Analyse seiner linearen Stabilität hat die Form (17) mit  $A(t, \tau)$  der Form (19). Aber die Autoren zögern anzurufen  $R_0$  die rechte Seite von (22) nennen sie es  $\bar{R}$ , weil sie keine allgemeine Definition von haben  $R_0$ . Dieser Ausdruck erscheint erst am Ende ihrer Analyse.

Die gleiche Berechnung (Ableitung, Integration nach Teilen usw.) ab (18) zeigt dies

$$v(t) = K p(t) e^{-\lambda^* t - \int_0^t \phi(\tau) d\tau + \int_0^t p(\tau) d\tau}.$$

Diese Funktion ist  $T$ -periodisch genau dann, wenn

$$\lambda^* = \frac{1}{T} \int_0^T p(\tau) d\tau - \frac{1}{T} \int_0^T \phi(\tau) d\tau. \quad (23)$$

Die epidemische Schwelle ( $R_0 > 1$  wo  $\lambda^* > 0$ ) hängt in diesem Fall nur von den Durchschnittswerten von  $p(t)$  und von  $\phi(t)$ . Im noch spezielleren Fall wo  $\phi(t)$  ist konstant, Formel (23) ist das Ergebnis, das in (Williams und Dye, 1997) unter Verwendung von Fourier-Reihen und divergenten Reihen "demonstriert" wurde!

Wir sollten auch erwähnen, dass die lineare Stabilität des SEIR-Epidemiomodells mit einer periodischen Kontaktrate (Ma und Ma, 2006, § 2) mit einer Matrix in die Form (17) gebracht werden kann  $A(t, \tau)$  von Größe  $2 \times 2$  ähnlich wie in Abschnitt 3. Wie in diesem Artikel kann man keine explizite Formel für erwartete  $R_0$  numerische Schätzungen sind jedoch möglich.

Aus Anwendungssicht ist die Definition von  $R_0$  Das von uns vorgeschlagene Verfahren könnte verwendet werden, um das Risiko von durch Vektoren übertragenen Krankheiten in Gebieten abzuschätzen, die zuvor nicht infiziert waren, sofern ausreichende Informationen über die Vektorpopulation und die Krankheit vorliegen. Es ist ein sehr beliebtes Thema in der Epidemiologie geworden, weil viele Menschen glauben, dass sich das Klima erwärmt und dass Tropenkrankheiten des "Südens" im "Norden" auftreten oder wieder auftreten könnten. Insbesondere wird das EDEN-Projekt „*Emerging Diseases in einem sich verändernden europäischen eNvironment*“ (www.eden-fp6project.net) erwähnt.

## Danksagung

Wir danken Dr. A. Laamrani Elidrissi (Abteilung für parasitäre Krankheiten, Ministerium für öffentliche Gesundheit, Rabat, Marokko) für die Daten zu den gemeldeten Fällen von kutaner Leishmaniose. Ein Teil dieser Arbeit wurde durchgeführt, als der Erstautor das Labor für stochastische Prozesse und dynamische Systeme an der Cadi Ayyad Universität in Marrakesch, Marokko, besuchte. Wir danken auch einem anonymen Reporter für den Hinweis auf die Referenzen (Williams und Dye, 1997; Ma und Ma, 2006), die uns bei Abschnitt 5 geholfen haben.

## Referenzen

- Anderson R. M., May R. M. (1991) *Infectious Diseases of Humans – Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford.
- 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.
- Ben Salah A., Smaoui H., Mbarki L., Anderson R. M., Ben Ismail R. (1994) Développement d'un modèle mathématique de la dynamique de transmission de la leishmaniose canine. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 71, 431– 438.
- Burattini M. N., Coutinho F. A. B., Lopez L. F., Massad E. (1998) Modelling the dynamics of leishmaniasis considering human, animal host and vector populations. *J. Biol. Syst.* 6, 337– 356.
- Chaves L. F., Hernandez M. J. (2004) Mathematical modelling of American Cutaneous Leishmaniasis : incidental hosts and threshold conditions for infection persistence. *Acta Tropica* 92, 245– 252.
- Coale A. J. (1972) *The Growth and Structure of Human Populations – a Mathematical Investigation*. Princeton University Press, Princeton.
- Desjeux P. (2004) Leishmaniasis : current situation and new perspectives. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 27, 305– 318.
- Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. (2000) *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases – Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley, Chichester
- Feliciangeli M. D. (2004) Natural breeding places of phlebotomine sandflies. *Med. Vet. Entomol.* 18, 71– 80.
- Guernaoui S., Boumezzough A., Pesson B., Pichon G. (2005) Entomological investigations in Chichaoua : an emerging epidemic focus of cutaneous leishmaniasis in Morocco. *J. Med. Entomol.* 42, 697– 701.
- Hasibeder G., Dye C., Carpenter J. (1992) Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology* 105, 43– 53.
- 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.
- Jagers P., Nerman O. (1985) Branching processes in periodically varying environment. *Ann. Prob.* 13, 254– 268.
- Kerr S. F., Grant W. E., Dronen Jr N. O. (1997) A simulation model of the infection cycle of *Leishmania mexicana* in *Neotoma micropus*. *Ecol. Modell.* 98, 187– 197.
- Lotka A. J. (1923) Contribution to the analysis of malaria epidemiology. *Am. J. Hygiene* 3, 1– 121.
- Kermack W. O., McKendrick A. G. (1927) A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc. London – series A* 115, 700– 721.
- Ma J., Ma Z. (2006) Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Math. Biosci. Eng.* 3, 161– 172.
- Ministère de la Santé Publique du Maroc (2001) *Etat d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- Rabinovich J. E., Feliciangeli M. D. (2004) Parameters of *Leishmania Braziliensis* transmission by indoor *Lutzomyia Ovallesi* in Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 373– 382.
- Ross R. (1911) *The Prevention of Malaria*. John Murray, London.
- 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.