

具有季节性的媒介传播疾病的流行阈值

摩洛哥奇恰瓦的皮肤利什曼病病例

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

Nicolas Bacaër

Institut de Recherche pour le Développement
法国邦迪
nicolas.bacaer@ird.fr

Souad Guernaoui

摩洛哥 陆生动物科学实验室陆生动物生态
学院

摘要

皮肤利什曼病是由沙蝇传播给人类的媒介传播疾病。在本文中，我们开发了一个数学模型，该模型考虑了媒介种群的季节性以及人类感染和症状之间潜伏期的分布。这些参数已根据摩洛哥奇恰瓦省的数据进行了调整。我们还建议对周期性环境中可重复性的定义进行概括。对于Chichaoua流行病，据估计 $R_0 \simeq 1,94$ 。如果将媒介种群除以该数字的平方，该流行病将停止： $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

1.简介

利什曼病是由利什曼原虫属的原生动物引起的媒介传播疾病的复合体。寄生虫通过雌性沙蝇的叮咬传播给人类（双翅目：Psychodidae：Phlebotominae）。该病在非洲，南美，中美洲，南欧，亚洲和中东的许多地区流行。从生态流行病学的角度来看，利什曼病包括四个主要实体：内脏人畜共患或人为性利什曼病以及人畜共患或人为性皮肤利什曼病。在人类学形式中，人类是沙蝇载体的唯一感染源。在人畜共患病的传播周期中，动物是维持和传播寄生虫的水库。每年全世界大约有500,000例新人类内脏利什曼病病例和1-150万例皮肤利什曼病病例（Desjeux, 2004）。如果不及时治疗，内脏利什曼病会致命。皮肤利什曼病通常可以自行治愈，但会留下毁容性的疤痕。

根据摩洛哥公共卫生部（2001）的研究，由于热带利什曼原虫引起的皮肤人为性利什曼病是奇恰瓦省的一种新兴疾病：在2000年初至2004年底之间，1877年案件已被正式报告。图1显示了从2001年初到2004年底之间，伊敏达努特市报告的病例数的每月变化，大约占该省病例的80%。（总共43个）在2000年已被观察到，但是没有详细的月度报告。

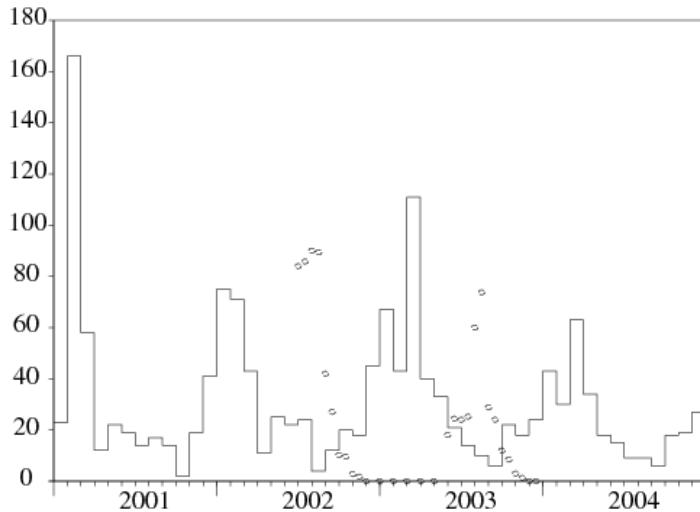


图1.水平轴：时间。垂直轴和阶梯曲线：摩洛哥奇恰瓦省的伊曼努特（Imintanoute）皮肤利什曼病的报告病例每月数。轮（非显著规模）：人口的演变白蛉瑟氏（Guernaoui等，2005），可能的载体。

实地研究（Guernaoui等人，2005）表明，物质的白蛉白蛉瑟氏负责传输和它的发送是anthroponotic。尚未发现这种特殊流行病的动物蓄水池，例如狗。图1还显示了*Sergenti*沙丁鱼的种群估计 从2002年6月至2003年12月，每月使用陷阱收集一次或两次（S. Guernaoui的博士学位论文）。请注意，向量总数在12月至5月之间降至零。这是由于该地区沙蝇的生命周期特殊：在这几个月中，只有卵和幼虫躲藏在地下。在每个夏季开始时温度升高时，幼虫会变成会飞的成虫。当寒冷的季节再次出现时，变态停止了。

这项工作的目的是开发这种流行病的数学模型，以估算传播周期的某些参数并估算可再现性，从而测量制止该流行病所需的努力。有趣的是，这项特殊的研究使我们对周期性环境中的可再现性有了新的一般定义。

（Bensalah等，1994；Burattini等，1998；Chaves和Hernandez，2004；Hasibeder等，1992；Kerr等，1997；Rabinovich和Feliciangeli，2004）已经建立了利什曼病的各种数学模型。。只有（Bensalah等，1994）模拟了波动的向量种群，但没有进行数学分析，也没有现场数据。

对于我们的模型，我们坚持两点。首先，媒介种群有明显的季节性波动。最简单的模型是通过假设向量种群是周期性的，周期等于一年来获得的。其次，感染之间有几个月延迟，感染发生在夏季或秋季（病媒总数不为零）和有症状的病例发作之间，这在冬季和春季最高。。参见图1。

媒介传播疾病的最早数学模型可以追溯到Ronald Ross（1911），他研究了疟疾。我们的模型在某种程度上是其第二种模型的扩展（Lotka，1923年）。载体种群在健康和感染的载体之间共享。人类在健康，感染和免疫之间共享。

另外，假设向量种群周期性地波动。（Anderson and May，1991，p. 404）从数量上研究了季节性对媒介传播疾病的影响。（Heesterbeek和Roberts，1995a和1995b）和（Diekmann和Heesterbeek，2000，第148页）给出了有关Floquet周期微分方程理论的数学结果。在（Heesterbeek and Roberts，1995b，§2.3）中，当病媒种群呈周期性时，流行病阈值的定义应该取代可再现性，这有点奇怪。在向量种群为常数的特定情况下，定义为相似矩阵的光谱半径（从矩阵理论的角度来看），但不等于下一代矩阵。

此外，除了指数分布的延迟以外，这项工作不包含人类感染和症状之间的延迟。我们在图1中看到，固定的延迟时间可能与Imintanoute的皮肤利什曼病流行数据不匹配。在一年的六个月中，向量总数非零。但是，全年都有人类案例会面。分布式延迟是必要的。流行病学的第一个具有分布式时滞的模型可以追溯到Kermack和

McKendrick（1927），涉及偏微分方程。在流行病学背景下，很少有研究将这些分布的延迟与周期性影响相结合。（Williams和Dye，1997）就是这种情况。但是讨论主要是关于指数分布。但是，有几篇著作讨论了人口动态其他领域的一般分布：

- Coale（1972）使用傅里叶级数研究连续时间线性人口统计学模型中的周期性出生
- Thieme（1984）在抽象框架中研究了具有周期性核的Volterra积分方程，并将其应用于植物种群

- (Jagers和Nerman, 1985年) 研究了周期性环境中的分支过程
- (Anita等, 1998) 研究了具有周期性生育能力的年龄结构人群的最佳收获。

Thieme (1984) 为研究线性化模型提供了理论依据。

总而言之, 从总体上看, 从种群动态的角度来看, 我们的贡献是更明确地定义带有定期种群的媒介传播疾病的流行阈值。即使在潜伏期呈指数分布的情况下, 该定义似乎仍然是新的, 因此该模型可以简化为常微分方程组。另外, 给出了用于计算一般情况下的可再现性的算法。从流行病学的角度来看, 我们的贡献是估计摩洛哥流行期间皮肤利什曼病的传播中的某些参数。感染和症状之间的时间由Gamma分布估算, 平均为6个月, 标准差为1.5个月。

$R_0 \simeq 1,94$ 。该模型表明, 如果将媒介种群除以该数字的平方, 则该流行病将结束: $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。

本文的计划如下。第2节介绍了用于模拟流行病的微分方程组。第三部分分析了模型, 特别是没有感染情况的稳定性。第4节介绍了一个模拟, 其参数已针对Imintanoute市的流行数据进行了调整。然后估计该特定流行病的流行阈值。第5节介绍了周期性环境中可重复性的一般定义, 并讨论了其与先前工作的联系。

2.模型

我们定义

- $s(t)$: 在时间 t 的健康sand的数量 ;
- $i(t)$: 被感染的沙蝇数量 ;
- $S(t)$: 健康的人数 ;
- $I(t, \tau)$: 按时间构成的时间 t 感染的人类 τ 由于感染 ;
- $R(t)$: 已免疫的人数。

为了简化模型, 我们不考虑人类或媒介被感染但尚未传染的时间段。“免疫”人群包括

- 症状最近出现并被组织覆盖的人 ; 他们再也无法传播疾病了
- 疤痕已经治愈并且免疫的人。

报告的病例是进入状态 R 的人。假定疤痕一出现就被覆盖。显然, 这是对实际情况的简化。感染的总人数是

$$I(t) = \int_0^{\infty} I(t, \tau) d\tau.$$

让我们介绍一下符号

- $P = S(t) + I(t) + R(t)$: 总人口 ;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: 沙蝇总数 ;
- $\Lambda(t)$: 沙蝇的出现率 ;
- μ : fly的死亡率 ;
- β : fly被叮咬的频率 ;
- $\alpha(\tau)$: 人类免疫力感染的进展速度 ;
- γ : 免疫力丧失率 ;
- π : 叮咬期间从沙蝇向人传播皮肤利什曼病的可能性 ;
- $\hat{\pi}$: 咬人期间皮肤利什曼病从人传播到沙蝇的可能性。

该模型由以下方程式组成 :

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

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

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

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

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

有初始条件 $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, \tau)$ 和 $R(0)$ 。 $p(t) = s(t) + i(t)$ 是的解决方案

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

$P = S(t) + I(t) + R(t)$ 确实是恒定的。 $f(\tau)$ 是人类从感染到出现症状所经过的时间的概率分布。 $g(\tau)$ 是感染后一段时间内未出现症状的概率。 然后我们有

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

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

3.分析

我们认为 $\Lambda(t)$ 是周期的周期函数 T 。 则系统 (1) - (2) 的周期解不存在由 $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = P$ 和 $I(t) = R(t) = 0$ 。 $p(t)$ 是...的唯一周期解 $p'(t) = \Lambda(t) - \mu p(t)$ 。 通过线性化系统来研究稳定性。 我们有

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

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

有初始条件 $\tilde{i}(0, \tau) = \tilde{i}_0(\tau)$ 和 $\tilde{I}(0, \tau) = \tilde{I}_0(\tau)$ 。 该系统包括线性常微分方程和线性偏微分方程。 为了使讨论更加对称, 我们定义

- $i(t, \tau)$, τ 是沙蝇被感染以来的时间,
- 列向量 $J(t, \tau) = (\tilde{i}(t, \tau), \tilde{I}(t, \tau))$ 。

然后我们有

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

与 $J(0, \tau) = J_0(\tau) = (\tilde{i}_0(\tau), \tilde{I}_0(\tau))$ 。 因此, 我们有

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

带有符号 $u(t) = J(t, 0)$, 先前的方程式为

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

$A(t, \tau)$ 是周期 T 相对于 t 的周期函数。 $\bar{u}(t)$ 是给定的功能。系数 $A_{i,j}(t, \tau)$ 在矩阵的第 i 行和第 j 列 $A(t, \tau)$ 是对类型 i (载体为类型 1, 人类为类型 2) 的类型 i 的个体的期望, 如果在时间 t 被感染的类型 j 的个体将在时间 t 的每单位时间感染 $t - \tau$ 。

\mathcal{E} 是周期 T 的周期连续函数的集合, 其值是 \mathbb{R}^2 。配备了最高标准, 它是一个 Banach 空间。Thieme (1984) 研究了方程 (4) 的渐近行为: $u(t) \sim e^{\lambda^* t} v(t)$ 。 λ^* 是一个实数, $v \in \mathcal{E}$ 是一个正函数, 不等于零, 因此

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

具体来说, 有一个唯一的实数 λ^* 我们可以找到 $v \in \mathcal{E}$ 是正数, 而不是零 (Thieme, 1984; Jagers 和 Nerman, 1985)。

让我们定义 R_0 作为线性算子的光谱半径 $w \in \mathcal{E}$ 结合功能 $t \mapsto \int_0^\infty A(t, \tau) w(t - \tau) d\tau$, 也位于 \mathcal{E} 。该线性算子为正。 R_0 其特点是存在 $w \in \mathcal{E}$ 正而不是零

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

R_0 具有流行阈值的特性: $\lambda^* > 0$ 如果 $R_0 > 1$, 而 $\lambda^* < 0$ 如果 $R_0 < 1$ 。

确实, 对于任何实数 λ , 我们定义

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_\lambda : \mathcal{E} &\longrightarrow \mathcal{E} \\ v &\longmapsto \left(t \mapsto \int_0^\infty e^{-\lambda \tau} A(t, \tau) v(t - \tau) d\tau \right). \end{aligned}$$

的光谱半径 \mathcal{A}_λ 被注意到 R_λ 。请注意, 当 $\lambda = 0$ 与 R_0 。对于所有 λ , 线性算子 \mathcal{A}_λ 是积极的。此外, $\lambda_1 \leq \lambda_2$ 暗示 $\mathcal{A}_{\lambda_1} \geq \mathcal{A}_{\lambda_2}$ 。光谱半径的特性暗示 $\lambda \mapsto R_\lambda$ 的 $\mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ 是递减函数。但 $R_{\lambda^*} = 1$ 根据等式 (5)。所以我们有 $\lambda^* > 0$ 如果 $R_0 > 1$ 和 $\lambda^* < 0$ 如果 $R_0 < 1$ 。

如果功能 $p(t)$ 是一个常数 p , 那么 $A(t, \tau)$ 不依赖于 t 。在这种情况下, 请考虑常数函数 $w(t)$ 等于正矩阵的正特征向量 $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 。 R_0 是该矩阵的光谱半径, 称为下一代矩阵 (Diekmann and Heesterbeek, 2000, p. 74)。更具体地说, 我们得到

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

我们看到了被感染的 sand 虫感染的平均人数的乘积 $\frac{\beta \pi}{\mu}$ 被感染的人感染的沙 lies 的平均数量 $\frac{\beta \pi p}{P} \int_0^\infty g(\tau) d\tau$ 。

如果功能 $p(t)$ 不是恒定的而是周期性的, 让我们写 $w = (w_1, w_2)$ 。如此写 (6)

$$\begin{aligned} \frac{\beta \hat{\pi} p(t)}{P} \int_0^\infty g(\tau) w_2(t - \tau) d\tau &= R_0 w_1(t) \\ \beta \pi \int_0^\infty e^{-\mu \tau} w_1(t - \tau) d\tau &= R_0 w_2(t). \end{aligned}$$

让我们将第二个方程式插入第一个方程式。如果数量 r_0 以及周期 T 的正周期函数, 不等于零 $w_1(t)$ 是...的解决方案

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

我们有

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

公式 (9) 概括了具有周期性季节性媒介种群的媒介疾病的经典公式 (7)。注意 r_0 是一个复杂的功能 $p(t)$, $g(x)$ 和 μ 。明显地, r_0 是 μ 的递减函数。如果功能 $p(t)$ 被替换为 $\varepsilon p(t)$, 所以 r_0 被替换为 εr_0 。因此, 如果将媒介种群除以

可重复性的平方，就可以消除媒介传播疾病的经典结论，即仅对恒定数量的媒介才是先验有效，如果向量种群为定期的。

一些作者使用该符号 R_0 因为这里是什么 $(R_0)^2$ 。（Heesterbeek和Roberts, 1995b, 第2.1节）简要讨论了这一点。

4.仿真与估算 R_0

让我们估计模型的参数。Imintanoute的总人口约为5000居民。但是，该城市的某些地区比其他地区受影响更大，因为沙蝇更喜欢可以产卵的地方，例如垃圾场附近。在我们的模型中，只有一个同类组。处理这个问题的方法是考虑到人口 P ，它最初是健康的，是未知的，但与约束 $P \leq 5000$ ，并配合流行曲线的数据时，必须确定。

预期寿命 $1/\mu$ 根据目前的知识，成年sand的寿命大约为10天。所以我们选择 $\mu = 3$ 每月。

图1中的数据显示了向量种群在2002年6月至2003年12月之间的乘积常数内的季节性波动，并以2003年1月至2003年12月之间的数据作为模型周期性种群的基础。2002年6月至2002年12月与2003年6月至2003年12月之间并不完全相同。例如，一年之间的每月平均温度可能会略有不同。我们定义

- p_{\max} : 一年中最多的沙蝇数量,
- $\bar{p}(t) = p(t)/p_{\max}$,
- $\bar{\Lambda}(t) = \Lambda(t)/p_{\max}$,
- $\bar{s}(t) = s(t)/p_{\max}$,
- $\bar{i}(t) = i(t)/p_{\max}$ 。

我们假设沙蝇每月出现的速度 $\bar{\Lambda}(t)$ 是阶梯函数，阶跃的宽度等于沙蝇种群两次观测之间的时间。我们可以轻松调整台阶高度，以便 $\bar{p}(t)$ 由 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 与数据一致。参见图2a和图2b。更准确地说，是连续两个观察时刻 $\theta_k < \theta_{k+1}$,

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

事实证明，此选择与数据兼容，因为 $\bar{\Lambda} \geq 0$ 在每个间隔上，当然在传输季节结束时的最后一个间隔上除外，为此 $\bar{p}(\theta_k) > 0$ 和 $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$ ，而我们为此 $\bar{\Lambda}(t) = 0$ 。

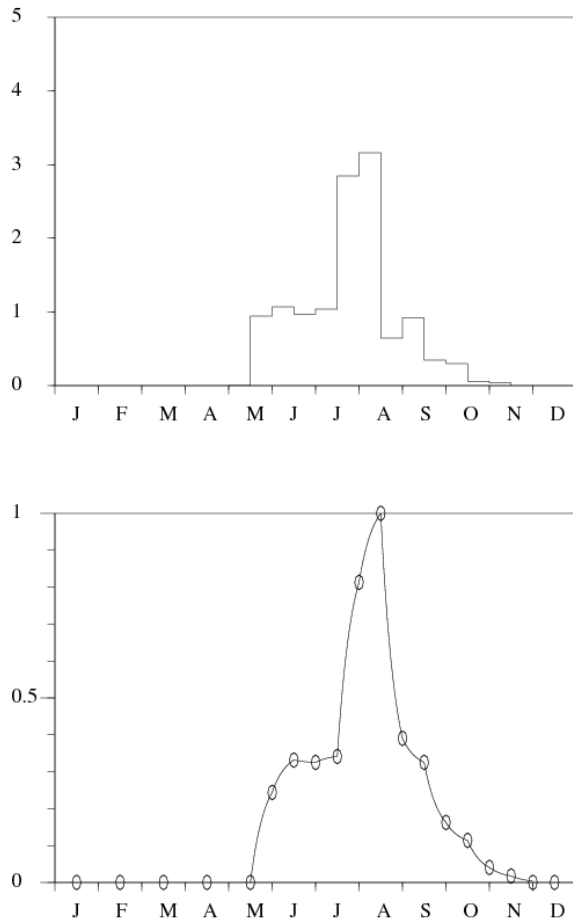


图2. (a) : 沙蝇的出现率 $\bar{\Lambda}(t)$ 。 (b) : sand蝇种群 $\bar{p}(t)$ 与 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 。点代表 (Guernaoui et al., 2005) 的数据。

我们假设在2000年初的 $t = 0$ 时刻，人类将感染传入健康人群。此时，向量总数为零。初始条件为： $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = P - 1$, $I(0, \tau) = \delta_{\tau=0}$ (狄拉克质量 $\tau = 0$) 和 $R(0) = 0$ 。

我们假设概率分布 $f(\tau)$ 感染与人类症状之间的时间间隔是伽马分布：

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

对于数值计算，请注意

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

考虑系统 (1) - (2)。将前两个方程除以 p_{\max} 。我们有

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

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

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

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

$\bar{\Lambda}(t)$ 和 μ 是已知的。唯一未知的参数是： P , 参数 $\beta \hat{\pi}$, 参数 $\beta \pi p_{\max}$, γ 和两个参数 a 和 ν 谁定义 $\alpha(\tau)$ 。请记住，对于伽马分布， ν/a 是平均值， $\sqrt{\nu}/a$ 标准偏差。

系统 (11) - (12) 已使用不同的参数值进行了模拟。我们对2001年1月至2004年12月期间每月报告的案件数量进行了很好的调整，即根据图1中的数据进行了调整， $P = 800$, $\beta \hat{\pi} = 1,1$ 每月, $\beta \pi p_{\max} = 16\,230$ 每月, $1/\gamma = 1,2$

年, $\nu/a = 6$ 几个月和 $\sqrt{\nu}/a = 1,5$ 个月 (见图3)。

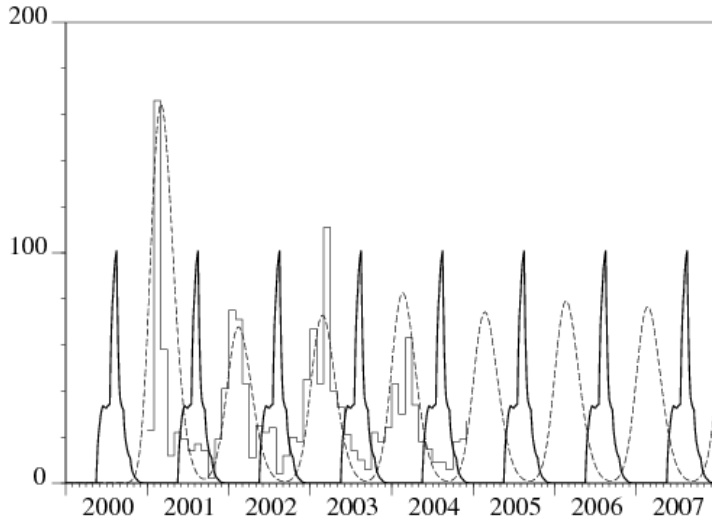


图3.用模型计算的每月皮肤利什曼病新病例数(虚线)和报告的病例数(阶梯功能)。还显示了沙蝇种群(粗体,任意比例)。

使用这些参数值,可以通过数值计算在上一节中定义的可重复性。首先,为了简化公式(8),我们使用变量的变化 $\theta = \tau + \sigma$ 。我们有

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

我们按部分进行积分,我们注意到积分术语消失了。我们来

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

与

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

$w_1(t)$ 是周期 T 的周期函数。所以我们有

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

与

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

因此特征值问题(13)等于

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

这个方程只涉及的值 $w_1(t)$ 在间隔 $(0, T)$ 。我们取一个大的整数 N 。我们采取 $t_i = (i-1)T/N$, $i = 1 \dots N$ 。我们定义 ρ_0 , 矩阵特征值问题的谱半径

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

这个问题的形式是 $\mathcal{A}W = \bar{\rho}_0 W$ 。 \mathcal{A} 是大小为 N 的系数为正或为零的矩阵，并且 $W = (W_1, \dots, W_N)$ 。 让我们考虑一下之间的关系 (9) R_0 和 r_0 。 我们得出的结论是

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

结果列于表1。

表1. 估计的重现性。 N 是使区间离散的点数 $(0, T)$ ， 代表一年。

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

实际上，我们根据以下材料计算 (16) 的项：

- 对于标准向量群 $\bar{p}(t_i)$ 等式 $\bar{p}'(t) = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ 并假设 $\bar{\Lambda}(t)$ 由公式 (10) 给出的阶梯函数意味着

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

让我们记住 $\bar{p}(t)$ 如图2 (b) 所示。

- 对于功能 $H(\tau)$ ， 和 (15) 被截断， 仅保留前两项。 在总和中使用两个以上的项不会更改表1中的任何数字。 $h(\tau)$ ， 我们使用方程式 (3) 和 (14) 以及各部分的积分来获得更实际的形式

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

- 光谱半径 $\bar{\rho}_0$ 使用数字数学软件 (例如 Scilab (www.scilab.org)) 进行计算。

最后，似乎 $R_0 \simeq 1,94$ 。 如果媒介人口减少了这个数字的平方， 我们可以制止这种流行病： $(R_0)^2 \simeq 3,76$ 。 我们已经进行了数值验证， 如果存在以下情况， 则偏微分方程组 (11) - (12) 的仿真仍然会流行。 $\beta \pi p_{\max}$ 除以 3.7。 如果该产品除以 3.9， 则不会流行。 如果不是使用本节中比较复杂的方法， 而是使用近似符号 (7)， 但用符号 p 代替函数的平均值 $p(t)$ ， 我们将获得 $R_0 \simeq 2,76$ 。 我们本来高估了制止该流行病所需的努力。

当前没有预防性药物或疫苗可用于预防利什曼病。 沙蝇孵化场通常是未知的。 仅集中于未成熟阶段的控制努力通常是不可行的 (Feliciageli, 2004)。 因此， 控制利什曼病取决于减少沙蝇密度的措施。 可以通过使用杀虫剂来减少这种情况。 但是， 奇恰瓦省是一个贫穷的农村地区， 与本地资源相比， 该解决方案可能需要太多的金钱和精力。 但是， 其地理位置位于摩洛哥的两个重要旅游区， 马拉喀什和阿加迪尔之间， 肯定会证明对此类型的干预是合理的

5. 概括和其他可能的应用

这项工作中提出的可重复性的定义概括如下。 我们认为 $A(t, \tau)$ 是大小为 n 且具有正或零系数的矩阵， 它是一个连续函数。 $A_{i,j}(t, \tau)$ 表示对 在时间 t 感染的 j 型个体在时间 t 单位时间内被感染的 i 型个体的数量的期望。 我们认为

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

具有适用于矩阵函数的正定性假设 $A(t, \tau)$ ， 只有一个实数 R_0 这样， 有一个正连续矢量的功能， 不恒为零， 周期期间的 \tilde{T} ， 指出 $w(t)$ ， 带有

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

另外， 如果 $\bar{u}(t)$ 是给定的向量函数， 并且

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

我们有

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

$v(t)$ 是正的, 周期性的向量期间的功能 T 与

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

最后, $\lambda^* > 0$ 如果 $R_0 > 1$ 和 $\lambda^* < 0$ 如果 $R_0 < 1$ 。可重现性的定义也可以用于人口动态的其他领域, 例如人口统计学, 其中动词“给予出生”代替了动词“感染”。

如果我们有 $A(t, \tau) = A(\tau)$, 那么我们考虑 $w(t)$ 矩阵的特征向量 $\int_0^\infty A(\tau) d\tau$ 。 R_0 因此是该矩阵的光谱半径。除此以外, λ^* 是以下矩阵的光谱半径等于1的唯一实数

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

可以选择该矩阵与特征值1相关的任何特征向量用于 $v(t)$, 因此这是 (18) 的解决方案。

还有另一种特殊情况, 可轻松计算可重复性。在这种情况下 $n = 1$ 和

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

具有功能 $p(t)$ 和 $\phi(t)$ 周期为 T 的周期。确实, 特征值的问题是这样写的

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

通过推导该方程并进行部分积分, 我们得到

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

这个等式也写成

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

所以我们有

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

K 是一个正常数。 $w(t)$ 是周期函数, 如果 $w(t + T) = w(t)$ 对于所有 t 。但是功能 $p(t)$ 和 $\phi(t)$ 是周期性的。 $w(t + T) = w(t)$ 当且仅当

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

相反, (21) 与 (22) 是方程式 (20) 的解。对于具有周期性接触率和死亡率的SIR流行病模型, 公式 (22) 出现在 (Ma and Ma, 2006, §3.1) 中。其线性稳定性的分析形式为 (17) $A(t, \tau)$ 形式 (19)。但是作者不愿使用符号 R_0 (22) 的右侧。他们使用 \bar{R} , 因为它们没有可重复性的一般定义。此表达式仅出现在分析结束时。

从 (18) 开始的相同计算 (派生, 零件积分等) 表明:

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

此功能是周期性的, 当且仅当

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

流行阈值 $R_0 > 1$ 要么 $\lambda^* > 0$ 在这种情况下仅取决于系数的平均值。在更特殊的情况下 $\phi(t)$ 如果常数是常数, 则公式 (23) 是 (Williams和Dye, 1997) 使用傅里叶级数和发散级数“证明”的结果!

我们还要提到, 具有周期性接触率的SEIR流行病模型的线性稳定性 (Ma and Ma, 2006, §2) 可以用矩阵的形式 (17) 表示。 $A(t, \tau)$ 大小2与第3节的大小相似。如本文所述, 人们不能指望有一个明确的可再现性公式, 但可以进行数值估算。

从应用的角度来看, 我们提出的可重复性的定义可以用来估计由媒介传播的疾病在迄今为止尚未被感染的地区出现的风险。需要有关媒介种群和疾病的足够信息。它已成为流行病学中非常流行的主题, 因为许多人认为气候正在变暖, “南方”的热带病可能会在“北方”出现或再出现。特别提及了EDEN项目“不断变化的欧洲环境中的新兴疾病” (www.eden-fp6project.net)。

谢谢

我们感谢A. Laamrani Elidrissi博士 (摩洛哥拉巴特公共卫生部寄生虫病部门) 提供的有关皮肤利什曼病报告病例的数据。在第一作者访问摩洛哥马拉喀什Cadi Ayyad大学的随机过程和动力学系统实验室的同时, 完成了部分工作。我们还要感谢一位匿名记者指出的参考文献 (Williams和Dye, 1997; Ma和Ma, 2006), 这对我们进行第5节有所帮助。

书目参考

- 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.