

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
Marrakech, 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 in periodischen Umgebungen vor. Für die Chichaoua-Epidemie wird dies geschätzt $R_0 \approx 1,94$. Die Epidemie würde aufhören, wenn die Vektorpopulation durch das Quadrat dieser Zahl geteilt würde: $(R_0)^2 \approx 3,76$.

1. Einleitung

Leishmaniose ist ein Komplex von durch Vektoren übertragenen Krankheiten, 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 Parasiten erhalten und verbreiten. Jedes Jahr gibt es weltweit etwa 500.000 neue Fälle von viszeraler Leishmaniose beim Menschen und 1 bis 1,5 Millionen Fälle von kutaner Leishmaniose (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.

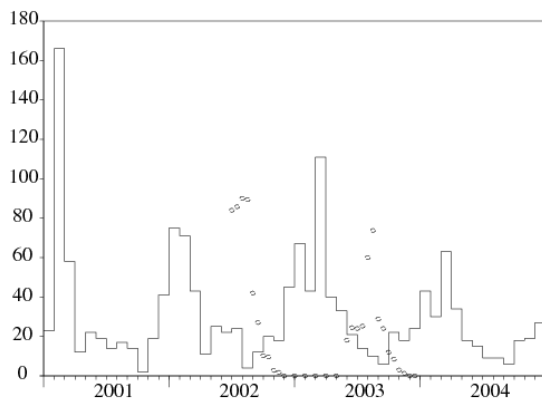


Abbildung 1. Horizontale Achse: Zeit. Vertikale Achse und Treppenhaukurve: Monatliche Anzahl der gemeldeten Fälle von kutaner Leishmaniose in Imintanoute in der Provinz Chichaoua in Marokko. Runden (nicht signifikante Skala): Entwicklung der Population von *Phlebotomus sergenti*, dem wahrscheinlichen 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. Für diese spezielle Epidemie wurden keine Tierreservoirs wie Hunde entdeckt. 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 von 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 Reproduzierbarkeit abzuschätzen, die den Aufwand misst, der zur Beendigung der Epidemie erforderlich ist. 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 seines zweiten Modells (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. In (Heesterbeek und Roberts, 1995b, §2.3) ist die Definition der epidemischen Schwelle, die die Reproduzierbarkeit ersetzen soll, wenn die Vektorpopulation periodisch ist, etwas seltsam. In dem speziellen Fall, in dem die Vektorpopulation konstant ist, ist die Definition der Spektralradius einer ähnlichen Matrix (im Sinne der Matrixtheorie), jedoch 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. Die Vektorpopulation ist sechs Monate im Jahr ungleich Null. Aber menschliche Fälle treffen sich das ganze Jahr über. 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 periodischem Einfluss im Kontext der Epidemiologie. Dies ist der Fall bei (Williams und Dye, 1997). In der Diskussion geht es jedoch hauptsächlich um Exponentialverteilungen. In mehreren Arbeiten werden jedoch allgemeine Verteilungen in anderen Bereichen der Bevölkerungsdynamik erörtert:

- Coale (1972) verwendet Fourier-Reihen, um periodische Geburten in zeitkontinuierlichen linearen demografischen Modellen 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 wird ein Algorithmus zur Berechnung der Reproduzierbarkeit im allgemeinen Fall angegeben. 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 mit einem Durchschnitt von 6 Monaten und einer Standardabweichung von 1,5 Monaten geschätzt. $R_0 \simeq 1,94$. Das Modell legt nahe, dass die Epidemie enden würde, wenn die Vektorpopulation durch das Quadrat dieser Zahl geteilt würde: $(R_0)^2 \simeq 3,76$.

Der Plan des Artikels ist der folgende. In Abschnitt 2 wird das System der Differentialgleichungen vorgestellt, das zur Modellierung der Epidemie verwendet wird. Abschnitt 3 analysiert das Modell, insbesondere die Stabilität der Situation ohne Infektion. Abschnitt 4 enthält eine Simulation mit Parametern, die an die Epidemiedaten der Stadt Imintanoute angepasst sind. Die Epidemieschwelle für diese bestimmte Epidemie wird dann geschätzt. In Abschnitt 5 wird eine allgemeine Definition der Reproduzierbarkeit in einer periodischen Umgebung eingeführt und deren Zusammenhang mit früheren Arbeiten erörtert.

2. Das Modell

Wir definieren

- $s(t)$: 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 τ 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 enthält beides

- Menschen, deren Symptome kürzlich aufgetreten sind und mit Gewebe bedeckt wurden; sie können die Krankheit nicht mehr übertragen,
- Menschen, deren Narben geheilt sind und die immun sind.

Die gemeldeten Fälle sind Personen, die in den Zustand R eintreten. 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;
- $\Lambda(t)$: Aufflaurate von Sandfliegen;
- μ : Sandfliegensterblichkeit;
- β : Häufigkeit von Sandfliegenbissen;
- $\alpha(\tau)$: Fortschrittsrate der Infektion mit Immunität beim Menschen;
- γ : Rate des Verlustes der Immunität;
- π : 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 $R(0)$. $p(t) = s(t) + i(t)$ ist die Lösung von

$$p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ ist in der Tat konstant. $f(\tau)$ ist die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Zeit, die von der Infektion bis zu den Symptomen beim Menschen vergangen ist. $g(\tau)$ ist die Wahrscheinlichkeit, keine Symptome τ Zeiteinheiten nach der Infektion entwickelt zu haben. Wir haben dann

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

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

3. Analyse

Wir nehmen das an $\Lambda(t)$ 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 $I(t) = R(t) = 0$. $p(t)$ ist die einzige periodische Lösung von $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$. Die Stabilität wird durch Linearisierung des Systems untersucht. Wir haben

$$\begin{aligned} \tilde{i}'(t) &= \beta \hat{\pi} p(t) \frac{\tilde{I}(t)}{P} - \mu \tilde{i}(t), \\ \tilde{I}(t, 0) &= \beta \pi \tilde{i}(t), \quad \frac{\partial \tilde{I}}{\partial t}(t, \tau) + \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tau}(t, \tau) = -\alpha(\tau) \tilde{I}(t, \tau), \end{aligned}$$

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, definieren wir

- $\tilde{i}(t, \tau)$, τ ist die Zeit seit der Infektion in Sandfliegen,
- der Spaltenvektor $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$.

Wir haben dann

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

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

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_0^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu \tau} & 0 \end{pmatrix} J(t - \tau, 0) d\tau \\ &+ \int_t^\infty \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} e^{-\int_{\tau-t}^\tau \alpha(\sigma) d\sigma} \\ \beta \pi e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J_0(\tau - t) d\tau. \end{aligned}$$

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

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

$A(t, \tau)$ ist eine periodische Funktion der Periode T in Bezug auf t . $\bar{u}(t)$ ist eine gegebene Funktion. Der Koeffizient $A_{i,j}(t, \tau)$ in Zeile i und Spalte j der Matrix $A(t, \tau)$ ist die Erwartung der Anzahl von Individuen vom Typ i (Vektoren sind Typ 1, Menschen Typ 2), dass ein infiziertes Individuum vom Typ j pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt t infiziert, wenn es zum Zeitpunkt infiziert wurde $t - \tau$.

\mathcal{E} ist die Menge der periodischen stetigen Funktionen der Periode T mit Werten in \mathbb{R}^2 . Ausgestattet mit dem Supremum-Standard ist es ein Banach-Raum. Thieme (1984) untersuchte das asymptotische Verhalten von Gleichungen wie (4): $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$. λ^* 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 λ^* 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} . Dieser lineare Operator ist positiv. R_0 ist gekennzeichnet durch die Existenz von $w \in \mathcal{E}$ positiv und nicht identisch Null mit

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

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 λ , wir 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}_λ ist notiert R_λ . Beachten Sie, dass diese Definition gut übereinstimmt, wenn $\lambda = 0$ mit dem von R_0 . Für alle λ der lineare Operator \mathcal{A}_λ ist positiv. Außerdem, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ impliziert, dass $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$. Die Eigenschaften des Spektralradius implizieren dies $\lambda \mapsto R_\lambda$ von $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ ist eine abnehmende Funktion. Aber $R_{\lambda^*} = 1$ gemäß Gleichung (5). Also haben wir $\lambda^* > 0$ wenn $R_0 > 1$, und $\lambda^* < 0$ wenn $R_0 < 1$.

Wenn die Funktion $p(t)$ ist eine Konstante p , dann $A(t, \tau)$ hängt nicht von t ab. Betrachten Sie in diesem Fall die konstante Funktion $w(t)$ gleich einem positiven Eigenvektor der positiven Matrix $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. 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

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

Wir sehen das Produkt der durchschnittlichen Anzahl von Menschen, 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 die Funktion $p(t)$ ist nicht konstant, sondern periodisch, schreiben wir $w = (w_1, w_2)$. 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. Wenn die Nummer r_0 und eine positive periodische Funktion der Periode T , nicht identisch Null $w_1(t)$ sind Lösungen von

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

wir haben dann

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

Die Formel (9) verallgemeinert die klassische Formel (7) für durch Vektoren übertragene Krankheiten mit einer saisonalen saisonalen Vektorpopulation. Beachten Sie, dass r_0 ist eine komplizierte Funktion von $p(t)$, $g(x)$ und μ . Sichtbar, r_0 ist eine abnehmende Funktion von μ . Wenn die Funktion $p(t)$ wird ersetzt durch $\varepsilon p(t)$, damit r_0 wird ersetzt durch εr_0 . Die klassische Schlussfolgerung, dass eine durch Vektoren übertragene Krankheit ausgerottet werden kann, wenn die Vektorpopulation durch das Quadrat der Reproduzierbarkeit geteilt wird, das a priori nur für eine konstante Population von Vektoren gültig ist, bleibt wahr, wenn die Vektorpopulation ist periodisch.

Einige Autoren verwenden die Notation R_0 für 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 beträgt rund 5000 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 die Einschränkung $P \leq 5000$ aufweist und bei der Anpassung der Epidemiekurve an die Daten bestimmt werden muss.

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. Die Daten zwischen Januar und Dezember 2003 werden als Grundlage für die periodische Population unseres Modells verwendet. Die Vektorpopulation war zwischen Juni und Dezember 2002 nicht genau die gleiche wie zwischen Juni und Dezember 2003. Die durchschnittliche monatliche Temperatur kann beispielsweise von Jahr zu Jahr etwas unterschiedlich sein. Wir 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 Auflafrate 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. Wir stellen die Stufenhöhen einfach so ein $\bar{p}(t)$ 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 für zwei aufeinanderfolgende Beobachtungsmomente $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

Diese Wahl erweist sich als kompatibel mit den Daten, weil wir 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 $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

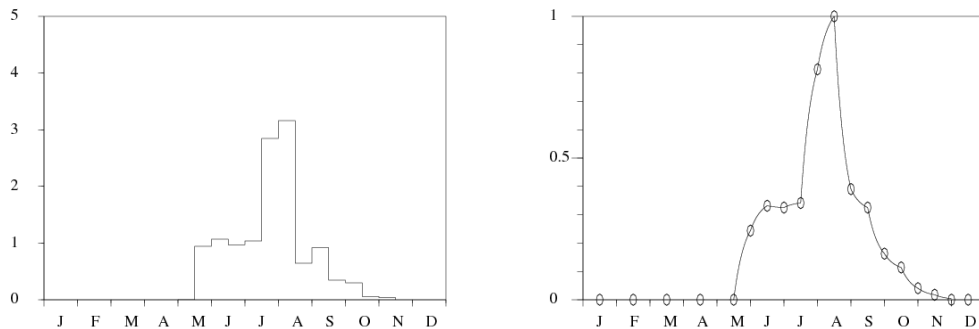


Abbildung 2. (a): Auflafrate von Sandfliegen $\bar{\Lambda}(t)$. (b): Sandfliegenpopulation $\bar{p}(t)$ mit $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$. Die Punkte repräsentieren die Daten von (Guernaoui et al., 2005).

Wir gehen davon aus, dass zum Zeitpunkt $t = 0$ zu Beginn des Jahres 2000 ein Mensch die Infektion in die gesunde Bevölkerung importiert. 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 $R(0) = 0$.

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

$$\alpha(\tau) = \frac{f(\tau)}{1 - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma} \simeq -\frac{f'(\tau)}{f(\tau)} = a - \frac{\nu - 1}{\tau}, \quad \tau \rightarrow +\infty.$$

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

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

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

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

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

$\bar{\Lambda}(t)$ und μ sind bekannt. Die einzigen unbekannt Parameter sind: P , das Produkt $\beta \hat{\pi}$, das Produkt $\beta \pi p_{\max}$, γ und die beiden Parameter a und ν wer definiert $\alpha(\tau)$. Denken Sie daran, dass für die Gamma-Verteilung ν/a ist der Durchschnitt und $\sqrt{\nu}/a$ die 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, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ pro Monat, $1/\gamma = 1,2$ Jahr, $\nu/a = 6$ Monate und $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ Monate (siehe Abbildung 3).

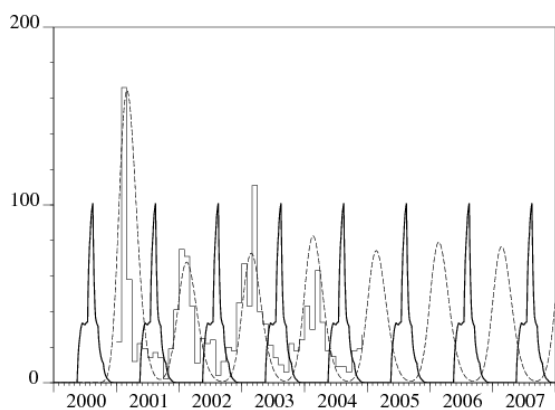


Abbildung 3. Monatliche Anzahl neuer Fälle von kutaner Leishmaniose, berechnet mit dem Modell (gepunktete Linie) und Anzahl der gemeldeten Fälle (Treppenfunktion). Die Population der Sandfliegen wird ebenfalls angezeigt (in fetter, willkürlicher Skala).

Mit diesen Parameterwerten kann die im vorherigen Abschnitt definierte Reproduzierbarkeit numerisch berechnet werden. Um Gleichung (8) zu vereinfachen, verwenden wir zunächst die Änderung der Variablen $\theta = \tau + \sigma$. Wir haben

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

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

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

mit

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

$w_1(t)$ ist eine periodische Funktion der Periode T . Also haben wir

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

mit

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

Das Eigenwertproblem (13) ist also äquivalent zu

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

Diese Gleichung beinhaltet nur die Werte von $w_1(t)$ auf das Intervall $(0, T)$. Wir nehmen eine ganze Zahl N , die groß ist. Wir nehmen $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$. Wir definieren $\bar{\rho}_0$ der spektrale Radius des Matrixeigenwertproblems

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

Dieses Problem hat die Form $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$. \mathcal{A} ist eine Matrix der Größe 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

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

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Geschätzte Reproduzierbarkeit. 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

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k / \mu] + \bar{\Lambda}_k / \mu, \quad \theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}.$$

Erinnern wir uns 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 $h(\tau)$ verwenden wir die Gleichungen (3) und (14) und eine Teilintegration, um die praktischere Form zu erhalten

$$h(\tau) = \frac{1}{\mu} \left[e^{-\mu\tau} \int_0^\tau e^{\mu\sigma} f(\sigma) d\sigma + 1 - e^{-\mu\tau} - \int_0^\tau f(\sigma) d\sigma \right].$$

- Der spektrale Radius $\bar{\rho}_0$ wird mit digitaler Mathematik-Software wie Scilab (www.scilab.org) berechnet.

Schließlich scheint es, dass $R_0 \simeq 1,94$. Wir könnten die Epidemie stoppen, wenn die Vektorpopulation um das Quadrat dieser Zahl reduziert würde: $(R_0)^2 \simeq 3,76$. Wir haben numerisch verifiziert, dass eine Simulation des Systems (11) - (12) partieller Differentialgleichungen immer noch eine Epidemie ergibt, wenn $\beta \pi p_{\max}$ wird durch 3.7 geteilt. Es gibt keine Epidemie, wenn dieses Produkt durch 3.9 geteilt wird. Wenn wir anstelle der etwas komplizierten Methode dieses Abschnitts die ungefähre Formel (7) verwendet hätten, bei der das Symbol p durch den Durchschnitt der Funktion ersetzt wurde $\bar{p}(t)$ hätten wir erhalten $R_0 \simeq 2,76$. Wir hätten 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 den 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 in dieser Arbeit vorgestellte Definition der Reproduzierbarkeit wird wie folgt verallgemeinert. Wir nehmen das an $A(t, \tau)$ ist eine Matrix der Größe n mit positiven oder Null-Koeffizienten, was eine stetige Funktion ist. $A_{i,j}(t, \tau)$ stellt die Erwartung der Anzahl von Individuen vom Typ i dar, die pro Zeiteinheit zum Zeitpunkt t von einem Individuum vom Typ j infiziert wurden, das zum Zeitpunkt $t - \tau$ infiziert war. Wir nehmen das an

$$A(t + T, \tau) = A(t, \tau), \quad \int_0^\infty A(t, \tau) d\tau < +\infty \quad \forall t.$$

Mit geeigneten Positivitätshypothesen für die Matrixfunktion $A(t, \tau)$ gibt es eine einzige reelle Zahl R_0 so dass es eine positive kontinuierliche Vektorfunktion gibt, die nicht identisch Null ist, periodisch von Periode T , notiert $w(t)$ mit

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

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

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

wir haben dann

$$u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty.$$

$v(t)$ ist eine positive periodische Vektorfunktion der Periode T mit

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

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

Wenn wir haben $A(t, \tau) = A(\tau)$, dann nehmen wir für $w(t)$ ein Eigenvektor der Matrix $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$. R_0 ist daher der spektrale Radius dieser Matrix. Andernfalls, λ^* ist die einzige reelle Zahl, für die der Spektralradius der folgenden Matrix gleich 1 ist

$$\int_0^\infty e^{-\lambda^* \tau} A(\tau) d\tau.$$

Für jeden dem Eigenwert 1 zugeordneten Eigenvektor dieser Matrix kann gewählt werden $v(t)$, so dass dies eine Lösung von (18) ist.

Es gibt einen weiteren Sonderfall, in dem die Reproduzierbarkeit leicht berechnet werden kann. Dies ist der Fall, wo $n = 1$ und

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

mit Funktionen $p(t)$ und $\phi(t)$ die periodisch mit Periode T sind. 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

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

Also haben wir

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

K ist eine positive Konstante. $w(t)$ ist eine periodische Funktion, wenn $w(t + T) = w(t)$ für alle t . Aber die Funktionen $p(t)$ und $\phi(t)$ sind periodisch. $w(t + T) = w(t)$ dann und nur dann, wenn

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

Umgekehrt ist (21) mit (22) eine Lösung für Gleichung (20). Die Formel (22) erscheint in (Ma und Ma, 2006, § 3.1) für ein SIR-Epidemiemodell mit einer periodischen Kontakttrate und Mortalität. Die Analyse seiner linearen Stabilität hat die Form (17) mit $A(t, \tau)$ der Form (19). Die Autoren zögern jedoch, die Notation zu verwenden R_0 für die rechte Seite von (22). Sie benutzen \mathcal{R} , weil sie keine allgemeine Definition der Reproduzierbarkeit haben. 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 genau dann periodisch, 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 ($R_0 > 1$ oder $\lambda^* > 0$) hängt in diesem Fall nur von den Durchschnittswerten der Koeffizienten ab. 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!

Erwähnen wir auch, 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 ähnlich der von Abschnitt 3. Wie in diesem Artikel kann man nicht auf eine explizite Formel für die Reproduzierbarkeit hoffen, aber numerische Schätzungen sind möglich.

Unter dem Gesichtspunkt der Anwendung könnte die von uns vorgeschlagene Definition der Reproduzierbarkeit verwendet werden, um das Risiko von durch Vektoren übertragenen Krankheiten in Regionen abzuschätzen, die bisher nicht infiziert waren. Es werden ausreichende Informationen über die Vektorpopulation und die Krankheit benötigt. 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.

Vielen Dank

Wir möchten Dr. A. Laamrani Elidrissi (Abteilung für Parasitäre Krankheiten, Ministerium für öffentliche Gesundheit, Rabat, Marokko) für die Daten zu den gemeldeten Fällen von kutaner Leishmaniose danken. 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.

Literaturhinweise

- 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.