

MODELOWANIE EPIDEMIOLOGICZNE NA SIECIACH SPOŁECZNYCH NA PRZYKŁADZIE ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH (HAI) I CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ (STI)

Andrzej Jarynowski

*Uniwersytet Jagielloński
Zakład Teorii Układów Złożonych, Instytut Fizyki im. M. Smoluchowskiego
doktorant II-go roku
ul. Reymonta 4, 30-059 Kraków
e-mail: andrzej.jarynowski@uj.edu.pl*

Streszczenie: *Charakterystyka kontaktów społecznych w postaci czasowej i sieciowej struktury (kiedy i z kim) ma wpływ na rozprzestrzenianie się chorób zakaźnych. W związku z rozwojem stosowanych metod komputerowych pojawiła się perspektywa wykorzystania ich w analizie sieci społecznych. Modele epidemiologiczne zostały wprowadzone jakby na kolejnym poziomie struktury sieciowej. W tej pracy przedstawię dwa typy zakażeń: wirusem HIV oraz bakteriami Chlamydii (czyli choroby przenoszone drogą płciową: STI) oraz HA-MRSA (czyli szpitalne zainfekowanie, odpornym na metycylinę, gronkowcem złocistym), rozprzestrzeniających się w odmienny sposób w różnych społecznościach. Zrozumienie wzorców kontaktów międzyludzkich oraz próba ich zamodelowania pomagają oszacować skalę zagrożenia oraz opracować metody kontroli epidemiologicznej. W moich badaniach skupię się głównie na wtórnej analizie danych szwedzkich dotyczących zakażeń szpitalnych oraz tych, wynikających z kontaktów seksualnych. Głównym, ogólnym rezultatem badań jest odtworzenie sieci kontaktów w szpitalach oraz częściowo sieci stosunków seksualnych na podstawie niepełnych i bardzo wrażliwych danych. Pierwszoplanowym, szczególnym wynikiem badań jest za to ustalenie najbardziej ryzykownych zachowań seksualnych (dla różnych grup patogenów) i umiejscowienie ich w kulturze. Odtworzyłem za pomocą modelu epidemiologicznego q-MCMC (quasi-Monte Carlo Markov Chain) wybuch epidemii MRSA w sztokholmskich szpitalach. Podjęta została również próba odnalezienia i oszacowania roli potencjalnych 'super-roznosicieli' w zastanej społeczności.*

Słowa kluczowe: *Modelowanie epidemiologiczne, sieci złożone, analiza sieci społecznych (SNA), choroby przenoszone drogą płciową (STI), zarażenia szpitalne (HAI)*

EPIDEMIOLOGICAL MODELING OF HOSPITAL (HAI) AND SEXUAL (STI) TRANSMITTED INFECTIONS WITH UNCERTAIN CONTACT NETWORK

Abstract: *Characteristics of contacts in the form of time and the network structure (when and with whom) has an impact on the spread of infectious diseases. In connection with the development of computer methods, their methods have been applied in social networks analyze. On another level, the network structure of epidemiological models have been introduced. In this paper we present two types of infections: HIV and Chlamydia bacteria (ie, sexually transmitted diseases: STI) and HA-MRSA (ie, hospital infection methicillin-resistant Staphylococcus aureus), which spread in different ways in different communities. In our study, we will focus mainly on secondary analysis of Swedish data of hospital infections and sexuality. Main, the general result of research is to restore the network of contacts in hospitals and to build sexual networks based on incomplete and highly sensitive data. The primary, a particular outcome for this study is to identify the most risky sexual behavior (for different groups of pathogens), their location in culture. We reconstructed, using an epidemiological model of q-MCMC (quasi-Monte Carlo Markov Chain), the outbreak of MRSA in a Stockholm hospital. We tried to locate and assess the potential role of 'super-spreaders' in a stagnant communities.*

Keywords: *Epidemiological modeling, complex networks, social networks analyses (SNA), sexual transmitted infections (STI), hospital acquired infections (HAI)*

Studia i Materiały Informatyki Stosowanej, Tom x, Nr x, 20xx

1. KONTROLA EPIDEMIOLOGICZNA

Zgodnie z klasycznym trójkątem epidemiologicznym [1], choroba zakaźna może się rozprzestrzeniać tylko w obecności źródła, podatnych jednostek i odpowiedniego środowiska. Na elementy trójkąta (osobno lub w połączeniu) kierowane są działania prewencyjne oraz interwencyjne. Zazwyczaj najważniejszym etapem działania epidemiologicznego jest identyfikacją czynnika chorobotwórczego. Całą trudnością jest ustalenie źródła na podstawie posiadanych danych. Kiedyś praca epidemiologa była podobna do detektywistycznej. Przykładem jest spektakularne okrycie przez dziewiętnastowiecznego londyńskiego burmistrza [1] źródła cholery na podstawie porównania dwóch baz danych. W tym przypadku, została znaleziona korelacja między liczbą zachorowań a przedsiębiorstwami wodociągowymi, która dostarczała wodę do poszczególnych dzielnic. Po badaniach sanepidowych okazało się, że jedna z tych firm pobierała wodę ze studni głębinowej zainfekowanej pałeczkami cholery. W moich badaniach będę się skupiał na innym elemencie trójkąta epidemiologicznego – na łańcuchu zakażeń. W tym wypadku również istotna jest wiedza o tym, kto kogo zaraził. Celem raportowanie nowo wykrytych infekcji jest odtworzenie łańcucha kontaktów – ma to bardzo duże znaczenie w przypadku nieendemicznych chorób. Znając historię transmisji zarażeń, służby epidemiologiczne mają szansę znaleźć miejsca, obszary, bądź ludzi lub inne istoty żywe – rezerwuary patogenu. Nie jest to zadanie łatwe i do tej pory tylko na małą skalę realizowane. Techniki komputerowe pozwoliły na automatyzację w procesie zbierania i analizy informacji. Jednak cały czas braku danych stanowią problem w procesach decyzyjnych. Moim zadaniem jest właśnie odtwarzanie wiedzy o przebiegu epidemii na podstawie niepełnych informacji.

2. MODELOWANIE EPIDEMIOLOGICZNE

Posiadając dane warto pokusić się o zbudowanie modelu matematycznego, który wyjaśniłby badane zjawisko i pozwoliłby przygotować skuteczne narzędzia w walce z chorobami zakaźnymi. Ponieważ problem wymaga wiedzy z różnych dziedzin, wymagana jest więc współpraca naukowców z różnych środowisk naukowych, nie tylko lekarzy, ale również: fizyków, matematyków, statystyków, informatyków i socjologów. Wszyscy z nich mają coś do dodania w różnych częściach: od matematycznego postulowania problemu przez informatyczne symulacje oraz koncepcje zaczerpnięte z

fizyki, a skończywszy na wyrafinowanych socjologicznych i statystycznych analizach.

Epidemiologiczne modele, które traktują o transmisji z człowieka na człowieka, od lat 20-tych XX-go opisywane są równaniami różniczkowymi. Jednak w nowszych modelach pojawiają się częściej modele agentowe (agent based models). Symulacje komputerowe zaczęły grać znaczącą rolę od kiedy ilość interakcji społecznych jest ogromna, a jednostki nie są homogeniczne. Mimo wszystko, to dzięki rozwiązaniom równań różniczkowych nauczyliśmy się „rozumieć” procesy epidemiologiczne i dlatego, z edukacyjnego punktu widzenia, warto od nich zacząć.

3. MODELE SI, SIS ORAZ SIR [2,3]

Matematyczny opis zjawisk wymaga określenia założeń w celu zrozumienia rzeczywistej sytuacji. W pierwszej kolejności rozważę najprostszy przypadek rozprzestrzeniania się choroby bez zgonów, na którą nikt nie jest naturalnie odporny. Założę, że populację można podzielić na dwie grupy a ich liczebności w czasie to:

$S(t)$ = Liczba podatnych (Susceptible)

$I(t)$ = Liczba zarażających (Infectives)

gdzie $S(t)+I(t) = N$

Rozważmy jedną podatną osobę (S) w populacji homogenicznej (jednorodnie wymieszanej). Indywidualne kontakty z innymi członkami społeczeństwa oznaczmy C (z jednostką czas^{-1}) i proporcją I/N kontaktów z zarażonymi. Jeśli prawdopodobieństwo przeniesienia zakażenia na jeden kontakt jest β , wtedy tempo przenoszenia patogenu na podatnych (S) jest $\beta CI/N$, a tempo stawanie się przez nich zarażającymi (I) jest $\beta CSI/N$.

Częstość może być funkcją gęstości zaludnienia, co odzwierciedla fakt, że zakładamy jednorodne cechy wszystkich jednostek w subpopulacji. Można wyobrazić sobie sytuację, w których C mogłoby być proporcjonalne do N lub C może być po prostu stałą. Wyrażenia takie jak βSI i $\beta SI/N$ często pojawiają się w literaturze. Żeby zmniejszyć liczbę parametrów zapiszmy: $r = \beta C/N$. Wtedy zmiana liczebności subpopulacji zarażających (I) będzie określana przez:

$$\frac{dI}{dt} = rSI$$

Ten prosty model pokazuje, że epidemia rozprzestrzenia się szybko dzięki zamkniętości społeczności, gdy zasadne jest założenie, że nie można się wyleczyć (umrzeć) w okresie epidemii. Jednak nie jest to prawdziwe w większości przypadków. Tym samym, można rozwinąć model przez dodanie wyleczenia (szybkość leczenia - a).

Studia i Materiały Informatyki Stosowanej, Tom x, Nr x, 20xx

Po odzyskaniu zdrowia, osoba-jednostka jednak nie staje się odporna na chorobę i ponownie jest na nią podatna.

$$\frac{dI}{dt} = rSI - aI$$

W następnym kroku założę, że populacja jest podzielona na trzy klasy: podatni (S), którzy mogą zarazić, zarażający (I), którzy mogą przekazywać chorobę i usunięci (R), którzy przeżyli chorobę i są zdrowi (z odpornością na patogen) lub zostali wyłączeni ze społeczeństwa (zostali odizolowani lub po prostu zmarli). Schemat przejść może być reprezentowany przez:

$$S \rightarrow I \rightarrow R$$

Taki system może zostać zapisany w postaci układu równań różniczkowych:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= rSI - aI, \\ \frac{dS}{dt} &= -rSI, \\ \frac{dR}{dt} &= aI \end{aligned}$$

Wybór parametrów modelu oraz warunków początkowych r, a, S_0, I_0 powoduje, że czasami mamy do czynienia z epidemią, a czasami ona nie wybucha. Dla warunku początkowego na S, że $S_0 < a/r$, wtedy $dI/dt < 0$ i w każdym momencie $I_0 > I(t)$ oraz I zmierza do 0 z t dążącym od nieskończoności. Z drugiej strony, jeśli $S_0 > a/r$, wtedy $I(t)$ wzrasta i epidemia wybucha. Mamy tu do czynienia z pewnym progmem.

Zdefiniujmy zatem:

$$R_0 = \frac{r S_0}{a}$$

gdzie R_0 stopą reprodukcji epidemii. Ta stopa jest kluczowa w kontroli epidemiologicznej, np. w szczepieniu populacji. Akcja jest potrzebna dla $R_0 > 1$, ponieważ poniżej tej wartości epidemia naturalnie wygasa. Właśnie określenie wartości R_0 jest standardowym zadaniem epidemiologa. Znajac tę wartość rysują się różne ścieżki zatrzymania epidemii. W obecnych czasach nie tylko zdrowie społeczeństwa jest ważne, ale również koszt, jaki musi zostać poniesiony przez służbę zdrowia. Przykładem ekonomicznego zastosowania różniczkowego modelu SIR jest ustalenie procentowego pokrycia społeczeństwa szczepieniami. Wystarczy w modelu wyznaczyć minimalną część populacji szczepionej, dla jakiej $R_0 < 1$ z odpowiednim zapasem, to otrzymamy wtedy informację, że nie trzeba kupować szczepionek dla wszystkich, tylko dla tej zoptymalizowanej subpopulacji. Na powyższym przykładzie pokazaliśmy, że równania różniczkowe cały czas dają nam wiele informacji i lepiej pozwalają

zrozumieć zjawisko, ale w przypadku ogromnej ilości wiedzy, jaką posiadamy o społeczeństwie, nie dają się już tak łatwo stosować. Największym mankamentem jest potrzeba budowy kolejnego równania dla każdej wydzielonej podgrupy. Dlatego w moich rozważaniach będę stosował modele agentowe, dla których niejednorodności jednostek nie stanowi problemu.

4. SIECIOWE MODELE AGENTOWE

Aby móc symulować epidemię na sieciach, najpierw wprowadzę SNA (social network analyse), czyli prężnie rozwijającą się dziedzinę nauki. Dyscyplina ta czerpie z teorii grafów na gruncie nauk społecznych. Jej przedmiotem są sieci tworzone przez różnego rodzaju „obiekty” społeczne – są nimi najczęściej ludzie, ale także grupy, firmy czy nawet państwa. Podstawowe terminy to:

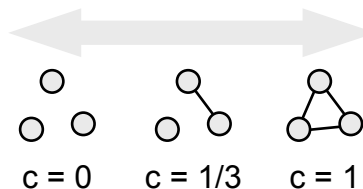
▲ wierzchołki (węzły) = poszczególne elementy sieci np. ludzie, ale w ogólności mogą to być elektrownie, neurony, firmy itp.,

▲ krawędź (połączenie) = bezpośredni związek między elementami (w social networkingu jest związek dwóch osób), który może być skierowany, bądź nie,

▲ ścieżka = trasa łącząca dwa węzły (wierzchołki).

Opisując sieć używa się różnych współczynników oraz metod rozpoznawczych.

Klasteryzacja: sposób grupowania (clustering), interpretowany jako rozmieszczenie blisko siebie obiektów w jakiś sposób ze sobą powiązanych, a powstała struktura fizyczna określana jest jako klastery lub grono. Współczynnik gronowania (klasteryzacji) – służy do szacowania, ilu sąsiadów danego wierzchołka jest połączonych każdy-z-każdym. Jest to iloraz liczby krawędzi pomiędzy sąsiadami danego wierzchołka oraz liczby krawędzi, jaki miałby graf pełny składający się z tych sąsiadów.

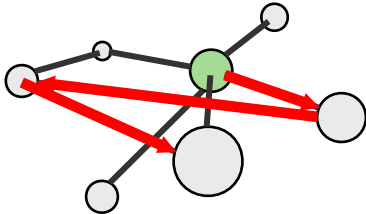


Rysunek. 1 Współczynnik gronowania (klasteryzacji) jest wyliczany na podstawie ilości trójkątów w sieci.

Średnia odległość między węzłami: średnia długość ścieżki w sieci mówi, przez ile wierzchołków należy

Studia i Materiały Informatyki Stosowanej, Tom x, Nr x, 20xx

średnio przejść, aby dojść od jednego wierzchołka do dowolnego innego.



Rysunek. 2 Przykładowa ścieżka między wierzchołkami.

Rozkład krotności wierzchołka (który będzie miał kluczową rolę w klasyfikacji sieci): rozkład ilości kontaktów posiadanych przez poszczególne jednostki.



Rysunek. 3 Przykładowy wierzchołek o krotności 10.

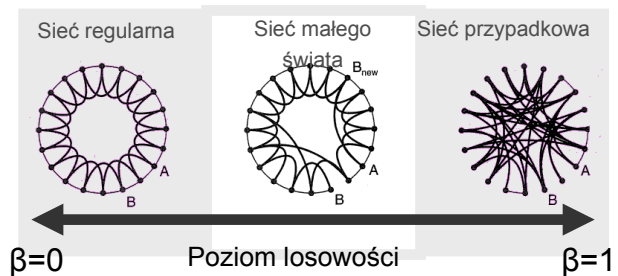
Losowość. Bardzo często sieci rzeczywiste są porównywane z teoretycznymi sieciami złożonymi, ponieważ ich własności są dobrze zbadane. Społeczeństwo, na które spojrzemy jak na zbiór osób powiązanych znajomościami, przyrównywane jest do znanej z przyrody struktury regularnej (jak w kryształach) lub do w pełni losowej (którą można wygenerować z procesu przypadkowego). Jeśli nasza wygenerowana w pełni losowa sieć będzie miała rozkład stopni wierzchołków spełniający o określone prawo, to możemy ją odpowiednio sklasyfikować. Wyróżnia się 2 podstawowe typy sieci przypadkowych [4]:

▲ rozkład krotności wierzchołków spełnia prawo potęgowe (oczekiwana ilość wierzchołków o stopniu k będzie proporcjonalna do $k^{-\gamma}$), wtedy klasyfikujemy tę sieć jako bezskalową lub inaczej Barabasię-Alberta (BA);

▲ rozkład krotności wierzchołków spełnia prawo wykładnicze (oczekiwana ilość wierzchołków o stopniu k będzie proporcjonalna do $\exp(-k)$), wtedy klasyfikujemy tę sieć jako przypadkową prostą lub inaczej Erdosa-Renyiego (ER).

Pomiędzy skrajnymi przypadkami (regularnymi i losowymi) plasuje się sieć małego świata, często nazywana Watts i Strogatza (WS), gdzie na sieć

regularną nałożone są przypadkowe połączenia. Odzwierciedlać to ma zjawisko znane w socjologii już od 1967 roku, po eksperymentach Milgrama, jako proces sześciu uściśnień ręki. Wspomniany amerykański psycholog społeczny rozesłał do kilkuset losowo wybranych ludzi z Nebraski i Kansas przesyłki z prośbą, by przekazali je dalej komuś ze swych znajomych, tak by możliwie najszybciej dotarły do pewnej osoby mieszkającej w Bostonie. Milgram śledził los przesyłek. Okazało się, że łańcuch dzielący osoby, które losowo wybrał, od celu, miał średnio sześć ogniw.

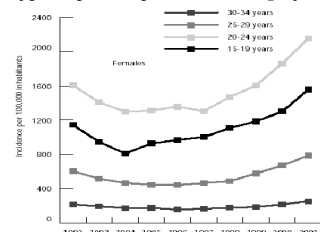


Rysunek. 4 Graficzna ilustracja poziomu losowości.

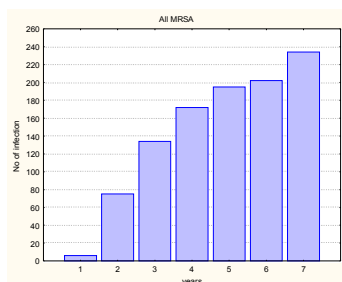
5. EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH (HAI) I CHOROBY PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ (STI)

Największym problem w budowaniu modeli w zakresie zdrowia publicznego jest brak informacji na poziomie pacjentów. Ludzka seksualność oraz leczenie szpitalne należą do zachowań intymnych, w związku z tym bardzo trudno o dostęp i administrację danych, w tym wypadku szczególnie wrażliwych. Moje badania będą opierał na danych szwedzkich ze względu na wyjątkowo wysoki stopień ingerencji państwa w życie obywateli, co skutkuje ogromną wiedzą o społeczeństwie, a mi daje możliwość pracy na informacjach, które nigdzie indziej nie są dostępne.

Tak więc podstawą do modelowania jest wiedza o kontaktach społecznych i liczbie zarażeń, co akurat w miarę precyzyjnie jest rejestrowane [Rys. 6, 7].

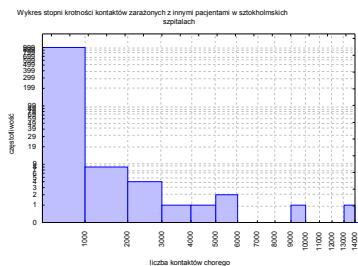


Rysunek. 6 Przyrost zarażeń Chlamydią u młodych Szwedek w ostatnich latach. [Źródło: www.smi.se]

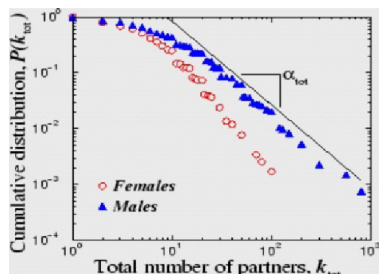


Rysunek. 7 Przyrost zarażeń MRSA w sztokholmskich szpitalach w czasie epidemii (1999-2006).

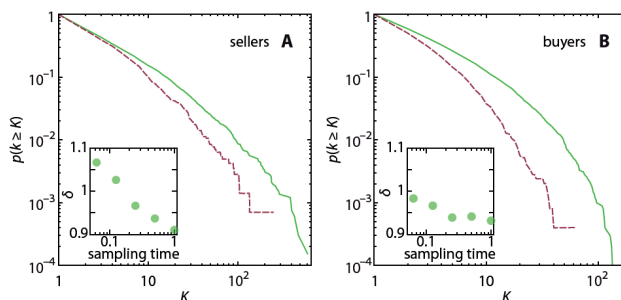
Znacznie gorzej sytuacja ma się w przypadku wiedzy o kontaktach międzyludzkich. Do modelowania zakażeń szpitalnych wykorzystujemy rejestr wizyt w szpitalach hrabstwa sztokholmskiego wraz z bazą rejestrowanych przypadków testów pozytywnych na posiadanie MRSA [Rys. 8]. W przypadku stosunków seksualnych dostępne są jedynie opracowania statystyczne mieszkańców wyspy Gotlandii [Rys. 9] oraz prostytutki brazylijskiej [Rys. 10]. W pierwszym przypadku w ramach spisu powszechnego w Gotlandii, liczącej 50 tysięcy mieszkańców, zostało zadane pytanie o ilość partnerów seksualnych Sieci prostytutki zostały zbudowane na podstawie postów zamieszczanych przez Brazylijczyków na forum internetowym dotyczącym płatnego seksu. W celu zilustrowania sieci kontaktów zaprezentuje wykresy krotności wierzchołków, czyli ilości kontaktów przypadających na jednostkę.



Rysunek. 8 Kontakty zarażonych MRSA z innymi pacjentami w sztokholmskich szpitalach



Rysunek. 9 Kontakty seksualne mieszkańców wyspy Gotlandii [Źródło: [5] F. Liljeros in Nature (2001)]

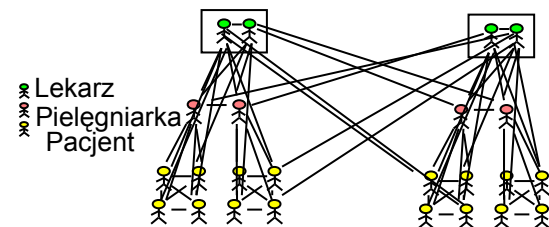


Rysunek. 10 Kontakty seksualne prostytutek (A) i ich klientów (B) [Źródło [6]: F. Liljeros in PNAS (2010)]

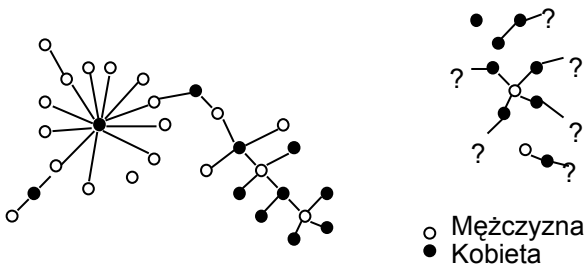
Do każdego z prezentowanych wyżej rozkładów krotności wierzchołków można orientacyjnie dopasować prawo potęgowe (linia prosta w skali podwójnie logarytmicznej). Oznacza to, że empiryczne sieci epidemiologiczne można zaklasyfikować jako bezskalne w pierwszym przybliżeniu. Należy zwrócić uwagę na jednostkom o skrajnie dużej ilości kontaktów, bo mogą być oni w przypadku zarażenia 'super-roznościcielami'.

6. MECHANIZM TRANSMISJI PATOGENÓW HAI ORAZ STI

Istnienie kontaktu między jednostkami daje możliwość przekazania patogenu, ale tego nie gwarantuje. W celu określenia warunków zarażenia należy zbudować mechanizm transmisji. W przypadku HAI [Rys. 11], mamy dane dokładne dotyczące kontaktów między pacjentami (wyznaczonymi na podstawie przebywania w tej samej sali). Kontaktów z kadłą nie udało nam się uzyskać, ponieważ pracownicy szpitali ze względów prywatnych nie zgodzili się na rejestrację w systemie. Aby wprowadzić pośrednio rolę kadry dodałem „wirtualne” kontakty na wyższym poziomie sąsiedztwa, czyli na poziomie klinik. Jeżeli chodzi o STI [Rys. 12], to ciężko mówić w danych indywidualnych – nawet gdyby udało się je zebrać, byłyby niepełne (stąd znaki zapytania na rysunku 12).



Rysunek. 11 Modelowe kontakty wewnątrzszpitalne wskazujące na potencjalne ścieżki zarażeń



Rysunek. 12 Modelowe kontakty seksualne. Znając topologię sieci można wnioskować o progę epidemicznym, szybkości rozprzestrzenia się epidemii. Położenie jednostek w sieci pomaga również w ocenie ryzyka zarażenia.

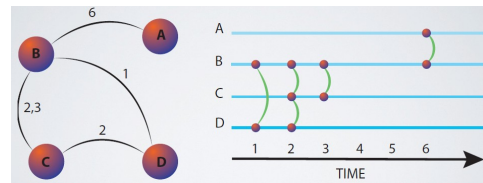
Jeżeli chodzi o choroby STI, to rodzaj patogenu będzie miał kluczowe znaczenie: HIV (dla którego prawdopodobieństwo zarażenia w czasie pojedynczego stosunku jest małe 0,08-1,2%) oraz bakteriami Chłamydii (gdzie to prawdopodobieństwo jest wysokie 7-40%). Analiza sieciowa pozwala stwierdzić, że społeczeństwa zachodnie są bardziej podatne na zarażenia Chłamydią, ze względu na dużą liczbę kontaktów przygodnych, natomiast społeczeństwa z dopuszczalnymi poligamicznymi związkami, jak arabskie, są bardziej narażone na wirusy HIV, ze względu na intensywność współżycia seksualnego z wieloma partnerami.

7. ZASTOSOWANIA I PRZYSZŁE ANALIZY

Problem zakażeń szpitalnych i kontaktów seksualnych można sprowadzić do jednej metodologii, ponieważ w obu przypadkach zakażenie może mieć miejsce praktycznie wyłącznie w określonych warunkach (w czasie stosunku przy STI czy przebywając w szpitalu – HAI). Na zasadzie analogii, kadra szpitalna odpowiadałaby roli prostytutek. Na zadane założenia [7] można nałożyć czasowo-przestrzenny model [Rys. 13]. Do zakażeń szpitalnych został zaimplementowany model q-MCMC dzięki któremu możemy symulować sztucznie epidemie na empirycznym zbiorze danych. Jest to model typu SI, ponieważ MRSA były odporne na leczenie. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu S do I jest dla agenta i w chwili t opisywane funkcją:

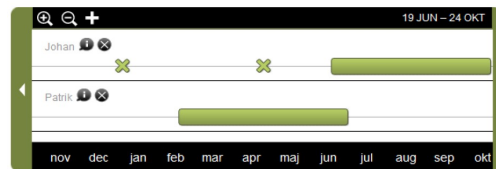
$$p_i(t) = 1 - \exp(-\sum_j \sqrt{P_i(i,j)} \cdot s - \sum_j \sqrt{Q_i(i,j)} \cdot k - \sum_j \sqrt{P'(i,j')} \cdot m)$$

gdzie P jest macierzą kontaktów między zarażającymi na poziomie sal, Q na poziomie klinik a P' uwzględnia wszystkich potencjalnych pacjentów. Wynikiem takiej symulacji są nie tylko wirtualne epidemie, ale również ścieżki zakażeń (z wielu realizacji należy wybrać najczęściej powtarzające się).



Rysunek. 13 Model dynamicznej sieci kontaktów.

Opracowaliśmy z kolegami ze Szwecji [8] projekt badania, dzięki któremu udało nam się odtworzyć sieć kontaktów seksualnych (która wymagałaby później stochastycznego uzupełnienia ze względu na braki danych wynikające z wrażliwości tematyki). Badanie zostało przygotowane w postaci anonimowej ankiety [Rys. 14], w której każdy respondent miałby wylistować partnerów seksualnych (za pomocą aliasów a nie prawdziwych imion) i wskazać na osi czasu, kiedy dochodziło do zbliżeń.



Rysunek. 14 Layout ankiety do anotowania kontaktów seksualnych celowanej do studentów szwedzkich ośrodków miejsko-akademickich (ze względu zamkniętość społeczności)

Literatura

1. Jędrzychowski W. „Podstawy Epidemiologii. Metody badań oraz materiały ćwiczeniowe”. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2002
2. James G, Steele N. Advanced Modern Engineering Mathematics (chapter 10: Epidemics and spread of diseases), Prentice Hall 1999
3. Murray J, Mathematical Biology. I. An Introduction (chapter 10: Dynamics of Infectious Diseases: Epidemic Models and AIDS), Springer 2002
4. Albert R, Barabási AL, *Statistical mechanics of complex networks*. Rev. Mod. Phys. 74: 47–97 2002
5. Liljeros, F. et al, *The Web of Human Sexual Contacts*, Nature 411, 907-908, 2001
6. Rocha, LEC, Liljeros, F. et al, *Information dynamics shape the sexual networks of Internet-mediated prostitution*, PNAS 107 (13), 5706-5711, 2010
7. Rocha, LEC, Exploring patterns of empirical networks, Luis Rocha, Umea University, PhD Thesis, 2011
8. Camitz, M. Computer Aided Infectious Disease Epidemiology - Bridging to Public Health, Karolinska Institutet, PhD Thesis, 2010