

Epidemiologia Matemática Usando Autómatas Celulares Sobre Grafos

Mauro Walter Merlo Rodriguez
 Universidad Mayor de San Andrés
 Carrera de Informática
 Teoría de la Información y la Codificación
mauro.merlo@zurich.com

RESUMEN

En este trabajo se introducen un nuevo modelo epidemiológico del tipo SEIR basado en la utilización de autómatas celulares sobre grafos. Cada uno de los vértices del grafo asociado al autómata celular presenta una población de individuos y el estado de los mismos en cada instante de tiempo viene definido por la proporción de individuos susceptibles, expuestos, infectados y recuperados.

Palabras clave

Epidemiologia Matemática, autómatas celulares sobre grafos, modelo SEIR.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los temas relacionados con la salud pública tienen un gran impacto y repercusión en la opinión pública y más, si de lo que se trata es de la propagación de una enfermedad infecciosa entre una amplia población (epidemia). Los efectos de carácter sanitario, económico y social de las epidemias pueden llegar a ser considerables. Es por ello por lo que es de vital importancia tratar de entender y simular la dinámica y la evolución de las mismas. Así, y fundamentalmente a partir del siglo XX, diferentes ramas de la Ciencia (Medicina, Biología, Física, Matemática, Informática, etc.) han unido sus esfuerzos para tratar de desarrollar modelos eficientes que permitieran con un grado suficiente de realismo la propagación de cualquier tipo de epidemia. El fin último de estos modelos es el de proporcionar herramientas computacionales al gestor para que pueda adoptar las políticas sanitarias (establecimiento de mecanismos eficientes y protocolos sanitarios de seguimiento y control) necesarias en caso de que se produzca una epidemia.

Es, por lo tanto, fundamental diseñar modelos matemáticos y computacionales que permitan estudiar y simular la propagación de epidemias. De ello se encarga la epidemiologia Matemática, la cual posee una larga historia. D. Bernoulli en 1760 estudio la propagación de la viruela por la ciudad de Londres mediante un sencillo modelo matemático ([2]); en 1906 (véase [6]) Hamer estudio las sucesivas epidemias de sarampión estableciendo en sus trabajos el llamado principio de Acción de Masas, según el cual el ritmo de la propagación de la epidemia es proporcional al producto de los individuos susceptibles por los infectados; aun que fue Ross en 1911 propuso un primer modelo basado en ecuaciones diferenciales para simular la propagación de la malaria (véase [10]) podemos afirmar sin temor a equivocarnos que la Epidemiologia Matemática moderna nace a partir del modelo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias propuesto por

Kemarck y McKendrick (véase [9]) en 1927. Este trabajo ha sido referencia fundamental para multitud de modelos que han ido apareciendo posteriormente (véase [3]). Concretamente en él se propone el primer modelo compartimental, esto es, en el la población se divide en tres grandes grupos: susceptibles, (aquellos individuos que pueden contraer la enfermedad), infectados (aquellos individuos que poseen la enfermedad y son capaces de transmitirla) y recuperados (aquellos individuos que se han recuperado de la enfermedad). Es más, establece otros resultados fundamentales en la epidemiologia Matemática como es el denominado Teorema Umbral en el que se establece que la propagación de la epidemia se produce cuando el numero de susceptibles supera una cantidad umbral.

En los trabajos (basados en los modelos compartimentales) que han ido apareciendo posteriormente en la literatura, se han ido introduciendo otros tipos de población atendiendo a las distintas características a las epidemias que se tratan de simular. Así nos podemos encontrar con los individuos expuestos (aquellos individuos que se han infectado por la enfermedad pero que aun no son capaces de transmitirla a los susceptibles, es decir están infectados pero no son infecciosos), con los individuos en cuarentena (aquellos que se han infectado y se han puesto en cuarentena de tal manera que no pueden contagiar la enfermedad a los susceptibles), etc.

Teniendo en cuenta la dinámica de los diferentes tipos de individuos, los modelos compartimentales se suelen dividir en tres grandes tipos: Modelo SIS, Modelo SIR y el Modelo SEIR. En los modelos SIS los individuos susceptibles una vez que se han infectado retornan al estado susceptible después de un determinado periodo de tiempo (esto es haber sufrido la enfermedad no le confiere al individuo inmunidad; este es el caso de la tuberculosis, la meningitis, la gonorrea, etc.). En los Modelos de SIR, los individuos infectados una vez que dejan de estarlo se vuelven inmunes a la enfermedad y pasan al estado recuperado (rubeola, sarampión, etc.). En algunas existe un periodo de tiempo – periodo de latencia – durante el cual el individuo infectado no tiene la capacidad de transmitir la enfermedad; durante este periodo de tiempo se dice que el individuo está expuesto y a estos modelos se los denomina SEIR.

Las siguientes hipótesis son comunes a todos estos modelos; (1) la enfermedad se transmite por contacto directo entre un individuo infectado y uno susceptible; (2) la enfermedad se transmite inmediatamente después de producirse el contacto directo; (3) todos los individuos susceptibles tienen la misma probabilidad de ser infectados. Desafortunadamente la mayor parte de estos modelos basados en ecuaciones diferenciales presentan una serie de inconvenientes: no tienen en cuenta los factores de carácter especial como la densidad poblacional, no tiene en cuenta el carácter local del proceso de propagación, etc.

Otros modelos epidemiológicos de carácter matemático se encuentran basados en un tipo particular de sistema dinámico discreto denominado autómatas celulares. Estos solventan algunos de los problemas planteados por los modelos basados en ecuaciones diferenciales y dada su naturaleza discreta son especialmente adecuados para su implementación computacional. Los autómatas celulares (AC para abreviar) son sistemas dinámicos discretos – el tiempo y el espacio son variables discretas. que son capaces de simular de manera eficiente fenómenos complejos de naturaleza física, biológica o medioambiental ([13]). Grosso modo, un autómata celular bidimensional es un sistema dinámico discreto formado por un conjunto finito de unidades de memoria denominada células que teselan un espacio bidimensional finito, con lo que puede adoptar tres formas: cuadrado, triángulo o hexágono. Cada una de esas células y en cada instante (discreto) de tiempo se encuentra en un estado de entre los elementos de un conjunto finito, los cuales van cambiando de manera sincronizada con cada paso de tiempo y de acuerdo a una determinada regla de transición local. De esta forma el estado de cada célula en el instante de tiempo $t + 1$ depende de los estados de las células vecinas a la misma (aquellas que se encuentran mas cercanas a su alrededor teniendo en cuenta la disposición espacial adoptada: rectangular, triangular, hexagonal) en el instante de tiempo anterior t . como el espacio celular es finito, es necesario establecer una serie de condiciones de contorno.

Como se ha comentado anteriormente, la topología usual de los espacios celulares de los AC se restringe a estructuras homogéneas. En consecuencia muchas veces (de acuerdo a los fenómenos que se tratan de simular) hemos de considerar otros paradigmas en los que las topologías asignadas a los AC sean mucho mas flexibles y eficientes. Así nace el concepto de autómata celular sobre un grafo. En él la topología viene determinada por el grafo, es decir: los nodos mismo son las células y la vecindad de cada una de ellas es el conjunto de nodos adyacentes al asociado.

Existen multitud de trabajos basados en autómatas celulares en los que se proponen modelos epidemiológicos (véase, por ejemplo, [1,4,5,12]). En la mayor parte de ellos se supone que cada célula representa a un individuo de la población el cual puede estar en un número finito de estados (cada uno de los cuales representa uno de las clases de individuos en los que se divide la población: dos en los modelos SIS, tres en los modelos SIR, cuatro en los SEIR, etc.) lo cual evita el problema de la falta de interacción local exhibido por los modelos basados en ecuaciones diferenciales pero al mismo tiempo no ofrecen una visión global de la propagación de la enfermedad. Además hay que indicar que las topologías utilizadas en dichos modelos son las tradicionales y, fundamentalmente la rectangular. Hay que destacar que se han propuesto modelos en los que las células no representan individuos sino población, siendo el estado de las mismas un vector discreto que indica las diferentes proporciones de individuos de cada uno de los estados (véase, [7,8, 11]), aunque como en los casos anteriores las topologías utilizadas son homogéneas.

En este trabajo pretendemos proponer un nuevo modelo SEIR explorando para ello una nueva vía de actuación que intente soslayar los inconvenientes que poseen las dos aproximaciones (ecuaciones diferenciales y autómatas celulares con topologías homogéneas) presentadas anteriormente. Obviamente no es posible conseguir un modelo que evite de manera optima dichos inconvenientes y en este sentido uno de nuestros objetivos es conseguir minimizarlos lo máximo posible. Así, propondremos

la utilización de los denominados autómatas celulares sobre grafos en los que cada nodo representara una ciudad, población, núcleo urbano, etc. El estado de cada célula / nodo será un vector discreto representando los distintos porcentajes de individuos de cada clase existentes en dicho vértice, y la vecindad de cada célula estará formada por aquellos nodos adyacentes. En este sentido existirá una arista entre dos nodos (serán adyacentes) cuando exista una vía de comunicación entre ellos que permita el flujo de población. Al introducir este nuevo paradigma, estamos reflejando en el modelo la realidad existente en la actualidad, es decir las vecindades no se establecen prioritariamente en función de la disposición geográfica sino por las conexiones de medios de transporte existentes (el ejemplo paradigmático lo establece la propagación del SARS en la que jugó un papel fundamental las conexiones por avión entre las diferentes ciudades).

El reto del trabajo se organiza como sigue: en la sección dos se introduce la teoría de los autómatas celulares sobre grafos, el modelo SEIR se detalla en la sección 3 y en la sección 4 se realiza el análisis del mismo.

2. Autómatas celulares sobre grafos

Un grafo G es una pareja (V, E) donde $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$ es un conjunto finito y ordenado de elementos llamados nodos (o vértices), y E es una colección de parejas de elementos de V llamadas aristas. Se dice que dos nodos del grafo, $v_i, v_j \in V$, son adyacentes (o vecinos) si existe una arista en E de la forma (v_i, v_j) . se dice que el grafo es no dirigido cuando E está formado por parejas no ordenadas, es decir $(v_i, v_j) = (v_j, v_i)$. Un grafo se dice que es simple si entre dos nodos no existe más de una arista y no posee lazos.

La vecindad de un nodo $v \in V, N_v$, es el conjunto de todos los nodos de G que son adyacentes a v , es decir

$N_v = \{u \in V \text{ tal que } (u, v) \in E\}$. El grado del nodo

v, d_v , es el número de sus vértices adyacentes.

Se llama autómata celular sobre un grafo simple no dirigido $G=(V,E)$ a una cuatrupla 4 – uple $A=(V, S, N, f)$ tal que: el conjunto V define el espacio celular del autómata celular de tal forma que cada nodo presenta una de las células del autómata. S es el conjunto de estados finitos que puede adoptar cada uno de los nodos en cada instante (discreto) de tiempo; el estado del nodo v en el instante t se denota por $s_v^t \in S$. N es la función

vecindad que asigna a cada nodo aquellos que son adyacentes a él, es decir:

$$N: V \rightarrow 2^V, v \rightarrow N(v) = N_v = \{v_1, v_2, \dots, v_{d_v}\} \quad (1)$$

Los estados de los nodos cambian de manera sincronizada de acuerdo a la llamada función de transmisión local f , de tal forma que el estado del nodo v en el instante de tiempo t depende de los estados de sus nodos vecinos y del mismo en el instante de tiempo inmediatamente anterior es decir,

$$s_v^t = f(s_{v_1}^{t-1}, s_{v_2}^{t-1}, s_{v_3}^{t-1}, \dots, s_{v_{d_v}}^{t-1}) \in S, \quad \text{donde}$$

$$N_v = \{v_1, v_2, \dots, v_{d_v}\}.$$

3. El modelo SEIR propuesto

En el modelo epidemiológico que propondremos y analizamos, supondremos que la población se encuentra distribuida en los diferentes nodos (células) del grafo asociado al autómata celular, cada uno de los cuales representa una población, núcleo urbano o rural, etc., sobre el que se va a propagar la epidemia. Los vecinos

de cada nodo serán aquellos con los que exista una vía de comunicación que permita el flujo de población (por carretera, mar o aire).

En el modelo desarrollado, realizaremos las siguientes suposiciones:

1. El número total de individuos en el espacio celular y en cada nodo, en particular, permanecerá constante a lo largo del tiempo. Es decir, no se tendrán en cuenta ni el nacimiento, ni las muertes, ni los procesos migratorios. De esta forma denotaremos por P_v al número de individuos existentes en el vértice v en cada instante de tiempo determinado, siendo

$$P = \max \{P_v, v \in V\}.$$
2. Principio de acción de masas supondremos que la vía de contagios de la enfermedad es directa, es decir, se realiza mediante el contacto físico entre el individuo infectado y el individuo susceptible.
3. Finalmente, teniendo en cuenta los dos apartados anteriores, consideraremos que los individuos se podrán desplazar (y retornar) desde el vértice al que pertenece a otro vecino en cada paso de tiempo.

Dado que se trata de un modelo SEIR, el estado del vértice v en el instante de tiempo t vendrá dado por:

$S_v^t = (S_v^t, E_v^t, I_v^t, R_v^t) \in Q \times Q \times Q \times Q = S^t$, donde S_v^t representa la fracción de individuos susceptibles, E_v^t la fracción de individuos expuestos, I_v^t la fracción de individuos infectados y R_v^t la fracción de individuos recuperados que se encuentran en el vértice v en dicho instante de tiempo. Como el conjunto de estados, S , debe ser un conjunto finito, Q también ha de ser finito. En este trabajo supondremos que $Q = \{0, 0.01, 0.02, \dots, 0.99, 1\}$, con lo que consecuentemente haremos uso de la siguiente función de discretización:

$$d: [0, 1] \rightarrow Q, x \rightarrow d(x) = \frac{\lfloor 100x \rfloor}{100} \quad (2)$$

Donde $\lfloor r \rfloor$ representa el entero más próximo a r . Además como hemos supuesto que la población permanece constante en cada nodo, entonces $(S_v^t + E_v^t + I_v^t + R_v^t) = 1$.

Los parámetros que utilizamos en el diseño de las distintas funciones de transición para cada una de las clases de individuos son los siguientes $r \in [0, 1]$ es la fracción de individuos infectados que se recuperan de la enfermedad en cada instante de tiempo; $p \in [0, 1]$ es la virulencia de la epidemia, es decir, la probabilidad de que un individuo susceptible se infecte al entrar en contacto con un individuo infectado; $\eta_v \in [0, 1]$ es la fracción de individuos susceptibles del nodo v que se mueven durante cada paso discreto de tiempo a los nodos vecinos, se verifica que: $\eta_v = \sum_{u \in N_v} \eta_{vu} \omega_{vu} \in [0, 1]$ es el factor de conexión entre los nodos u y v y representa cuantitativamente el flujo de individuos que se mueven del nodo u al nodo v y viene determinado por los medios de transporte existentes entre los dos nodos. Así: $\omega_{uv} = h_{uv} / \max \{h_{xy}, \forall (x, y) \in E\}$ donde h_{uv} es la cantidad total de individuos que se mueven de los nodos u y v en cada instante de tiempo.

La evolución de cada una de las clases de individuos es como sigue:

La proporción de individuos susceptibles del nodo v en el instante de tiempo t , S_v^t , está formada por los individuos susceptibles en el instante de tiempo anterior S_v^{t-1} , menos los individuos

susceptibles que han pasado a expuestos en dicho instante de tiempo. Estos últimos se dividen en tres grupos:

- Los individuos susceptibles que no se han movido del nodo v y que se han infectado por los individuos infectados del propio nodo: $p(1 - \eta_v)S_v^{t-1}I_v^{t-1}$
- Los individuos susceptibles que no se han movido del nodo v y que han sido infectados por individuos infectados que se han desplazados del otro nodo vecino:

$$p(1 - \eta_v)S_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} \frac{\eta_{vu}}{P} \omega_{uv} I_u^{t-1} \quad (3)$$

- Los individuos susceptibles que se han movido del nodo original y se han contagiado al entrar en contacto con los individuos infectados de los nodos de destino:

$$pS_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} (1 - \omega_{uv}) \eta_{uv} I_u^{t-1} \quad (4)$$

Consecuentemente $S_v^t = (d \circ f_1)(S_v^{t-1}, I_v^{t-1})$ tal que:

$$\begin{aligned} f_1(S_v^{t-1}, I_v^{t-1}) = & S_v^{t-1} - p(1 - \eta_v)S_v^{t-1}I_v^{t-1} \\ & - p(1 - \eta_v)S_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} \frac{\eta_{vu}}{P} \omega_{uv} I_u^{t-1} \\ & - pS_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} (1 - \omega_{uv}) \eta_{uv} I_u^{t-1} \end{aligned} \quad (5)$$

En este modelo supondremos que los individuos expuestos pasan a ser individuos infectados después de un periodo de latencia T_L . Consecuentemente distinguiremos T_L subestados dentro de los expuestos dentro de los expuestos en función del instante del periodo de latencia en el que se encuentren: $E_v^t(1), \dots, E_v^t(T_L)$. La subclase 1 de individuos expuestos en el instante de tiempo t , $E_v^t(1)$, son los individuos susceptibles que se han contagiado en el tiempo del instante anterior $E_v^t = (d \circ f_2)(S_v^{t-1}, I_v^{t-1})$ donde

$$\begin{aligned} f_2(S_v^{t-1}, I_v^{t-1}) = & S_v^{t-1} - p(1 - \eta_v)S_v^{t-1}I_v^{t-1} \\ & - p(1 - \eta_v)S_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} \frac{\eta_{vu}}{P} \omega_{uv} I_u^{t-1} \\ & - pS_v^{t-1} \sum_{u \in N_v} (1 - \omega_{uv}) \eta_{uv} I_u^{t-1} \end{aligned} \quad (6)$$

Los individuos expuestos pertenecientes a las subclases K , con $2 \leq k \leq T_L$, pasan a ser individuos de la subclase $k+1$ en el instante de tiempo posterior: $E_v^t(k) = E_v^{t-1}(k-1)$, $2 \leq k \leq T_L$ finalmente, los individuos pertenecientes a la subclase T_L pasan a ser individuos infectados en el instante de tiempo siguiente. Consecuentemente se tendrá que: $E_v^t = E_v^t(1) + \dots + E_v^t(T_L)$

Por otro lado consideremos también el denominado periodo de infección, T_I , que es el periodo en el que un individuo se mantiene en estado infectado antes de pasar a ser un individuo recuperado. Consecuentemente tendremos en cuenta T_I subestados dentro de los individuos infectados, dependiendo del instante de tiempo (dentro del periodo de infección) en el que se encuentren: $I_v^t(1), \dots, I_v^t(T_I)$ las subclase 1 de individuos infectados en el instante de tiempo t , $I_v^t(1)$ está formada por la subclase T_L de individuos expuestos en el instante anterior $I_v^t(1) = E_v^{t-1}(T_L)$ mientras que la subclase k , $2 \leq k \leq T_I$ esta formada por los individuos infectados de la subclase $k-1$ en el instante de tiempo inmediatamente anterior, esto es:

$$I_v^t(k) = I_v^{t-1}(k-1) \text{ con } 2 \leq k \leq T_I$$

Denotaremos pues $I_v^t = I_v^t(1) + \dots + I_v^t(T_I)$

Finalmente, los individuos recuperados en el instante de tiempo t es la suma de los individuos infectados recuperados en el instante

de tiempo anterior con los individuos infectados de la subclase T_1 en el instante de tiempo $t-1$, $R_v^t = R_v^{t-1} + I_v^{t-1}(T_1)$.

4. Análisis del modelo

En todo modelo epidemiológico de carácter matemático es necesarios estudiar bajo qué circunstancias se produce la epidemia, es decir cuando existe un aumento del número de la población infectada. Teniendo en cuenta las características intrínsecas de nuestro modelo exigiremos dos condiciones para que tal fenómeno se produzca, a saber que la enfermedad se propague de unas células a otras y que el número de individuos infectados crezca. Las condiciones iniciales de las cuales partiremos en nuestro estudio serán las siguientes: consideraremos que $t=0$ existe un único vértice, $u \in V$ con individuos infectados $I_u^0 > 0, S_u^0 = 1 - I_u^0, E_u^0 = R_u^0 = 0, A_u^0 = B_u^0 = R_u^0 = 0, S_u^0 = 1$ para todos los $v \in V - \{u\}$.

Propagación de un nodo a otro Para que la enfermedad se propague desde el vértice u hasta el vértice vecino, $v \in V_u$, en el siguiente instante de tiempo ($t=1$) se tiene que verificar que $E_v^1(1) \geq 0.01$, esto es, teniendo en cuenta (6) queda:

$$I_u^0 \geq \frac{1}{100p} \frac{1}{(1-\eta_v) \sum_{w \in N_v} \omega_{uw} + (1-\omega_{uv})\eta_{uv}} \quad (7)$$

Crecimiento de la población de infectados Estudiaremos ahora bajo qué condiciones crece el número de individuos en un determinado nodo. Dadas las características del modelo propuesto, los individuos infectados van pasando de una subclase a la siguiente en cada instante de tiempo sin que influyan factores de externos. Dados que los individuos infectados se “nutren” de los individuos expuestos y estos, en su subclase 1, crece a costa de los susceptibles, bastara con que veamos que tiene que ocurrir para que $E_v^t(1) \geq E_v^{t-1}(1)$ para ello distinguiremos dos casos (1) no existen individuos infectados en los nodo vecinos; (2) existen individuos infectados en los nodos vecinos. En el primer caso, utilizando (5), la condición se traduce en: $S_v^{t-1}I_v^{t-1} - S_v^{t-2}I_v^{t-2} \geq 0$ mientras que en el segundo caso, de (5) se deduce que el crecimiento de la subclase 1 de los individuos expuestos ocurre cuando se satisface la siguiente condición:

$$0 \leq (1-\eta_v)(S_v^{t-1}I_v^{t-1} - S_v^{t-2}I_v^{t-2}) + \sum_{u \in N_v} ((1-\eta_v) \frac{\omega_{uv}}{p} + (1-\omega_{uv})\eta_{vu})(S_v^{t-1}I_v^{t-1} - S_v^{t-2}I_v^{t-2}) \quad (8)$$

Equilibrio El equilibrio se lanza cuando para todo v y toda $t > t_0$, es decir cuando:

$$S_v^t = S_v^{t-1} \quad (9)$$

$$E_v^t = E_v^{t-1} \quad (10)$$

$$I_v^t = I_v^{t-1} \quad (11)$$

$$R_v^t = R_v^{t-1} \quad (12)$$

Para todo v y todo $t > t_0$ De la ecuación (12) se deduce que $I_v^{t-1}(T_1) = 0$ La ecuación (11) implica que $I_v^t(1)I_v^{t-1}(T_1)$ mientras que de (10) se obtiene que $E_v^t(1) = I_v^t(1)$ y teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, $I_v^t(1) = 0$. Por lo tanto:

$$I_v^t(1) = I_v^{t-1}(T_1) = E_v^t(1) = E_v^{t-1}(T_1) = 0, \forall t > t_0 \quad (13)$$

Con lo que $R_v^t = R_v^{t-1}$ y $I_v^t = E_v^t = 0$ para todo v y todo $t > t_0$ finalmente de (9) y (5) se sigue que:

$$0 = S_v^{t-1} \left[(1-\eta_v)I_v^{t-1} + (1-\eta_v) \sum_{u \in N_v} \frac{\omega_{uv}}{p} I_u^{t-1} + \sum_{u \in N_v} (1-\omega_{uv})\eta_{vu} I_u^{t-1} \right] \quad (14)$$

Dado que $I_v^t = 0$ para todo nodo v y $t > t_0$ entonces la anterior igualdad se satisface automáticamente, con los que el equilibrio alcanzado viene dad por los siguientes ecuaciones:

$$S_v^t = q \in [0, 1], E_v^t = I_v^t = 0, R_v^t = 1 - q, \forall t > t_0, \forall v \in V$$

5. CONCLUSIONES

Con este estudio podemos aportar a la sociedad aplicando conocimientos científicos y simular eventos utilizando ecuaciones matemáticas en una epidemia o pandemia de las enfermedades infecciosas puesto que los autómatas celulares en combinación con la teoría de los grafos son útiles para estimar y poder dar un parámetro de datos para que se pueda tener un plan de contingencia en una situación real de la vida y la salud de la humanidad.

6. REFERENCIAS

- [1] C. Beauchemin, J. Samuel, J. Tussynsky, A simple Cellular Automaton on model for influenza A viral infections, J. Theor. Biol 232 (2005) 223-234.
- [2] D. Bernoulli, Essai D'une nouvelle analyse de la mortalite cause par la petite verole et des avantages de l'inoculation pour la prevenir. Mem Math. & Phys. De l'Acad. Roy. Sci, in Hist. de l'Acad. Paris 1766, 1.