

Hoe een modelleur een mug vangt – het nut van wiskundige modellen voor het bestuderen en bestrijden van vector-overgedragen ziekten

Marieta Braks¹
Egil Fischer
Nienke Hartemink

TREFWOORDEN

Epidemiologie, muggen, risicokaarten, teken, zandvliegen

Entomologische Berichten 71 (5): 136-142

Vector-overgedragen ziekten zijn infectieziekten die worden overgedragen door vectoren, meestal arthropoden, zoals muggen, knutten en teken. De laatste jaren is de aandacht voor deze ziekten toegenomen. Aanleidingen hiervoor zijn bijvoorbeeld de uitbraak van het West-Nijlvirus in Noord-Amerika, de recente blauwtong-epidemie in Nederland en omringende landen en de uitbraak van chikungunya in Italië. Het (opnieuw) verschijnen van vector-overgedragen ziekten is vaak in verband gebracht met klimaatverandering, omdat de overleving van vectoren en de ontwikkeling van pathogenen meestal zeer gevoelig zijn voor temperatuur en andere klimatologische factoren. Klimaat is echter maar een deel van het verhaal. Er zijn vele factoren die bepalen of een vector-overgedragen ziekte die in een gebied geïntroduceerd wordt, zich kan vestigen en verspreiden. De complexe interactie tussen die factoren kan het best worden bestudeerd door middel van (wiskundige) modellen. In dit artikel beschrijven we hoe modellen kunnen helpen bij het bepalen van de risico's op vector-overgedragen ziekten.

Vector-overgedragen ziekten

Een vector is een organisme dat pathogenen (virussen, bacteriën of parasieten) kan overbrengen naar mens, dier of plant. Vector betekent letterlijk 'overdrager'; een vector veroorzaakt dus niet zelf de ziekte, maar zorgt dat het ziekmakende organisme wordt overgedragen. Er bestaat een onderscheid tussen biologische en mechanische transmissie. Mechanische transmissie is de verspreiding van een pathogeen zonder dat een deel van de cyclus van het pathogeen in de vector plaatsvindt – denk bijvoorbeeld aan de overdracht van een pathogeen door een besmette injectienaald, of door de besmette monddelen van stalvliegen (Hoch *et al.* 1985).

Biologische transmissie houdt meer in dan het transporteren van het pathogeen door de vector. Bij biologische transmissie vindt vermeerdering van het pathogeen in de vector plaats (in het geval van virussen en bacteriën) of speelt zich een deel van de levenscyclus van het pathogeen af in de vector (bij parasieten). In dit artikel beperken we ons tot bloedzuigende geleedpotigen die door biologische transmissie pathogenen overdragen tussen gewervelde dieren, inclusief de mens. Voorbeelden van dergelijke vectoren en de daarbij behorende vector-overgedragen ziekten zijn muggen (onder andere malaria, West-Nijlvirus, knokkelkoorts), teken (onder andere de ziekte van Lyme), knutten (blauwtong, paardenpest) en zandvliegen (leishmaniasis).

Veel van deze ziekten komen voor in (sub)tropische streken; de impact van bijvoorbeeld malaria op de volksgezondheid en ontwikkeling van ontwikkelingslanden is enorm. Ook in Europa kennen we diverse endemische vector-overgedragen ziekten. In Nederland draagt een deel van de teken de *Borrelia*-bacterie (de veroorzaker van de ziekte van Lyme) met zich mee. In verscheidene Europese landen (waaronder Zwitserland, Duitsland, Tsjechië, Zweden en Slovenië) komt nog een andere door teken overgedragen aandoening voor: teken-overgedragen encefalitis (Engels: Tick-borne encephalitis, afgekort TBE), een soort hersenontsteking. Rondom de Middellandse Zee komt leishmaniasis voor, een ziekte die door zandvliegen (Diptera: Phlebotominae) wordt overgedragen en voornamelijk honden treft. Ook mensen met een verzwakt immuunsysteem kunnen de ziekte krijgen; in Zuid-Europa komen co-infecties met HIV voor (Desjeux & Alvar 2003).

In de laatste jaren is de aandacht in Europa voor vector-overgedragen ziekten aanzienlijk toegenomen, onder andere door verscheidene onverwachte uitbraken, zowel in Europa als daarbuiten. Een voorbeeld is het blauwtongvirus, dat wordt overgebracht door knutten (Diptera: Ceratopogonidae) en ziekte veroorzaakt bij schapen en koeien. Deze ziekte kwam vroeger alleen voor ten zuiden van de Middellandse Zee, maar sinds eind jaren negentig is er sprake van een opmars van zowel de vector (*Culicoides imicola* Kieffer) als het virus in noordelijke

¹ Het auteurschap is op alfabetische volgorde.



1. De Aziatische tijgermug, *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae). Foto: RIVM Beeldbank
1. The Asian tiger mosquito, *Aedes (Stegomyia) albopictus*.

richting (Mellor & Wittmann 2002). Daarnaast dook het virus – overigens een andere variant dan de in Zuid-Europa voorkomende varianten – in de zomer van 2006 onverwacht op in Nederland, België en Duitsland. *Culicoides imicola* komt in deze streken niet voor, maar de lokale *Culicoides*-soorten bleken ook in staat te zijn het virus over te brengen. Dit is een voorbeeld van een situatie waarbij de vector al aanwezig was, maar het pathogeen nog niet. Het virus verspreidde zich snel naar onder andere Frankrijk en Luxemburg (Enserink 2006). Het virus overwinterde met succes en zorgde het daaropvolgende jaar voor vele duizenden uitbraken (Elbers *et al.* 2007) in vele landen (inclusief Groot-Brittannië en Denemarken), tot de verdere verspreiding van het virus door een vaccinatiecampagne werd gestopt.

Een voorbeeld van een ziekte-uitbraak waarbij eerst de vector zich vestigde en er vervolgens een pathogeen geïntroduceerd werd, is Chikungunya in Italië. Deze uitbraak vond plaats na de succesvolle invasie van de Aziatische tijgermug, *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) (figuur 1). Deze mug, afkomstig uit Zuidoost-Azië, wordt beschouwd als een van de meest succesvolle invasieve soorten en heeft zich inmiddels

weten te vestigen in minstens 28 landen buiten het oorspronkelijke verspreidingsgebied (Benedict *et al.* 2007). De verspreiding van deze soort is geholpen door internationaal transport van gebruikte autobanden (Hawley *et al.* 1987) en Lucky-Bambooplanten (*Dracaena sanderiana*) (Scholte *et al.* 2007). *Aedes albopictus* is, behalve voor Chikungunya, een vector van verscheidene virussen en parasieten, onder andere het virus dat dengue of knokkelkoorts veroorzaakt.

Uitbraken van vector-overgedragen ziekten worden vaak in verband gebracht met klimaatverandering en toename van (internationale) reizen en transporten. Het inschatten van de kans op uitbraken is complex, vanwege de vele factoren die een rol spelen, maar ook noodzakelijk, onder andere om te bepalen welke ziekten en risicofactoren prioriteit moeten krijgen bij de preventie en monitoring van vector-overgedragen ziekten. Wiskundige modellen zijn hierbij een essentieel hulpmiddel (zie kader 1). In dit artikel zetten we uiteen hoe wiskundige modellen kunnen worden gebruikt, zowel bij het vergroten van ons inzicht in de risicofactoren, als bij het daadwerkelijk inschatten van de risico's van een uitbraak van een vector-overgedragen ziekte.

Kader 1

Wiskundige modellen

Wiskundige modellen zijn er in vele soorten en maten. De keuze voor een bepaald soort model hangt af van het probleem of de vraag die behandeld wordt. Een kort overzicht van de belangrijkste keuzes.

Statistisch of process-based

Statistische modellen worden gebruikt om correlaties tussen (risico)factoren en uitkomsten te bepalen, waarmee bijvoorbeeld parameterwaarden zijn te schatten. Deze modellen kunnen onder andere worden gebruikt om te voorspellen waar risicogebieden liggen (op basis van overeenkomsten met gebieden waar de ziekte al voorkomt), maar geven niet per se inzicht in het onderliggende mechanisme.

Process-based modellen beschrijven de processen die ten grondslag liggen aan patronen of uitkomsten. Dit soort modellen is bruikbaar om (biologische) mechanismen te achterhalen en “wat-als” scenario's te bestuderen.

Deterministisch of stochastisch

De uitkomst van een deterministisch model is met gelijke invoer van parameters en beginwaarden altijd hetzelfde. Deze modellen beschrijven de gemiddelde dynamiek van biologische processen - de gemiddelde dynamiek komt vaak overeen met de dynamiek in grote populaties met weinig variatie.

Kansprocessen spelen een belangrijke rol in stochastische modellen. De uitkomst van een stochastisch model is dus telkens verschillend. Vooral in kleine populaties (met veel variatie) zijn stochastische modellen bruikbaar om de verschillende mogelijke uitkomsten te bestuderen.

Populatie- of individuniveau

Een belangrijke keuze is de “eenheid van modellering” oftewel het niveau waarop het model wordt gedefinieerd. Dit kan door een populatie op te delen in fracties en processen op populatieniveau te beschrijven door stromen van de ene naar de andere fractie. Individueel gebaseerde (of ‘microsimulatie’ in de economie en de gezondheids-wetenschappen) modellen beschrijven processen op het niveau van het individu (meestal de gastheer).

Random mixing of gestructureerde contacten

De manier waarop de contacten tussen individuen worden gemodelleerd hangt vaak af van de wijze van overdracht. Voor een ziekte als griep is het prima om aan te nemen dat een individu een willekeurig ander individu kan besmetten (random mixing).

Voor andere ziekten, zoals seksueel overdraagbare ziekten, moet de contactstructuur expliciet gemodelleerd worden (met een netwerkmodel). Voor veel vectoren is het ook nodig om expliciet in het model vast te leggen dat ze bijvoorbeeld maar een keer per levensstadium bijten (teken) of maar een keer per gonotropische cyclus steken (verschillende muggen-, knutten- en zandvliegsoorten).

Fasen in een uitbraak: binnenkomst, vestiging en verspreiding

Een uitbraak van een nieuwe ziekte kent drie fasen: binnenkomst, vestiging en verspreiding. Voor alle fasen kunnen modellen helpen inzicht te krijgen in de factoren die respectievelijk de kans op binnenkomst, de kans op vestiging en de kans en de mate van (ruimtelijke) verspreiding bepalen (figuur 2).

Binnenkomst

Introductie van een ziekte betekent dat een ziekte wordt binnengebracht in een nieuw land, continent of anderszins begrensd gebied. We noemen de introductie succesvol als er in minstens één geval lokale transmissie optreedt, dat wil zeggen dat er na de introductie een nieuw individu ter plaatse besmet raakt. Een bekend voorbeeld is de zogenaamde “airport malaria” – een geval van malaria in de nabijheid van een vliegveld, waarbij blootstelling van de patiënt aan deze ziekte in endemische gebieden is uitgesloten (omdat hij er eenvoudigweg nooit geweest is). Per jaar worden er gemiddeld twee van zulke gevallen gemeld in Europa (Tatem et al. 2006).

Een vector-overgedragen ziekte kan op diverse manieren in een nieuw gebied worden geïntroduceerd, bijvoorbeeld via geïnfecteerde vectoren, geïnfecteerde gastheren, besmette producten (denk aan zuivel, vlees, of vaccins), mest of abiotisch materiaal (zoals stof). Dit kan gebeuren door goederentransport (via weg, lucht of water), doordat vectoren of gastheren zich actief verplaatsen, doordat ze meeliften, of doordat vectoren door de wind worden verspreid.

In het geval van de introductie van blauwtong in het Middellandse-Zeegebied zou de invasie van geïnfecteerde knutten (*C. imicola*) vanuit Afrika hebben plaatsgevonden (Hendrickx 2009). Verspreiding van blauwtong in Noordwest-Europa zou bijvoorbeeld door dispersie van knutten met de wind hebben plaatsvonden (Hendrickx et al. 2008).

Het risico op introductie van een vector-overgedragen ziekte in een gebied kan berekend worden door voor alle stappen die uiteindelijk kunnen leiden tot import de kans te berekenen dat dit zal gebeuren. In het geval van malaria wordt het risico op introductie via een geïnfecteerde vector bepaald door het malaria-seizoen in de bronlanden, de klimatologische omstandigheden op bron- en doelluchthaven, het aantal vluchten en overleving van de vector aan boord van vliegtuigen (Tatem et al. 2006, Scholte et al. 2010).

Vestiging

Introductie van een vector-overgedragen ziekte hoeft niet noodzakelijkerwijs te leiden tot persistentie van een ziekte. Dit blijkt uit de regelmatige introductie van malaria in Europa zonder dat het zich vestigt als endemische ziekte. Essentieel voor een ziekte om zich te kunnen vestigen in een nieuw gebied is dat in dit gebied een infectiecyclus in gang gezet kan worden.

Als maat voor het risico op vestiging van een ziekte wordt vaak het zogenaamde basale reproductiegetal gebruikt, ook wel aangeduid met R_0 . R_0 is het gemiddelde aantal nieuwe gevallen dat wordt veroorzaakt door één nieuw besmet individu. Als een geïnfecteerd individu gemiddeld minder dan één ander individu infecteert, dan zal de ziekte uitdoven, terwijl een R_0 boven de 1 betekent dat een besmet individu gemiddeld meer dan één nieuw geval veroorzaakt; een kettingreactie is het gevolg, wat leidt tot een (grote) uitbraak (Diekmann et al. 1990, Diekmann & Heesterbeek 2000). Voor het berekenen van R_0 wordt een wiskundig model opgesteld.

Het berekenen van de R_0 is voor vector-overgedragen ziekten ingewikkelder dan voor direct overgedragen ziekten, waarbij

Proces	Fase	Modellen
Tenminste één lokaal geval door besmetting van buiten het gebied, land of continent	Binnenkomst	Berekening van de kansen van transport van oorsprongsgebied tot nieuwe locatie
Een transmissie cyclus komt lokaal of regionaal op gang	Vestiging	Modellen die kans op vestiging berekenen, zoals R_0 modellen en netwerk modellen
De infectie verspreidt zich naar andere plekken binnen het gebied, land of continent	Spreading	Modellen die snelheid van verspreiding berekenen, o.a. spatial kernel, travelling wave en diffuse modellen

2. Fasen in de uitbraak.
2. Phases of the outbreak.

alleen gastheren een rol spelen. Immers, de ziekteverwekkers worden overgedragen van vector naar gastheer, maar de vector moet de ziekteverwekker eerst ergens oppikken, meestal gebeurt dat door een beet op een besmette gastheer. Het aantal ziektegevallen dat wordt veroorzaakt door één nieuw ziektegeval is dan niet zo gemakkelijk te bepalen, vooral niet voor ziekten waarbij verschillende soorten vectoren en gastheren een rol spelen.

In navolging van het model voor malaria (Macdonald 1957), volgden afleidingen van R_0 voor onder andere de door knutten overgedragen Afrikaanse paardenpest (Lord et al. 1996), het door muggen overgedragen West-Nijlvirus (Wonham et al. 2004) en diverse door teken overgedragen ziekten (Hartemink et al. 2008). De waarde van R_0 hangt onder andere af van parameters zoals de snelheid van ontwikkeling van het pathogeen, het aantal beten van vectoren op gastheren en de overleving van de vectoren. Veel van deze parameters staan zelf onder invloed van temperatuur en andere omgevingsfactoren, waardoor ze ook een zekere seizoensafhankelijkheid hebben.

Een belangrijke voorwaarde voor de vestiging van een vector-overgedragen ziekte is natuurlijk de aanwezigheid van voldoende vectoren. De aanwezigheid van vectoren hangt af van allerlei factoren: het klimaat, de aanwezigheid van gastheren voor bloedmaaltijden, de vegetatie, de aanwezigheid van broedplaatsen, etc. Veel van die factoren kunnen tegenwoordig worden gemeten met behulp van satellieten. Het is mogelijk op basis van satellietgegevens en resultaten van veldwerk een statistisch model te maken om de aanwezigheid (en hoeveelheid) van vectoren te voorspellen. Deze methode is toegepast op onder andere tseetseevliegen in West-Afrika (Rogers et al. 1996), malariamuggen in Afrika (Rogers et al. 2002) en knutten (*Culicoides*) in zowel het Mediterrane gebied (Purse et al. 2004) als in Nederland (Hartemink et al. 2009). Deze methoden gebruiken dus de resultaten van veldwerk om de aanwezigheid en soms ook de aantallen van vectoren in niet-bemonsterde gebieden te schatten. Informatie over seizoensfluctuaties van vectoraantallen is echter essentieel om te kunnen bepalen of de ziekte zich jaarrond kan vestigen en persisteren en daarvoor is het van groot belang om gedurende meerdere jaren op dezelfde plek gegevens te verzamelen, met herhaalde waarnemingen binnen een seizoen (longitudinaal). Meerjarige dataverzameling is ook noodzakelijk om de nauwkeurigheid van de schattingen te vergroten.

Maar we kunnen nog een stap verder gaan door de berekening van R_0 te combineren met statistische modellen voor de aanwezigheid van (voldoende) vectoren. Eerst wordt dan met een statistisch model op basis van veldwerkresultaten en satellietgegevens het aantal en/of de aanwezigheid van de vectoren voorspeld. Daarna kunnen voor elk punt in het gebied alle parameterwaarden bepaald worden: de vectordichtheid, de gastheerdichtheid, het aantal beten per gastheer, de overleving van de vector, enzovoort – alle ingrediënten voor de berekening van R_0 . Dit levert dan voor een bepaald pathogeen een kaart op met R_0 waarden voor de verscheidene gebieden (een voorbeeld is

gegeven in figuur 3). Een dergelijke kaart geeft inzicht in welke gebieden meer risico lopen op vestiging van het betreffende pathogeen. Ook kan zo'n kaart gebruikt worden om de bijdrage van verschillende vectoren te vergelijken, of de vestigingskansen in verschillende jaargetijden (Hartemink et al. 2009).

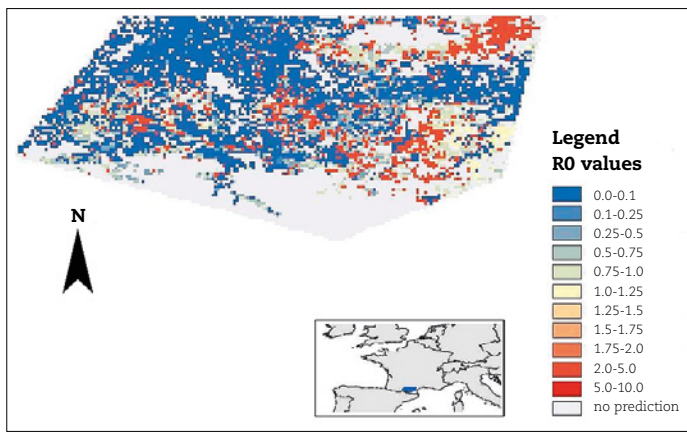
Verspreiding

Als uit het model blijkt dat een ziekte zich lokaal zou kunnen vestigen, dan is de volgende stap de analyse van de ruimtelijke verspreiding. Met ruimtelijke verspreiding wordt bedoeld, dat een ziekte zich vanuit een bron naar nieuwe plekken gaat verspreiden. Anders dan bij introductie gaat het hier dus over verspreiding binnen een begrensd gebied (zoals een land of continent). Analyse van ruimtelijke verspreiding is van belang om interventies te ontwerpen, zoals bijvoorbeeld het instellen van surveillancegebieden, of van gebieden voor vaccinatie of vectorbestrijding.

Met de modellering van ruimtelijke verspreiding van direct overgedragen ziekten is grote ervaring opgedaan voor dierziekten (zie bijvoorbeeld Boender et al. 2007). Verspreiding van een infectie naar andere gebieden is afhankelijk van transport van het pathogeen (bijvoorbeeld virusdeeltjes of bacteriën). Dit kan plaatsvinden bijvoorbeeld via besmette vrachtwagens of via de lucht en natuurlijk door transport van besmette dieren. Dit kan gemodelleerd worden door een zogenaamde 'spatial kernel'. Zo'n kernel beschrijft hoe de kans op transmissie afneemt als de afstand tot een besmettingsbron groter wordt.

Voor vector-overgedragen ziekten is ook de verspreiding van de vector van belang. Vectoren kunnen vaak zelf vliegen (actieve verplaatsing), ze kunnen meeliften op gastheren of andere niet-vatbare dieren (vooral als ze voor langere tijd op de gastheer zitten, zoals teken), ze kunnen meegenomen worden door verkeer, of verspreid worden door de wind (passieve verplaatsing). Knutten (*Culicoides*) vliegen bijvoorbeeld niet ver, maar dispersie door wind kan bijdragen aan zowel hun korte- als hun lange-afstandsverspreiding. De verspreiding kan dan ook gemodelleerd worden door rekening te houden met de windkracht en -richting ter plaatse, ten tijde van de uitbraken (Hendrickx et al. 2008).

Voor muggen is actieve verspreiding de belangrijkste manier waarop korte-afstandsverspreiding plaatsvindt, maar ook muggen kunnen gebruik maken van de wind (Service 1997). Uit zogenaamde 'vang-terugvang' experimenten ('capture, mark, release, recapture' in het Engels) blijkt dat de maximale afstanden die muggen kunnen vliegen tussen de 1 en 5 km liggen. In deze experimenten wordt meer dan 50% van de muggen teruggevangen binnen een straal van 1 km van de plek van loslaten (Service 1976). Daadwerkelijke verspreiding naar een volgend gebied zal alleen plaatsvinden als daar aan de juiste voorwaarden wordt voldaan, zoals de aanwezigheid van gastheren en de mogelijkheid tot verdere verspreiding. Hierbij kunnen de R_0 -kaarten weer een rol spelen.



3. Voorbeeld van een R_0 kaart: R_0 voor leishmaniasis bij honden in een gebied in Zuidwest-Frankrijk. De waarde van R_0 is voor iedere pixel berekend, de resolutie is ongeveer 1 km^2 . Hiervoor is onder andere informatie gebruikt over het aantal honden per km^2 , de besmettingskans per beet, en het aantal zandvliegen (*Phlebotomus (Larroussius) ariasi* Tonnoir and *P. (L.) perniciosus* Newstead) per km^2 . Voor de schatting van het aantal zandvliegen per km^2 is een statistisch model gebruikt dat op basis van veldwerkresultaten en satellietgegevens het aantal vectoren voorspelt. Overgenomen in bewerkte vorm uit Hartemink et al. 2011.

3. Example of an R_0 map: R_0 for canine leishmaniasis in a region in Southwest France. The value of R_0 has been calculated for each pixel, the resolution is approximately 1 km^2 . To this end, data on dog density, transmission probabilities per bite and the vector density were used, amongst others. Vector density, i.e. the number of sandflies (*Phlebotomus (Larroussius) ariasi* Tonnoir and *P. (L.) perniciosus* Newstead) per km^2 , was estimated by a statistical model based on field data and satellite imagery. Adjusted from Hartemink et al. 2011.

Klimatologische factoren

Uitbraken van vector-overgedragen ziekten worden vaak in verband gebracht met veranderingen in klimaat (Gale et al. 2009, Gould & Higgs 2009). De geleidelijke opmars van blauwtong en de bijbehorende vector *C. imicola* in Zuid-Europa is bijvoorbeeld in verband gebracht met de stijgende temperaturen in die periode (Purse et al. 2008). Klimatologische factoren zijn immers van invloed op de ontwikkelingsnelheid en activiteit van koudbloedige dieren, zoals insecten en teken, en dus op het voorkomen van de ziekten die ze kunnen overbrengen (Altizer et al. 2006, Kovats et al. 2001). Daarnaast neemt de snelheid waarmee een pathogeen zich ontwikkelt (bijvoorbeeld virusrePLICATIE) vaak toe met stijgende temperatuur. Een (te) simpele conclusie zou dan dus zijn dat het risico op de uitbraak van een ziekte altijd toeneemt bij een hogere temperatuur. Deze conclusie is echter veel te kort door de bocht, omdat hogere temperaturen vaak een negatief effect hebben op de overleving van de vector en/of het pathogeen, wat een tegengesteld effect geeft (Rogers & Randolph 2006). Daarnaast kunnen ook andere klimatologische factoren, als luchtvochtigheid, neerslag, en zonlicht, van belang zijn. Het is belangrijk dat in een model alle relevante aspecten worden meegenomen, zeker als bijvoorbeeld een poging wordt gedaan om het effect van mogelijke klimaatveranderingen te voorspellen (Reiter et al. 2004).

Soms lijkt klimaat de belangrijkste factor, maar is het dat bij nader inzien toch niet. Twee voorbeelden hiervan zijn het voorkomen van door teken overgedragen encefalitis (TBE) in Oost-Europa en malaria in Noordwest-Europa. TBE is in de afgelopen 20 jaar flink toegenomen in Oost-Europa. Het voorkomen van deze ziekte lijkt sterk samen te hangen met klimaatfactoren, met name de snelheid waarmee de temperatuur in het voorjaar toeneemt (Randolph et al. 2000). Hoewel er ten tijde van de toename in TBE-gevallen een stijging in de temperatuur werd gemeten, kan de toename niet alleen aan klimaatverandering worden toegeschreven (Randolph 2004); er blijkt een heel complex van factoren een rol te spelen (Šumilo et al. 2007). De ondergang van het Sovjetregime had bijvoorbeeld een hogere werkloosheid tot gevolg, wat ertoe leidde dat meer mensen bessen en paddenstoelen gingen verzamelen in de bossen, om deze op te eten of om wat bij te verdienen. Voor andere mensen bracht de verandering van regime juist meer welvaart en vrije tijd, en ook zij kwamen daardoor gemiddeld vaker in de bossen, voor recreatieve doeleinden. Daarnaast veranderden ook het landgebruik (velden kwamen braak te liggen en werden geschikt habitat voor knaagdieren die als gastheer voor TBE kunnen optreden), het pesticidgebruik (dat overleving van teken en gastheren beïnvloedt) en de uitstoot van luchtvervuiling (wat via "global brightening" mogelijk effect heeft op temperatuur).

Al deze factoren werken in op de dynamiek van TBE, in elk gebied op een eigen manier, en tesamen verklaren ze de variatie in ruimte en tijd tussen de verschillende landen (Šumilo et al. 2008). Klimaat speelt hierbij weliswaar een rol, maar is zeker niet de enige factor van belang (Šumilo et al. 2007).

Het andere voorbeeld betreft malaria, tegenwoordig vooral bekend als ziekte in de (sub)tropische gebieden. In de negentiende eeuw was malaria echter wijdverspreid in Europa – de noordelijke grens van het verspreidingsgebied lag ongeveer bij de 15°C -juli-isotherm. Delen van Finland, Zweden en Noorwegen werden rond 1860 geteisterd door uitbraken, daarna nam de incidentie er af; in het begin van de twintigste eeuw was malaria uit het hoge noorden verdwenen (Reiter 2008). In Nederland kwam tot het midden van de vorige eeuw nog (sporadisch) malaria voor. De laatste autochtone malariapatiënt werd in 1961 vastgesteld en pas in 1970 werd Nederland officieel malariavrij verklaard door de Wereldgezondheidsorganisatie. De muggensoort die malaria kan overbrengen (*Anopheles atroparvus* Thiel) komt ook nu nog endemisch voor in Nederland. Ondanks de terugkeer van enkele reizigers per jaar met malariaparasieten (importmalaria) (Van Rijckevorsel et al. 2010), heeft er sinds 1961 geen lokale transmissie meer plaatsgevonden. De Nederlandse vector steekt namelijk hoofdzakelijk dieren (vee) en houdt zich niet op in dichtbevolkte gebieden. Voor overdracht van malaria-parasieten is het nodig dat dezelfde mug tweemaal een mens steekt, eerst een infectieuze malariapatiënt en daarna minstens eenmaal na de extrinsieke incubatietijd (de tijd tussen beet waarbij de vector besmet raakt en het moment waarop de vector een gastheer kan besmetten). Door de huidige medische zorg, vectorverspreiding en huisvesting waarbij mensen meer gescheiden leven van het vee dan vroeger, is de kans hierop zeer klein. De kans op een uitbraak (lees: meerdere patiënten) is nog kleiner, zelfs met inachtneming van de verwachte klimaatveranderingen door het KNMI (Hurk 2006).

In de laatste jaren is een andere inheemse malariamug, *Anopheles plumbeus* Stephens, in verband gebracht met de transmissie van malaria in Europa (Krüger et al. 2001). Ook in Nederland komt *An. plumbeus* voor. Het is een mug die normaal gesproken in boomholtes zijn larvale broedplaats heeft, maar die zich heeft weten aan te passen aan leegstaande stallen waar nog oud, met mest vervuild water staat. Op basis van experimentele data lijkt *An. plumbeus* in staat om *Plasmodium falciparum*, de malaria-veroorzakende parasiet, op mensen over te dragen (Kotter 2006). Jaarlijks wordt er in Nederland bij ongeveer 200 reizigers na thuiskomst malaria gediagnosticeerd. Wanneer een patiënt woonachtig is in de nabijheid van een muggenbroedplaats is ook in Nederland een secundaire autochtone malariacausus niet geheel onmogelijk.

Conclusie

Vectoren en vector-overgedragen infecties komen niet alleen in tropische gebieden maar ook in gematigde streken voor. Toenemend internationaal transport en reizigersverkeer vergroot het aantal introducties van vectoren en vector-overgedragen pathogenen. Door veranderingen in klimaat en landgebruik kunnen gebieden geschikt of juist ongeschikt worden voor

bepaalde vector-overgedragen ziekten. Wiskundig-epidemiologische modellen, statistische modellen voor vectoraantallen (op basis van longitudinale of cross-sectionele veldgegevens en satellietbeelden), en combinaties daarvan, kunnen helpen bij het analyseren en voorspellen van de risico's op uitbraken van vector-overgedragen ziekten.

Literatuur

- Altizer S, Dobson A, Hosseini P, Hudson P, Pascual M & Rohani P 2006. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecology Letters* 9: 467-84.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA & Lounibos LP, 2007. Spread of the tiger: Global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 7: 76-85.
- Boender GJ, Meester R, Gies E & De Jong MCM 2007. The local threshold for geographical spread of infectious diseases between farms. *Preventive Veterinary Medicine* 82: 90-101.
- Desjeux P & Alvar J 2003. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 97 Suppl. 1: 3-15.
- Diekmann O & Heesterbeek JAP 2000. Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation. John Wiley & Sons.
- Diekmann O, Heesterbeek JAP & Metz JAJ 1990. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology* 28: 365-382.
- Elbers ARW, Mintiens K, Backx A, Meroc E & Meiswinkel R 2007. Re-emergence of Bluetongue serotype 8 in Belgium and the Netherlands in 2007. Annual meeting of the Dutch and Belgian Society for Veterinary Epidemiology and Economics 2007: 19-23.
- Enserink M 2006. Emerging infectious diseases. During a hot summer, bluetongue virus invades northern Europe. *Science* 313: 1218-1219.
- Gale P, Brouwer A, Ramnial V, Kelly L, Kosmidis R, Fooks AR & Snary EL 2009. Assessing the impact of climate change on vector-borne viruses in the EU through the elicitation of expert opinion. *Epidemiology and Infection* 138: 214-225.
- Gould EA & Higgs S 2009. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 103: 109-121.
- Hartemink N, Vanwambeke SO, Heesterbeek H, Rogers D, Morley D, Pesson B, Davies C, Mahamdallie S & Ready P 2011. Integrated mapping of establishment risk for emerging vector-borne infections: A case study of canine leishmaniasis in Southwest France. *PLoS ONE* 6: e20817.
- Hartemink NA, Purse BV, Meiswinkel R, Brown HE, de Koeijer A, Elbers ARW, Boender GJ, Rogers DJ & Heesterbeek JAP 2009. Mapping the basic reproduction number (R_0) for vector-borne diseases: A case study on bluetongue virus. *Epidemics* 1: 153-161.
- Hartemink NA, Randolph SE, Davis SA & Heesterbeek JAP 2008. The basic reproduction number for complex disease systems: defining R_0 for tick-borne infections. *American Naturalist* 171: 743-754.
- Hawley WA, Reiter P, Copeland RS, Pumpuni CB & Craig GB Jr 1987. *Aedes albopictus* in North America: probable introduction in used tires from northern Asia. *Science* 236: 1114-1116.
- Hendrickx G 2009. The spread of blue tongue in Europe. Keynote Lectures of the 7th International Sheep Veterinary Congress Small Ruminant Research 86: 34-39.
- Hendrickx G, Gilbert M, Staubach C, Elbers A, Mintiens K, Gerbier G & Ducheyne E 2008. A wind density model to quantify the air-borne spread of *Culicoides* species during north-western Europe bluetongue epidemic, 2006. *Preventive Veterinary Medicine* 87: 162-181.
- Hoch AL, Gargan TP & Bailey CL 1985. Mechanical transmission of rift valley fever virus by hematophagous Diptera. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 34: 188-193.
- Hurk B 2006. KNMI climate change scenarios 2006 for the Netherlands. KNMI.
- Kotter H 2006. Bionomie und Verbreitung der autochthonen Fiebermücke *Anopheles plumbeus* (Culicidae) und ihrer Vektorkompetenz für *Plasmodium falciparum*, Erreger der Malaria tropica. Dissertation, University of Heidelberg.
- Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A & Cox JSH 2001. Early effects of climate change: Do they include changes in vector-borne disease? *Philosophical Transactions: Biological Sciences* 356: 1057-1068.
- Krüger A, Rech A, Su X & Tannich E 2001. Two cases of autochthonous *Plasmodium falciparum* malaria in Germany with evidence for local transmission by indigenous *Anopheles plumbeus*. *Tropical Medicine & International Health* 6: 983-985.
- Lord CC, Woolhouse ME, Heesterbeek JA & Mellor PS 1996. Vector-borne diseases and the basic reproduction number: a case study of African horse sickness. *Medical and Veterinary Entomology* 10: 19-28.
- Macdonald G 1957. The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press.
- Mellor PS & Wittmann EJ 2002. Bluetongue virus in the Mediterranean basin 1998-2001. *Veterinary Journal* 164: 20-37.
- Purse BV, Brown HE, Harrup L, Mertens PP & Rogers DJ 2008. Invasion of bluetongue and other orbivirus infections into Europe: the role of biological and climatic processes. *Revue Scientifique et Technique* 27: 427-442.
- Purse BV, Tatem AJ, Caracappa S, Rogers DJ, Mellor PS, Baylis M & Torina A 2004. Modelling the distributions of *Culicoides* bluetongue virus vectors in Sicily in relation to satellite-derived climate variables. *Medical and Veterinary Entomology* 18: 90-101.
- Randolph SE, Green RM, Peacey MF & Rogers DJ 2000. Seasonal synchrony: the key to tick-borne encephalitis foci identified by satellite data. *Parasitology* 121: 15-23.
- Randolph SE 2004. Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne diseases in Europe? *International Journal of Medical Microbiology Supplements* 293 (Supplement 37): 5-15.
- Reiter P 2008. Global warming and malaria: knowing the horse before hitching the cart. *Malaria Journal* 7, Supplement 1: S3.
- Reiter P, Thomas CJ, Atkinson PM, Hay SI, Randolph SE, Rogers DJ, Shanks GD, Snow RW & Spielman A 2004. Global warming and malaria: a call for accuracy. *Lancet Infectious Diseases* 4: 323-324.
- Rogers DJ, Hay SI & Packer MJ 1996. Predicting the distribution of tsetse flies in West Africa using temporal Fourier processed meteorological satellite data. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 90: 225-241.
- Rogers DJ & Randolph SE 2006. Climate change and vector-borne diseases. In: *Global mapping of infectious diseases: Methods, examples and emerging applications* (Hay SI, Graham A & Rogers DJ eds): 345-381. Academic Press.
- Rogers DJ, Randolph SE, Snow RW & Hay SI 2002. Satellite imagery in the study and forecast of malaria. *Nature* 415: 710.
- Scholte EJ, Braks M & Schaffner F 2010. Aircraft-mediated transport of *Culex quinquefasciatus*. A case report. *European Mosquito Bulletin* 28: 208-212.
- Scholte EJ, Jacobs F, Linton YM, Dijkstra E, Fransen J & Takken W 2007. First record of *Aedes (Stegomyia) albopictus* in The Netherlands. *European Mosquito Bulletin* 2: 5-9.
- Service MW 1997. Mosquito (Diptera: Culicidae) dispersal - The long and short of it. *Journal of Medical Entomology* 34: 579-588.
- Service MW 1976. Mosquito ecology: Field sampling methods. Wiley.
- Šumilo D, Asokliene L, Bormane A, Vasilenko V, Golovljova I & Randolph SE 2007. Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics. *PLoS ONE* 2: e500.
- Šumilo D, Bormane A, Asokliene L, Vasilenko V, Golovljova I, Avsic-Zupanc T, Hubalek Z & Randolph SE 2008. Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in central and Eastern Europe. *Reviews in Medical Virology* 18: 81-95.
- Tatem AJ, Hay SI & Rogers DJ 2006. Global traffic and disease vector dispersal. *Advances in Parasitology* 103: 6242-6247.
- Van Rijckevorsel G, Sonder G, Geskus R, Westeyn J, Ligthelm R, Visser L, Keuter M, van Genderen P & van den Hoek A 2010. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. *Malaria Journal* 9: 300.
- Wonham MJ, de-Camino-Beck T & Lewis MA 2004. An epidemiological model for West Nile virus: invasion analysis and control applications. *Proceedings of the Royal Society London B: Biological Sciences* 271: 501-507.

Summary

Capturing mosquitoes in models; the use of mathematical models for studying and controlling vector-borne diseases

Vector-borne diseases are transmitted from an infected individual to another individual by vectors, usually arthropods, such as mosquitoes, midges and ticks. There is an increasing interest in this type of diseases, due to some recent, unexpected outbreaks of emerging vector-borne diseases. Striking examples are the introduction and spread of the West Nile virus in the New World, the bluetongue epidemic in The Netherlands and surrounding countries, and the recent outbreak of chikungunya in Italy. The (re-)emergence of vector-borne diseases has often been linked to climate change, as the survival and development rates of vectors and the development rates of pathogens are often highly sensitive to temperature and other climatic factors. However, climate is only part of the story. There are many factors involved in determining the risk of introduction or establishment of vector-borne diseases. This complex of factors involved can best be studied by using (mathematical) models. Here we describe how modelling can help in the assessment of vector-borne disease risk.



Marieta Braks

Laboratorium voor Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie
Centrum Infectieziektebestrijding
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
marieta.braks@rivm.nl

Egil Fischer

Afdeling Epidemiologie, Crisis organisatie en Diagnostiek
Central Veterinair Instituut
Wageningen UR
Postbus 65
8200 AB Lelystad

Nienke Hartemink

Theoretische Epidemiologie
Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde
Utrecht Universiteit
Yalelaan 7
3584 CL Utrecht
en
Georges Lemaître Centre for Earth and Climate Research
Earth & Life Institute
Université Catholique de Louvain
Louvain-la-Neuve, Belgium