

مدل سازی گسترش مکانی بیماری های همه گیر با استفاده از شبیه سازی عامل مبنا (مطالعه موردی: آنفلوآنزای فصلی)

محمد طبسی^{۱*}، علی اصغر آل شیخ^۲

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد سیستم های اطلاعات مکانی - دانشکده مهندسی نقشه برداری - دانشگاه صنعتی

خواجه نصیرالدین طوسی

m.tabasi_sur@yahoo.com

^۲ استاد دانشکده مهندسی نقشه برداری - دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

alesheikh@kntu.ac.ir

(تاریخ دریافت آذر ۱۳۹۵، تاریخ تصویب بهمن ۱۳۹۵)

چکیده

شیوع بیماری های همه گیر در جامعه، ذاتاً یک فرایند زمانی و مکانی است. مدل سازی گسترش و انتقال ناگهانی این بیماری ها نیازمند درک بهتری از رفتارهای پویای آن ها است تا بتوان با اتخاذ صحیح رفتارهای پیشگیرانه برای جلوگیری از عواقب شدید بیماری اقدام نمود. مدل سازی عامل مبنا (ABM)، یکی از فناوری های نوین برای بررسی انتشار همه گیری بیماری ها است. شبیه سازی عامل مبنا با استفاده از مدل همه گیر و بهبود یافته SEIR، فرصتی را برای مطالعه تأثیر تعاملات در سطوح فردی که شامل ارتباطات اجتماعی یا تصادفی بین افراد می شود، فراهم می کند. با توجه به اینکه در پژوهش های پیشین ارتباط بین مؤلفه های تأثیرگذار بر شیوع بیماری و نحوه گسترش آن، به صورت جامع ارائه نشده اند، این پژوهش بر ارائه یک چارچوب عامل مبنای مکانی برای شبیه سازی گسترش بیماری هدف گذاری شد. با توجه به شیوع ناگهانی و سریع بیماری آنفلوآنزای فصلی، از مؤلفه های این بیماری برای شبیه سازی استفاده شد. در این کار برای بررسی تأثیر واحدهای مکانی و عوامل مؤثر بر شیوع بیماری آنفلوآنزای فصلی، شبیه سازی با انجام پنج سناریوی مختلف، اجرا و سپس تحلیل شد. این سناریوها به صورت تأثیرات اندازه جمعیت، دوره نهفتگی بیماری، دوره بیماری، نرخ آلودگی و مکان های آلوده بر گسترش این بیماری انجام شد. نتایج نشان داد که خروجی همه گیری، از منحنی مرسوم همه گیری پیروی کرده است که منجر به شناخت بهتر عوامل مؤثر در شیوع این بیماری می شود و همچنین با نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه نیز هم خوانی داشت. به عنوان مثال، نتایج بررسی سناریوی تأثیر واحدهای مکانی بر شیوع بیماری، نشان داد که در نظر گرفتن تأثیر مکان های آلوده در گسترش بیماری، باعث افزایش قابل توجه آلودگی افراد در محیط می شود. بنابراین در نظر گرفتن پویایی تعاملات بین عامل ها و محیط، باعث کشف گسترش بیماری در مدل می شود. سرانجام، این مدل می تواند در جهت آگاه سازی و آموزش مردم درباره گسترش بیماری آنفلوآنزای فصلی مورد استفاده قرار بگیرد و همچنین به محققان همه گیرشناسی این امکان را می دهد تا رفتار سیستم ها را تحت شرایط متفاوت ارزیابی کنند.

واژگان کلیدی: شبیه سازی عامل مبنا، مدل های همه گیر، آنفلوآنزای فصلی، واحدهای مکانی، مدل SEIR

* نویسنده رابط

۱- مقدمه

بیماری های عفونی و همه گیر مانند آنفلوآنزای خوک^۱، آنفلوآنزای پرندگان^۲، سندروم حاد تنفسی^۳ و ابولا^۴، اخیراً شیوع بالایی پیدا کرده اند. در دهه اخیر، مدل سازی های ریاضیاتی و شبیه سازی های محاسباتی متعددی برای درک رفتار این بیماری ها ایجاد شده است. این مسأله منجر به کسب دانش روشن تر از پویایی انتقال بیماری، اتخاذ رفتارهای پیشگیرانه و همچنین در نظر گرفتن راهبردهای کنترلی شده است. اتخاذ درکی روشن تر از رفتار شیوع آلودگی برای بررسی تأثیر الگوهای ارتباطی بین افراد جامعه امری حیاتی است [۱].

به منظور پیش بینی و کنترل بیماری های همه گیر و همچنین به سبب عدم وجود سیستم های قابل اعتماد برای پایش و کنترل بیماری ها، مدل های محاسباتی متعددی توسط مدیران مسائل بهداشتی استفاده شده است [۲]. افزایش دسترسی به منابع کامپیوتری، مدل سازی گسترش همه گیری را در چندین بخش شامل: سطوح فردی، اجتماعی، ناحیه ای و کشوری آسان کرده است. مدل های کامپیوتری باعث بهبود نمایش، فهم ساختارهای پیچیده اجتماعی و الگوهای ناهمگون درون شبکه های ارتباطی بین افراد و تخمین پویایی انتقال بیماری می شوند [۳].

اخیراً روش های قابل انعطاف بسیاری مانند مدل های عامل مبنا (ABM)^۵ جهت مدل سازی تعاملات ناهمگون در سیستم های پیچیده بوجود آمده است. مدل سازی عامل مبنای بیماری های همه گیر، با ترکیب ساختارهای اجتماعی و الگوهای ارتباطی ناهمگون بین افراد و همچنین دسته بندی جمعیت در مقیاس فردی، باعث بازسازی کل جمعیت و در نظر گرفتن پویایی آن می شوند [۴]. چنین سیستم های پیچیده ای دارای مشخصه های خاصی می باشند که می توان به موارد زیر اشاره داشت:

- داشتن اطلاعاتی ناقص و محدود درباره هر کدام از عامل هایی^۶ که در سیستم تعریف می شوند.
- فقدان سیستم کنترل کننده سراسری.
- قوانین محاسباتی ناهمزمان.

مشخصه های بیان شده در بالا به نگرانی اصلی برای مقابله با عدم اطمینان نسبت به مدل های همه گیر تبدیل شده است. به عبارتی دیگر، هر فرد درون جمعیت به عنوان یک واحد اساسی برای مدل سازی در نظر گرفته می شود که دارای ویژگی خاص خود می باشد و همچنین این مشخصه تحت شرایط متفاوت برای هر فرد می تواند تغییر کند. قابلیت های ارائه شده در بالا می توانند به عنوان راهی نویدبخش برای توسعه تئوری های جدید شیوع بیماری ها مطرح گردند [۵،۶].

توانایی پیش بینی همه گیری های آینده و همچنین توسعه راهبردهای پیشگیرانه مؤثر، به شدت به مدل های همه گیر قابل اعتماد وابسته است [۱]. مدل های SIS^۷ [۷] و SIR^۸ [۸] مدلهایی هستند که طی چند سال گذشته در بخش شبکه های پیچیده به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. در مدل SIS جمعیت به دو بخش حساس^۹ و مبتلا^{۱۰} به بیماری تقسیم می شود که در آن هر فرد به یک اندازه نسبت به ابتلای به بیماری حساس است. همچنین فرد پس از گذراندن مراحل بیماری دوباره به وضعیت محافظت نشده حساس به بیماری باز می گردد که می تواند دوباره به بیماری مبتلا گردد. در حالی که در مدل SIR، فردی که مراحل بیماری را پشت سر گذرانده، نسبت به آن بیماری ایمن^{۱۱} شده و دوباره در وضعیت حساس به بیماری قرار نمی گیرد [۱].

در مطالعات دیگری که در گذشته انجام شده است، حالت چهارمی نیز برای یک فرد در نظر گرفته می شود که به صورت دوره کمون^{۱۲} یا نهفتگی بیماری تعریف می شود. این حالت برای نمونه هایی مطرح می شود که فرد در آن دارای یک دوره نهفتگی در بیماری بوده که ممکن است پس از مدتی از ظهور علائم بیماری، به آن مبتلا گردد. بنابراین در نظر گرفتن تمایز بین این حالت ها امری مهم است.

با توجه به اینکه در پژوهش های پیشین، حساسیت عوامل مؤثر بر شیوع بیماری به صورت جامع بررسی نشده اند، این پژوهش به صورت ارائه یک چارچوب

^۷ Susceptible-Infected-Susceptible (SIS)

^۸ Susceptible-Infected-Recovered (SIR)

^۹ Susceptible

^{۱۰} Infected

^{۱۱} Recovered

^{۱۲} Latent Period

^۱ Swine Influenza

^۲ Avian Influenza

^۳ Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

^۴ Ebola

^۵ Agent-Based Models (ABM)

^۶ Agents

عامل مبنای مکانی برای شبیه سازی گسترش بیماری به منظور بررسی عوامل مؤثر بر شیوع بیماری، هدف گذاری شد. با توجه به شیوع ناگهانی و سریع بیماری همه گیر آنفلوآنزای فصلی^۱ در جامعه، از مؤلفه های این بیماری برای برای شبیه سازی استفاده شد.

در نتیجه، یک چارچوب شبیه سازی عامل مبنای که از مدل همه گیر و بهبود یافته SEIR^۲ استفاده می کند، ارائه شد. این چارچوب با استفاده از مدل سازی هریک از افراد و در نظر گرفتن تعاملات بین آن ها این امکان را می دهد تا ناهمگونی فرایند انتقال بیماری بهتر درک شود. شبیه سازی عامل مبنای قابلیت مدل سازی پویایی انتقال آلودگی در بین افراد را فراهم می کند که می تواند باعث در نظر گرفتن رفتارهای پیشگیرانه برای مقابله با بیماری شود.

در ادامه این نوشتار نیز به قسمت های زیر پرداخته می شود: در بخش دوم، مطالعات انجام شده در زمینه مدل سازی گسترش بیماری های همه گیر بررسی می شوند. در بخش سوم، روش مورد استفاده برای این تحقیق بیان خواهد شد. بخش چهارم نیز بیماری آنفلوآنزای فصلی را معرفی می کند. در بخش پنجم، برخی از تئوری های مربوط به مدل سازی عامل مبنای بیان می شوند. در بخش ششم، چارچوب مفهومی مدل پیشنهادی ارائه خواهد شد. در بخش هفتم، به منظور بررسی تأثیر واحدهای مکانی و عوامل مؤثر بر شیوع بیماری آنفلوآنزای فصلی، همه گیری این بیماری با انجام پنج سناریوی مختلف، پیاده سازی و سپس مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرد. این سناریوها به صورت تأثیرات اندازه جمعیت، میزان دوره نهفتگی بیماری، طول دوره بیماری، میزان نرخ آلودگی و مکان های آلوده بر گسترش این بیماری ارائه می شوند و سرانجام در بخش آخر، نتایج و پیشنهادات برای کارهای آینده بیان می گردند.

۲- پیشینه تحقیق

تحقیقات بسیاری در مورد استفاده از مدل های محاسباتی و ریاضیاتی برای پیش بینی و کنترل همه گیری بیماری ها وجود دارد. بر اساس تحقیقات Mao [۲]، اکثر

مدل های موجود فقط بر روی شیوع بیماری ها تمرکز کرده اند، بدین شکل که جمعیت در آن ها به صورت غیر فعال است به شکلی که نمی توانند در جهت پیشگیری از بیماری پاسخی مناسب دهند [۹،۱۰].

برای غلبه بر کاستی های موجود، کارهای بسیاری برای مدل سازی دو فرایند شیوع بیماری و گسترش رفتارهای پیشگیرانه در راستای مقابله با بیماری [۱۱] یا گسترش آگاهی افراد جامعه درباره شیوع بیماری انجام شده است [۱۲]. به صورت دقیق تر، اساساً در برخی از مطالعات موجود در گذشته به مدل های فضاهای سلولی (CA)^۳ پرداخته شده است که از مؤلفه های مکانی برای انعکاس بهتر ناهمگونی در محیط استفاده می کنند [۱۳]؛ این مدل ها جایگزینی مناسب برای معادلات دیفرانسیل می باشند. بعلاوه، از دو بعد برای مدل سازی جمعیت استفاده می کنند و برای این کار از مؤلفه های مربوط به ماهیت انتقال بیماری بهره می برند [۱۴]. با این وجود، این مدل ها پویایی تعاملات بین افراد را در نظر نمی گیرند.

مدل های عامل مبنای تأثیر تعاملات بین افراد را در نظر می گیرند [۱۵]. در دهه اخیر، این روش مدل سازی جهش قابل ملاحظه ای را داشته است [۲،۱۶]. بر خلاف مدل های جمعیت مبنای^۴ گذشته، مدل های عامل مبنای شامل عامل ها با یک سری ویژگی هایی هستند که به عنوان واحد اصلی مدل سازی در نظر گرفته می شوند؛ در این مدل ها از محیط و مجموعه ای از قوانینی بهره گرفته می شود که از آن ها برای مدیریت رفتار عامل ها استفاده می شود. به منظور بازسازی سیستم ها و رفتارهای پیچیده، کنترل مؤلفه ها و متغیرهای ورودی زیاد، قابلیت اصلی این مدل ها می باشد [۱۷،۱۸].

در مدل سازی پدیده انتقال پویای بیماری های همه گیر با استفاده از شبیه سازی عامل مبنای و مدل های همه گیر، محققان و متخصصان حوزه همه گیرشناسی^۵ دیدگاه های متفاوتی دارند که عبارتند از:

Perez و Dragicevi [۱۹] از روشی عامل مبنای برای شبیه سازی گسترش بیماری واگیردار سرخک^۶ در محیطی مکانی استفاده کردند. مدل سازی آن ها بر اساس مدل

^۳ Cellular Automata (CA)

^۴ Population Based Models

^۵ Epidemiology

^۶ Measles

^۱ Seasonal Influenza

^۲ Susceptible-Exposed-Infected-Recovered (SEIR)

همه گیر SEIR و سیستم اطلاعات مکانی (GIS)^۱ بنا شده است.

Mei و همکاران [۲۰] برای مدل سازی بیماری همه گیر ایدز^۲ با استفاده از سیستم های چندعامله^۳ و شبکه های اجتماعی پیچیده، شبکه ای پیچیده از عامل های مرتبط با هم را معرفی کردند که هر عامل به صورت فردی در نظر گرفته می شود و می تواند با عاملی دیگر تعاملات جنسی داشته باشد. آن ها مدل پیشنهادی خود را در شهر آمستردام پیاده سازی کردند.

Rakowski و همکاران [۲۱] یک روش مدل سازی عامل مبنا را برای مطالعه تأثیرات شیوع بیماری آنفلوآنزا در مقیاسی بزرگ در کشور لهستان ارائه کردند. آن ها برای پی بردن به گسترش این بیماری، سناریوهای متفاوتی در آن به وجود آوردند؛ به طور خاص، برای افرادی که در مسیر خیابان ها و جاده ها تردد می کنند، قوانین حمل و نقل بسیار ساده ای را در نظر گرفتند تا در هنگام جابه جایی افراد، بتوانند به گسترش بیماری پی ببرند. نتایج حاصل از مدل سازی آن ها با مدل هایی که بر اساس معادلات دیفرانسیل بنا شده اند، مقایسه شد.

Xia و همکاران [۲۲] تأثیر تأخیر در بهبودی افراد و همچنین انتقال غیریکنواخت بیماری را برای گسترش آلودگی در یک ساختار جمعیتی با استفاده از مدل SIS بررسی کردند. آن ها به این نتیجه رسیدند که تأخیر در بهبودی افراد باعث کاهش آستانه همه گیری شده و انتقال غیریکنواخت بیماری باعث افزایش این آستانه می گردد.

Dadlani و همکاران [۱] با استفاده از آلودگی در چند مرحله و نرخ عفونت در یک شبکه پیچیده، پویایی یک مدل جدید و همه گیر SIS را مورد بررسی قرار دادند و با استفاده از میانگین تقریبی، آستانه همه گیری و الگوی گسترش آلودگی را مشخص کردند.

Mao [۲] برای شبیه سازی فرایند انتشار سه گانه یک بیماری واگیردار، روشی عامل مبنا و صریحاً مکانی را در یک ناحیه شهری با جمعیتی معادل یک میلیون نفر مطرح کرد که این انتشار شامل فرایندهای انتقال یک بیماری، جریان آگاهی نسبت به بیماری و شیوع رفتارهای پیشگیرانه برای مقابله با آن بود. او برای ساختاردهی این

سه نوع انتشار و همچنین ادغام آن ها با یکدیگر از روش های عامل مبنا، مدل های شبکه ای، نظریه های رفتاری و فرایندهای تصادفی استفاده کرد.

اگرچه در اغلب کارهای گذشته بر اهمیت مدل سازی گسترش بیماری با استفاده از شبیه سازی های عامل مبنا تأکید شده است ولی به ارتباط بین مؤلفه های مربوط به شیوع و نحوه گسترش بیماری، به صورت جامع پرداخته نشده است. بنابراین، در این پژوهش سعی شد که برای کشف تأثیر واحدهای مکانی و مؤلفه های مربوط به بیماری بر شیوع آن، از مدل بهبود یافته SEIR استفاده گردد. این مدل می تواند در جهت آگاه سازی و آموزش افراد جامعه درباره گسترش یک بیماری همه گیر مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به اینکه بیماری آنفلوآنزای فصلی بسیار رایج بوده و به آسانی در بین افراد انتقال می یابد، این بیماری برای شبیه سازی انتخاب شد. لذا به منظور بررسی تأثیر مؤلفه های فردی شیوع بیماری و واحدهای مکانی بر همه گیری، شبیه سازی همه گیری آنفلوآنزای فصلی انجام شد.

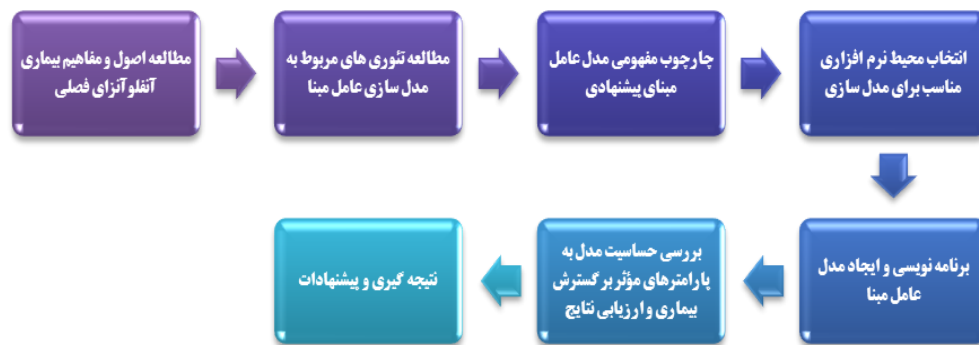
۳- روش تحقیق

به منظور مدل سازی عامل مبنا گسترش بیماری آنفلوآنزای فصلی مطابق شکل ۱، ابتدا مطالعاتی راجع به اصول و مفاهیم این بیماری انجام می شود، سپس در راستای استفاده از مدلی عامل مبنا در این پژوهش، تئوری های مربوط به مدل سازی عامل مبنا بررسی می شوند؛ در ادامه نیز چارچوب مفهومی برای مدل عامل مبنا ارائه خواهد شد؛ سپس محیط نرم افزاری مناسب برای مدل سازی عامل مبنا گسترش این بیماری انتخاب و برنامه نویسی در آن انجام می شود. در مرحله بعد، مدل ارائه شده با توجه به مؤلفه های مؤثر بر گسترش این بیماری اجرا و نتایج آن بررسی و ارزیابی خواهند شد؛ سرانجام، نتیجه گیری و پیشنهادات برای مدل ارائه شده بیان خواهند شد.

^۱ Geospatial Information System (GIS)

^۲ Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

^۳ Multi Agent Systems (MAS)



شکل ۱- روش تحقیق

۴- بیماری آنفلوآنزای فصلی

آنفلوآنزای فصلی یک بیماری ویروسی حاد دستگاه تنفسی است که با تب، سردرد، درد عضلانی، تعریق، آبریزش بینی، گلودرد و سرفه تظاهر می کند. در همه گیری های بزرگ، شکل شدید این بیماری بیشتر نزد سالمندان، کودکان و افرادی که به دلیل عوارض مزمن قلبی، ریوی، کلیوی، بیماری های کم خونی و یا نارسایی ایمنی ناتوان شده اند، مشاهده می شود [۲۳].

همه گیری این بیماری در مناطق معتدل، بیشتر در زمستان و در نواحی گرمسیری، بیشتر در ماه های بارانی سال اتفاق می افتد ولی این روند فصلی همواره ثابت نبوده و ممکن است در هر مکانی بدون ارتباط با فصل رخ دهد. بعلاوه، مهم ترین راه انتقال ویروس این بیماری، در محیط های بسته و پرجمعیت از طریق هوا می باشد. از آنجایی که ویروس آنفلوآنزا ممکن است ساعت ها در شرایط سرد و رطوبت کم در محیط زنده بماند، انتقال ویروس از طریق ترشحات آلوده نیز می تواند صورت گیرد [۲۳].

۵- مدل سازی عامل مبنا

در مدل های محاسباتی پیشین، تعاملات بین عامل ها با یکدیگر و عامل ها با محیط شان و همچنین ناهمگونی مکانی و زمانی گسترش یک پدیده مانند بیماری، کمتر لحاظ شده است؛ لذا برای رفع کاستی های موجود از روش های مدل سازی عامل مبنا در این مطالعه استفاده شد. از مهم ترین اجزای این مدل ها، عامل ها و محیط می باشند که در آن، به هر چیزی که بتواند محیط خود را از طریق سنسورها درک کند و به طور مستقل از طریق محرک ها بر روی آن محیط کنش کند را عامل گویند. بعلاوه، اعمال بر محیط توسط عامل انجام می شود که منجر به مهیا

ساختن ادراک عامل می گردد؛ بنابراین، عامل در محیط زندگی می کند و با آن نیز تعامل دارد [۲۴].

به منظور شبیه سازی گسترش بیماری آنفلوآنزای فصلی، از این روش مدل سازی استفاده گشت؛ زیرا علاوه بر در نظر گرفتن عامل هایی مستقل و تعامل پذیر در این مدل، می توان ناهمگونی زمانی و مکانی گسترش این بیماری را به طور واضح مشاهده نمود و در راستای درکی روشن از الگوی این بیماری، اقدامات پیشگیرانه ای را در نظر گرفت.

۶- چارچوب مفهومی برای مدل عامل مبنا

چارچوب این پژوهش بر اساس مدل همه گیر Bian [۲۵] طراحی شده است. بعلاوه، مؤلفه های آن بدین صورت است که هر فرد دارای ویژگی های متمایزی مانند: وضعیت سلامتی، سن و غیره می باشد. افراد با یکدیگر در محیط به تعامل می پردازند. با توجه به شرایط سنی افراد، نرخ انتقال بیماری برای آن ها متفاوت است. هر فرد دارای مختصات و مکان مشخصی است و افراد درون محیط در حال حرکت می باشند. همچنین در این تحقیق فرض می شود که جمعیت به صورت بسته است، هیچ تولیدمثل و مرگ و میری در آن صورت نمی گیرد؛ در طی همه گیری هیچ گونه مهاجرتی انجام نمی شود و افراد بهبود یافته از بیماری نیز دیگر آلوده نمی شوند. این فرضیات باعث می شود تا ناهمگونی را در افراد، تعاملات بین آن ها و در نتیجه ناهمگونی مکانی و زمانی را در انتقال بیماری مشاهده نمود.

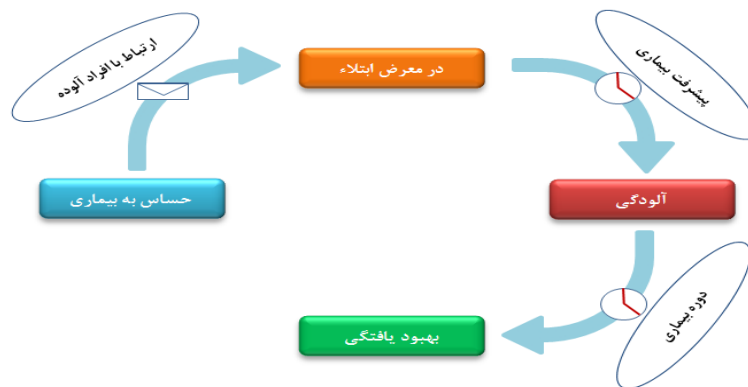
۶-۱- مدل عامل مبنای پیشنهادی

در این مدل هر فرد در جمعیت به عنوان یک عامل یا واحد اصلی مدل سازی با یک سری ویژگی ها و رویدادها در

نظر گرفته می شود. برای نمایش تعاملات و همچنین شیوع آلودگی از مدل همه گیر و بهبود یافته SEIR استفاده گشت. بعلاوه، در این مدل برای تعامل عامل ها و محیط با یکدیگر، از همسایگی Moore [۲۶] استفاده شده است. در شکل ۲، وضعیت سلامتی هر عامل و همچنین نحوه ارتباط آن ها با یکدیگر نشان داده شده است.

فرایند شیوع آلودگی بدین صورت است که هر فرد در وضعیت حساس به بیماری در صورت همسایگی با فرد آلوده، بر حسب احتمال ابتلای مشخصی می تواند در معرض ابتلاء به بیماری قرار گیرد. در این حالت برای فرد

علائم بیماری ظاهر نمی شود، زیرا دوره نهفتگی بیماری را سپری می کند. بعلاوه، فرد در این دوره نمی تواند بیماری را منتقل کند. پس از پایان دوره نهفتگی، فرد به بیماری مبتلاء شده و می تواند به فرد حساس به بیماری که در همسایگی اش است، آلودگی را منتقل کند و باعث شیوع آلودگی در داخل محیط شود. فرد بیمار ممکن است با استفاده از داروهای مربوط به بیماری پس از سپری کردن دوره بیماری به حالت مصون از بیماری در بیاید. در شکل ۳، ارتباط بین دوره نهفتگی و دوره بیماری با توجه به مدل SEIR نشان داده شده است.



شکل ۲- مراحل ابتلاء به بیماری در مدل همه گیر SEIR



شکل ۳- ارتباط بین دوره نهفتگی و دوره بیماری در مدل همه گیر SEIR

با توجه به مدت زمان کوتاه برای رسیدن به بیشینه همه گیری آنفلوآنزای فصلی (معمولاً ۲ الی ۳ هفته) و همچنین شیوع لحظه به لحظه این بیماری بین افراد جامعه، هر گام زمانی برای مدل سازی، ۱ ساعت در نظر گرفته شد [۲۷]. علاوه بر این، افراد با سن ۰ تا ۶، ۶ تا ۶۴ و ۶۴ سال به بالا به ترتیب کودک، بالغ و سالمند در نظر گرفته شدند.

به منظور طراحی سناریوهای متفاوت، در ورودی این مدل چندین مؤلفه تعریف گشت که برای بررسی تأثیر هریک از این مؤلفه ها در روند شیوع، مؤلفه های دیگر ثابت در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که اعداد حاصل از سناریوهای زیر، صرفاً برای بررسی تأثیر هر مؤلفه بر شیوع بیماری می باشند. بر اساس مطالعات انجام شده، مؤلفه های شیوع بیماری آنفلوآنزا در جدول (۱) نشان داده شده است.

جدول ۱- مؤلفه های شیوع بیماری آنفلوآنزا

مؤلفه	توضیح	مقدار	منبع
T_{Latent}	دوره نهفتگی بیماری	۲ روز	[۲۸]
$T_{Infectious}$	متوسط دوره بیماری	کودکان ۷ روز، افراد بالغ ۴ روز و سالمندان ۴ روز	[۲۹، ۲۸]
f	نرخ آلودگی	کودکان ۰،۱، افراد بالغ ۰،۰۸ و سالمندان ۰،۰۹	[۳۱، ۳۰]

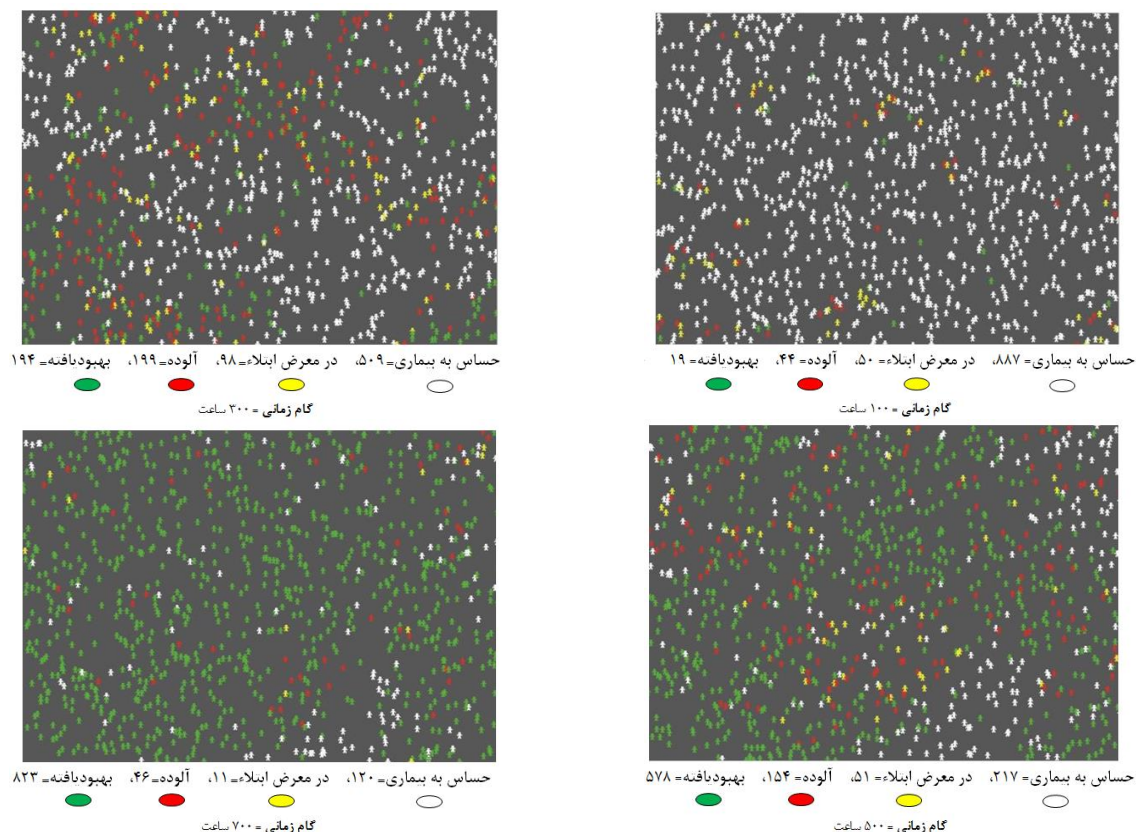
۷- نتایج

انتقال پویای بیماری آنفلوآنزای فصلی در سطح فردی برای مدل همه گیر و بهبود یافته SEIR در نرم افزار NetLogo 5.2.1 [۳۲] شبیه سازی شد. دلایل بسیاری برای پیاده سازی مدل پیشنهادی این پژوهش در محیط NetLogo وجود دارد که از جمله آن ها می توان به موارد زیر اشاره داشت.

یادگیری سریع این نرم افزار نسبت به محیط های عامل-مبنای دیگر، وجود شبه کدهای فراوان و همچنین کتابخانه ای گسترده از مدل های آماده در آن، گستردگی استفاده از این محیط در سرتاسر جهان به علت رایگان بودن دسترسی به آن، شناخته شده بودن، قابلیت درک و گسترش دیگر مدل-سازان، رابط گرافیکی مناسب، قابلیت توسعه بالا و در نهایت، نظر به اینکه مدل سازی پدیده همه گیری یک بیماری، نیاز به محیطی دارد که بتوان گسترش مکانی و زمانی بیماری را به

وضوح در آن مشاهده و تحلیل کرد، می توانند از دلایل استفاده از محیط NetLogo در این مطالعه باشند.

شکل ۴، شیوع آلودگی را در بین افراد با وضعیت سلامتی متفاوت در زمان های متوالی نشان می دهد. برای نمایش این شیوع، خروجی ها در زمان های متفاوت (ساعت های ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰ و ۷۰۰) برای جمعیت ۱۰۰۰ نفر بدست آمدند. با شروع مدل سازی، همه گیری نیز شروع می شود؛ تقریباً در ۳۰۰ امین ساعت، همه گیری در بالاترین سطح خود قرار می گیرد. بعد از آن همه گیری کاهش و سپس تعداد افراد آلوده به سمت صفر میل می کند. نتایج بدست آمده از این قسمت، با نتایج مطالعه Liebner و Bian [۳۳] و همچنین کار رجبی و همکاران [۳۴] همخوانی دارد. این نتایج نشان می دهد که منحنی همه گیری بدست آمده با منحنی های همه گیری مرسوم برای شبیه سازی بیماری های همه گیر مطابقت دارد.



شکل ۴- نتایج حاصل از شبیه سازی شیوع بیماری آنفلوآنزای فصلی برای افراد با وضعیت سلامتی متفاوت در زمان های متوالی در جمعیت ۱۰۰۰ نفر

متفاوت بررسی شدند. همان طور که در بخش ۶-۱ بیان شد، در این مرحله سایر مؤلفه ها در روند مدل سازی ثابت در نظر گرفته شدند. نتایج حاصل از ۱۰۰ بار شبیه سازی برای اندازه های متفاوت جمعیتی در شکل ۵ نمایش داده شده

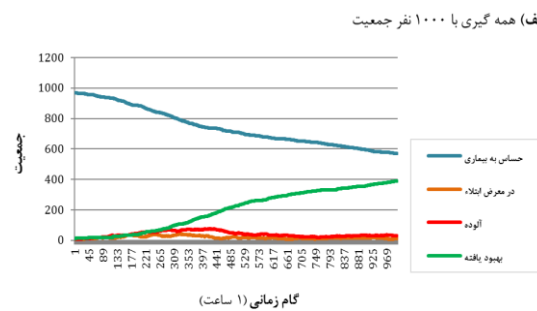
۷-۱- تأثیر اندازه جمعیت بر همه گیری

برای پی بردن به تأثیر اندازه جمعیت بر روی انتقال پویای بیماری آنفلوآنزای فصلی، جمعیت هایی با اندازه های

افزایش جمعیت باعث شیوع سریع تر بیماری نیز می گردد. لذا این مفهوم که با افزایش اندازه جمعیت، بیشینه منحنی همه گیری نسبت به جمعیت های کوچکتر بزرگ تر شده و همچنین سریع تر اتفاق می افتد، حائز اهمیت می باشد. علاوه بر این، این نتایج با مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر اندازه جمعیت بر شیوع بیماری هم خوانی دارد [۳۳،۳۴،۳۵].



است. همان طور که انتظار می رفت با افزایش جمعیت، تعداد افراد مبتلا به بیماری به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد. بدین صورت که با جمعیت ۱۰۰۰ نفر، فقط ۸ درصد از کل جمعیت در بیشینه همه گیری آلوده می شوند، به همین صورت برای جمعیت های ۳۰۰۰ و ۵۰۰۰ نفر این عدد به ترتیب به ۳۸ و ۵۶ درصد افزایش پیدا می کند. علاوه بر این،

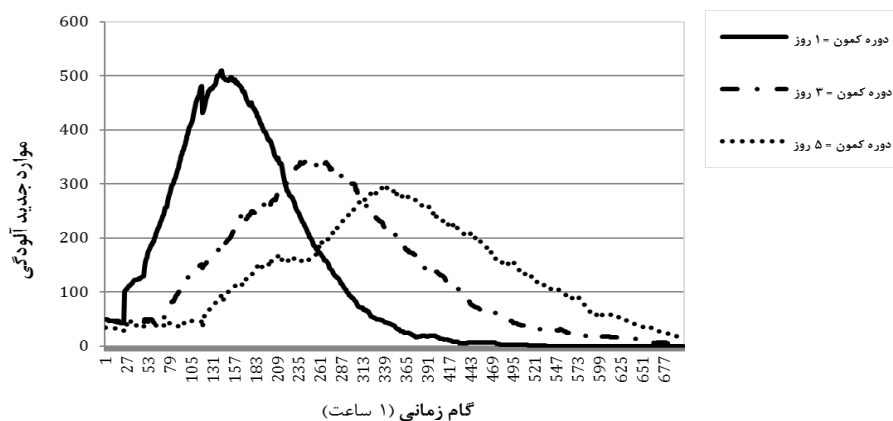


شکل ۵- همه گیری برای اندازه های جمعیتی متفاوت: الف) ۱۰۰۰ نفر، ب) ۳۰۰۰ نفر و ج) ۵۰۰۰ نفر

بیماری می شود. علت این مسأله آن است که کاهش دوره نهفتگی، سرعت ابتلاء به بیماری را بالاتر می برد و باعث می شود تا افراد غیر آلوده، سریع تر در معرض آلودگی قرار گیرند که منجر به افزایش تعداد کل موارد بیماری می شود. این نتایج باعث افزایش اعتمادپذیری به مدل می شود، زیرا مطالعه گذشته [۳۳] در زمینه تأثیر دوره نهفتگی بیماری بر شیوع آن را نیز تأیید می کند.

۷-۲- تأثیر دوره نهفتگی بیماری بر همه گیری

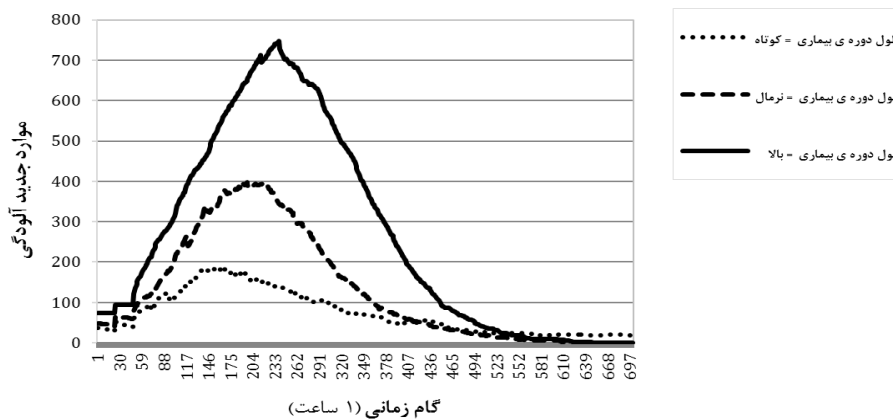
میزان دوره نهفتگی بیماری، عاملی اساسی در گسترش همه گیری می باشد [۳۶،۳۷،۳۸،۳۹،۴۰]. به منظور بررسی این تأثیر، برای دوره نهفتگی بیماری مقادیر ۱، ۳ و ۵ روز در نظر گرفته شد. همان طور که از شکل ۶ بر می آید، کاهش در دوره نهفتگی منجر به وقوع سریع تر بیشینه همه گیری و همچنین افزایش تعداد افراد آلوده به



شکل ۶- نمایش تأثیر میزان دوره نهفتگی بیماری بر همه گیری

۷-۳- تأثیر طول دوره بیماری بر همه گیری

مانند دوره نهفتگی بیماری، طول دوره بیماری نیز یکی از مؤلفه های مهم در روند همه گیری می باشد [۳۶،۳۷،۳۸،۳۹،۴۰]. طبق شکل ۷، افزایش دوره بیماری باعث وقوع دیرتر بیشینه همه گیری می شود، با این تفاوت که تعداد موارد بیماری به طور قابل ملاحظه ای افزایش پیدا



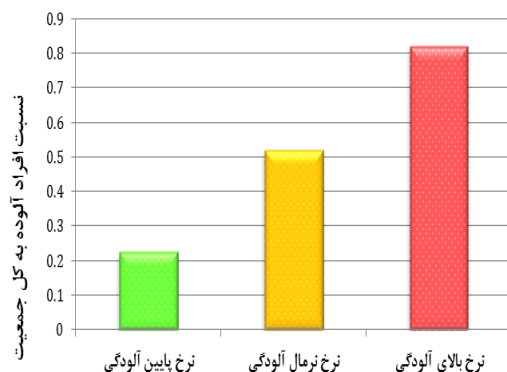
شکل ۷- نمایش تأثیر طول دوره بیماری بر همه گیری

۷-۴- تأثیر نرخ آلودگی بر همه گیری

نرخ آلودگی به صورت احتمال در معرض ابتلاء قرار گرفتن فرد حساس به بیماری تعریف می شود. این پارامتر یکی از رایج ترین مؤلفه های استفاده شده در مدل های جمعیت مینا می باشد [۴۱،۴۲،۴۳]. همان طور که در جدول (۱) آورده شده است، این نرخ برای افراد با سنین مختلف، متمایز می باشد. به عنوان مثال: اگر فردی خردسال بوده و حساس به بیماری نیز باشد، در صورت قرار گرفتن در مجاورت با فرد آلوده، به احتمال ۱۰ درصد در معرض ابتلاء به بیماری قرار می گیرد. برای آنالیز حساسیت نرخ آلودگی (f)، این مؤلفه با ثابت در نظر گرفتن سایر پارامترها تغییر داده شد و خروجی های مربوط به تعداد افراد آلوده به بیماری تحلیل گردید.

در شکل ۸، میانگین افراد آلوده نسبت به کل جمعیت برای ۱۰۰ بار شبیه سازی برای جمعیتی معادل ۱۰۰۰ نفر نشان داده شده است. در این شکل، برای نرخ های پایین، نرمال و بالا به ترتیب اعداد ۵، ۹ و ۲۷ درصد در نظر گرفته شد که این اعداد نیز بر اساس میانگین نرخ انتقال آلودگی در بین افراد با سنین متفاوت تعریف شدند. همان طور که در این شکل پیداست، با افزایش نرخ انتقال تعداد افراد آلوده در محیط نیز افزایش می یابد.

می کند. بر این اساس برای مقادیر کوتاه، نرمال و بالای دوره بیماری به ترتیب اعداد ۲، ۵ و ۱۰ روز در نظر گرفته شد؛ این اعداد بر اساس میانگین دوره بیماری در بین افراد با سنین متفاوت تعریف می شوند. همانند دوره نهفتگی، نتایج تأثیر طول دوره بیماری بر همه گیری، تصدیق بر نتایج مطالعه گذشته [۳۳] در این زمینه می باشد.



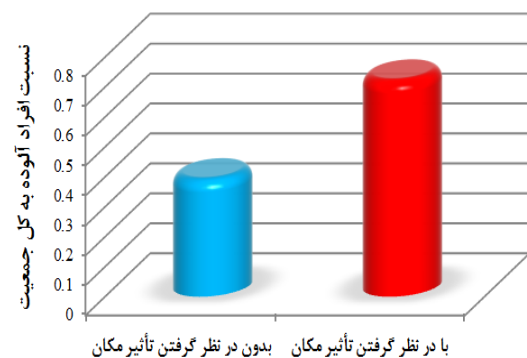
شکل ۸- میانگین نسبت افراد آلوده به کل جمعیت برای جمعیتی معادل ۱۰۰۰ نفر با استفاده از نرخ های انتقال متفاوت (f)

۷-۵- تأثیر واحدهای مکانی بر همه گیری

برای بررسی این تأثیر، عامل های جدیدی به عنوان عامل های سلولی (واحدهای مکانی) در مدل در نظر گرفته شد. این عامل ها مربوط به مکان فرارگیری هر عامل انسانی در محیط شبیه سازی است که بر خلاف عامل های انسانی، حرکت نمی کنند ولی باعث آلودگی انسان ها می شوند. تأثیرگذاری این عامل ها به این صورت است که وقتی یک عامل انسانی آلوده بر روی عامل سلولی مربوط به خود قرار می گیرد، باعث آلودگی این عامل سلولی و در نتیجه تغییر محیط می شود. با افزایش فراوانی عامل های

انسان های آلوده ی قرار گرفته در هر سلول، میزان آلودگی سلول نیز افزایش می یابد. علاوه بر این، هنگامی که یک عامل انسانی حساس به بیماری بر روی عامل سلولی آلوده قرار بگیرد، بسته به میزان آلودگی آن سلول، عامل انسانی در معرض ابتلاء به بیماری قرار می گیرد.

در شکل ۹، درصد افراد آلوده نسبت به کل جمعیت، با و بدون در نظر گرفتن تأثیر واحدهای مکانی برای جمعیتی معادل ۱۰۰۰ نفر، در مدل نشان داده شده است. نتایج این شکل نشان می دهد که در نظر گرفتن تأثیر مکان های آلوده در گسترش بیماری، منجر به افزایش قابل توجه آلودگی افراد در محیط می شود. با توجه مطالب بیان شده در این قسمت، می توان نتیجه گرفت که در نظر گرفتن پویایی تعاملات بین عامل ها و محیط، می تواند منجر به درکی روشن تر از گسترش بیماری در محیط شود.



شکل ۹- درصد افراد آلوده نسبت به کل جمعیت برای جمعیتی معادل ۱۰۰۰ نفر، با و بدون در نظر گرفتن تأثیر مکان در گسترش بیماری

۸- نتیجه گیری و بحث

شبیه سازی عامل مبنا برای مدل سازی سیستم هایی که شامل عامل های مستقل و تعامل پذیر است، به صورت گسترده به کار گرفته شده است. به ویژه مدل های عامل مبنای بیماری های عفونی و همه گیر، مورد توجه محققین بسیاری بوده است. از این مدل ها می توان برای درک بهتر پویایی انتقال بیماری و تعاملات بین افراد جامعه استفاده نمود.

با توجه به اینکه در مطالعات پیشین، عوامل تأثیر گذار بر شیوع بیماری های همه گیر به طور جامع بررسی نشده بودند؛ در این پژوهش، شبیه سازی عامل مبنای مکانی بیماری با استفاده از مدل همه گیر و بهبود یافته SEIR در نرم افزار NetLogo انجام شد. به طور خاص بیماری آنفلوآنزای فصلی مورد مطالعه قرار گرفت و پارامترهای

ورودی مدل با توجه به این بیماری تعیین شد. به منظور بررسی تأثیر واحدهای مکانی و مؤلفه های مربوط به بیماری آنفلوآنزای فصلی بر شیوع این بیماری، ۵ سناریو در مدل طراحی شد که نشان داد مؤلفه های اندازه جمعیت، طول دوره نهفتگی و دوره بیماری، میزان نرخ آلودگی و در نظر گرفتن اثر واحدهای مکانی، تأثیر مستقیمی بر شیوع همه گیری دارد. به عنوان نمونه، نتایج حاصل از بررسی سناریوی تأثیر واحدهای مکانی بر شیوع بیماری، نشان داد که در نظر گرفتن تأثیر مکان های آلوده در گسترش بیماری، منجر به افزایش قابل توجه آلودگی افراد در محیط می شود. در نتیجه در نظر گرفتن پویایی تعاملات بین عامل ها و محیط، یکی از مهم ترین عوامل تسهیل کننده برای کشف گسترش بیماری در مدل می باشد.

خروجی مربوط به منحنی همه گیری در این مدل، از منحنی های همه گیری مرسوم پیروی می کند. بعلاوه، نتایج بدست آمده از این سناریوها نیز با مطالعات انجام شده در زمینه عوامل مؤثر بر شیوع بیماری های همه گیر مطابقت دارد [۳۳، ۳۴، ۳۵]. لذا این مسائل، باعث افزایش اعتماد پذیری به مدل می شود. نمایش صریح مکان هر عامل با نرخ آلودگی مشخص و همچنین جابه جایی آن ها در محیط شبیه سازی، یکی از جنبه های مدل سازی ناهمگونی مکانی گسترش این بیماری را فراهم آورد. مدل پیشنهادی توانایی آن را دارد که در سرتاسر گام های زمانی، مراحل مختلف همه گیری را نمایش دهد و همچنین با انجام سناریوهای متفاوت، می توان میزان تأثیر هریک از مؤلفه های بیان شده را در گسترش بیماری سنجید. لذا با در نظر گرفتن هریک از این مؤلفه ها، مدل های عامل مبنا در شبیه سازی ناهمگونی گسترش بیماری ها دارای انعطاف پذیری قابل توجه ای می باشند، در نتیجه این توانایی باعث می شود تا ناهمگونی الگوهای زمانی و مکانی گسترش بیماری را تحت سناریوهای متفاوت بررسی نمود و در جهت پیشگیری از آلودگی و آموزش افراد جامعه گام برداشت. علاوه بر این، می توان با اندکی تغییر در مؤلفه های این مدل، چارچوب ارائه شده در این پژوهش را برای سایر بیماری های همه گیر پیاده سازی کرد.

در پژوهش های آینده نیز می توان نرخ های ارتباطی متفاوتی را برای تعاملات بین افراد در زمان های متفاوت در نظر گرفت به طوری که مثلاً افراد در محیط کاری، محل زندگی و مکان های حمل و نقل شان بین این دو محیط،

نزدیک‌تر شدن مدل به واقعیت، میزان دقت و اعتمادپذیری مدل را بالاتر برده و در نتیجه راهبردهای کنترلی را برای مقابله با بیماری مورد ارزیابی قرار داد.

تعاملات متفاوتی را با یکدیگر داشته باشند. همچنین می‌توان با استفاده از داده‌های مربوط به بروز بیماری و پارامترهای جغرافیایی مربوط به یک منطقه خاص و تأثیرگذاری هریک از این ورودی‌ها روی مدل، علاوه بر

مراجع

- [1] Dadlani, A., Kumar, M. S., Murugan, S. and Kim, K. (2014). "System Dynamics of a Refined Epidemic Model for Infection Propagation Over Complex Networks." IEEE Systems Journal. Vol. 10, No. 4, pp. 1316-1325.
- [2] Mao, L. (2014). "Modeling triple-diffusions of infectious diseases, information, and preventive behaviors through a metropolitan social network-An agent-based simulation." Applied Geography. Vol. 50, pp. 31-39.
- [3] Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M. and Vespignani, A. (2006). "The modeling of global epidemics: stochastic dynamics and predictability." Bulletin of Mathematical Biology. Vol. 68, pp. 1893-1921.
- [4] Chowell, G., Hyman, J. M., Eubank, S. and Castillo-Chavez, C. (2003). "Scaling laws for the movement of people between locations in a large city." Physical Review E. Vol. 68, pp. 661021-661027.
- [5] Zenobia, B., Weber, C. and Daim, T. (2009). "Artificial markets: a review and assessment of a new venue for innovation research." Technovation. Vol. 29, pp. 338-350.
- [6] Rand, W. and Rust, R. T. (2009). "Agent-based modeling in marketing: guidelines for rigor." Journal of Artificial Societies and Social Simulation. Vol. 28, pp. 181-193.
- [7] Pastor-Satorras, R. and Vespignani, A. (2002). "Immunization of complex networks." Physical Review E. Vol. 65, pp. 36104-36112.
- [8] Yang, R., Wang, B. H., Ren, J., Bai, W. J., Shi, Z. W., Wang, W. X. and Zhou, T. (2007). "Epidemic spreading on heterogeneous networks with identical infectivity." Physics Letters A. Vol. 364, pp. 189-193.
- [9] Bian, L., Huang, Y., Mao, L., Lim, E., Lee, G., Yang, Y., Cohen, M. and Wilson, D. (2012). "Modeling individual vulnerability to communicable diseases: a framework and design." Annals of the Association of American Geographers. Vol. 102, pp. 1016-1025.
- [10] Eubank, S., Guclu, H., Kumar, V. A., Marathe, M. V., Srinivasan, A., Toroczkai, Z. and Wang, N. (2004). "Modeling disease outbreaks in realistic urban social networks." Nature. Vol. 429, pp. 180-184.
- [11] Mao, L. and Bian, L. (2011). "Agent-based simulation for a dual-diffusion process of influenza and human preventive behavior." International Journal of Geographical Information Science. Vol. 25, pp. 1371-1388.
- [12] Kiss, I. Z., Cassell, J., Recker, M. and Simon, P. L. (2010). "The impact of information transmission on epidemic outbreaks." Mathematical Biosciences. Vol. 225, pp. 1-10.
- [13] Liu, Q. X., Jin, Z. and Liu, M. X. (2006). "Spatial organization and evolution period of the epidemic model using cellular automata." Physical Review E. Vol. 74, pp. 31110-31115.
- [14] Ching, S. and Milne, G. (2003). "Epidemic Modeling Using Cellular Automata." presented at The First Australian Conference on Artificial Life, Canberra, Australia, 2003.
- [15] Bonabeau, E. (2002). "Agent-based modeling: methods and techniques for simulating human systems." Proceedings of National Academy of Sciences. Vol. 99, pp. 7280-7287.
- [16] Burke, D. S., Epstein, J. M., Cummings, D. A., Parker, J. I., Cline, K. C., Singa, R. M. and Chakravarty, S. (2006). "Individual-based computational modeling of smallpox epidemic control strategies." Academic Emergency Medicine. Vol. 13, pp. 1142-1149.
- [17] Holland, J. H. and Miller, J. H. (1991). "Artificial adaptive agents in economic theory." American Economic Review. Vol. 81, pp. 365-370.
- [18] Rixen, M. and Weigand, J. (2014). "Agent-based simulation of policy induced diffusion of smart meters." Technological Forecasting and Social Change. Vol. 85, pp. 153-167.
- [19] Perez, L. and Dragicevic, S. (2009). "An agent-based approach for modeling dynamics of contagious disease spread." International Journal of Health Geographics. Vol. 8, No. 50, pp. 1-17.
- [20] Mei, S., Sloot, P. M., Quax, R., Zhu, Y. and Wang, W. (2010). "Complex agent networks explaining the HIV epidemic among homosexual men in Amsterdam." Mathematics and Computers in Simulation. Vol. 80, pp. 1018-1030.

- [21] Rakowski, F., Gruziel, M., Bieniasz-Krzywiec, L. and Radomski, J. P. (2010). "Influenza epidemic spread simulation for Poland - a large scale, individual based model study." *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. Vol. 389, pp. 3149-3165.
- [22] Xia, C. Y., Wang, Z., Sanz, J., Meloni, S. and Moreno, Y. (2013). "Effects of delayed recovery and nonuniform transmission on the spreading of diseases in complex networks." *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. Vol. 392, pp. 1577-1585.
- [23] Esteghamati, A. R. (2008). "Guidelines for Surveillance & control Of Influenza (Seasonal Influenza, Avian Influenza, Pandemic Influenza)." Ministry of Health and Medical Education, Department of Health, Center for Disease Control, Administration of vaccine-preventable diseases and quarantine, Flu and quarantine unit, Iran, (in Persian).
- [24] Russell, S. J., Norvig, P., Canny, J. F., Malik, J. M. and Edwards, D. D. (2003). "Artificial intelligence: a modern approach." Prentice hall. Upper Saddle River, New Jersey, USA.
- [25] Bian, L. (2004). "A conceptual framework for an individual-based spatially explicit epidemiological model." *Environment and Planning B: Planning and Design*. Vol. 31, pp. 381-395.
- [26] Weisstein, E. W. (2005). "Moore neighborhood." Available from: <http://mathworld.wolfram.com/MooreNeighborhood.html>.
- [27] National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Factsheet. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/factsheets/flu.htm>.
- [28] Heymann, D. L. Control of communicable diseases manual. Washington, DC: American Public Health Association, 2008.
- [29] CDC. (2008). Preventing Seasonal Flu, Center for Disease Control and Prevention, Available from: <http://www.cdc.gov/flu/protect/preventing.htm>.
- [30] Mills, C. E., Robins, J. M. and Lipsitch, M. (2004). "Transmissibility of 1918 pandemic influenza." *Nature*. Vol. 432, pp. 904-906.
- [31] Chowell, G., Miller, M. A. and Viboud, C. (2007). "Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control." *Epidemiology and Infection*. Vol. 136, pp. 852-864.
- [32] Wilensky, U. (1999). NetLogo: Center for connected learning and computer-based modeling, Available from: <https://ccl.northwestern.edu/>.
- [33] Bian, L. and Liebner, D. (2007). "A network model for dispersion of communicable diseases." *Transactions in GIS*. Vol. 11, No. 2, pp. 155-173.
- [34] Rajabi, M., Pilesjo, P., Shirzadi, M. R. and Fadaei, R. (2016). "A spatially explicit agent-based modeling approach for the spread of Cutaneous Leishmaniasis disease in central Iran, Isfahan." *Environmental Modelling & Software*. Vol. 82, pp. 330-346.
- [35] Cliff, A. D. and Haggett, P. (1989). "Spatial aspects of epidemic control." *Progress in Human Geography*. Vol. 13, No. 3, pp. 315-347.
- [36] Rhodes, C. J. and Anderson, R. M. (1997). "Epidemic thresholds and vaccination in a lattice model of disease spread." *Theoretical Population Biology*. Vol. 52, pp. 101-118.
- [37] Dye, C. and Gay, N. (2003). "Modeling the SARS epidemic." *Science*. Vol. 300, pp. 1884-1885.
- [38] Galvani, A. P. (2004). "Emerging infections: what have we learned from SARS?." *Emerging infectious diseases*. Vol. 10, pp. 1351-1352.
- [39] McKenzie, F. E. (2004). "Smallpox models as policy tools." *Emerging infectious diseases*. Vol. 10, pp. 2044-2047.
- [40] Walden, J. and Kaplan, E. H. (2004). "Estimating time and size of bioterror attack." *Emerging infectious diseases*. Vol. 10, pp. 1202-1205.
- [41] Anderson, R. M., May, R. M. and Anderson, B. (1992). "Infectious diseases of humans: dynamics and control." Oxford university press. Oxford, United Kingdom.
- [42] Ferguson, N. M., May, R. M. and Anderson, R. M. (1997). "Measles: Persistence and synchronicity in disease dynamics." in *Spatial Ecology*, Tilman, D. and Kareiva, P. (Eds.), Princeton University Press. Princeton, NJ, USA.
- [43] Keeling, M. J. (1999). "The effects of local spatial structure on epidemiological invasions." *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. Vol. 266, pp. 859-867.