

## ANALISIS SENSITIVITAS MODEL MATEMATIKA PENYEBARAN PENYAKIT TUBERKULOSIS

J. Harianto<sup>1</sup> dan K. L. Tutuop<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Matematika FMIPA Universitas Cenderawasih

<sup>2</sup>Jurusan Ilmu Kesehatan Masyarakat FKM Universitas Cenderawasih

<sup>1</sup>joharijpr88@gmail.com, <sup>2</sup>lodiaturup26@gmail.com

### ABSTRACT

Mathematical models can provide input for public health practitioners in preventing the spread of tuberculosis. However, mathematical models must be carefully parameterized and validated based on epidemiological and entomological data. This study aims to analyze the sensitivity index of each parameter in the model. It is necessary to determine the relative importance of the model parameters to the transmission of tuberculosis. The model discussed in this study is based on the SEIL model involving logistic growth (S for susceptible, E for high-risk individuals, I for infectious and L for low-risk individuals). The method used is a literature review. The results of this study inform that the contact rate ( $\beta$ ) and capacity ( $K$ ) parameters are the most dominant parameters for increasing the spread of tuberculosis. On the other hand, the treatment rate parameter of infected individuals ( $\alpha$ ) is the most dominant parameter in reducing the spread of tuberculosis.

**Keywords** : Sensitivity Analysis, SEIL, Logistic

### ABSTRAK

Model matematika dapat memberikan masukan bagi praktisi kesehatan masyarakat dalam mencegah penyebaran penyakit tuberkulosis. Namun, model matematika harus diparameterisasi dan divalidasi dengan hati-hati berdasarkan data epidemiologis dan entomologis. Penelitian ini bertujuan menganalisis indeks sensitivitas setiap parameter dalam model. Hal ini perlu dilakukan untuk menentukan kepentingan relatif dari parameter model terhadap penularan penyakit tuberkulosis. Model yang dibahas dalam penelitian ini berbasis SEIL (S untuk rentan, E untuk individu yang beresiko tinggi, I untuk infeksi dan L untuk individu beresiko rendah) yang melibatkan pertumbuhan logistik. Metode yang digunakan adalah literature review. Hasil penelitian ini menginformasikan bahwa parameter laju kontak ( $\beta$ ) dan daya tampung ( $K$ ) merupakan parameter yang paling dominan terhadap peningkatan penyebaran penyakit tuberkulosis. Di sisi lain, parameter laju pengobatan individu yang terinfeksi ( $\alpha$ ) merupakan parameter yang paling dominan terhadap penurunan penyebaran penyakit tuberkulosis.

**Kata kunci** : Analisis Sensitivitas, SEIL, Logistik

## I. PENDAHULUAN

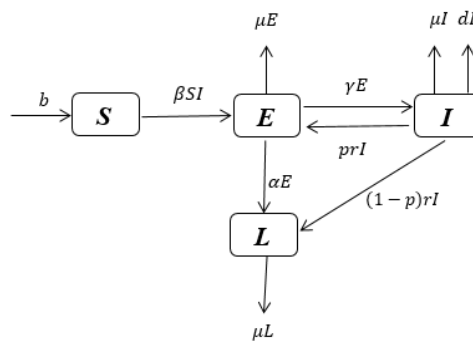
Kasus kematian karena penyakit tuberkulosis dari tahun 2000 sampai 2015 menurun menjadi 22%. Penyakit ini masih menduduki peringkat ke-10 penyebab kematian tertinggi di dunia menurut laporan WHO pada tahun 2016. Kejadian penyebaran penyakit tuberkulosis pada tahun 2016 secara global adalah 10,4 juta kasus. Kejadian tersebut setara dengan 120 kasus per 100.000 populasi. India, Indonesia, China, Filipina dan Pakistan merupakan lima negara dengan kasus tuberkulosis tertinggi. Oleh karena itu, perhatian terhadap penyebaran penyakit tuberkulosis masih menjadi prioritas dalam masalah kesehatan global. Masalah ini bahkan menjadi salah satu tujuan dalam SDGs (Sustainability Development Goals).

Model matematika dapat menjadi suatu alat untuk memprediksi kejadian penyebaran penyakit tuberkulosis di masa mendatang. Model matematika dari permasalahan penyebaran penyakit tuberkulosis pertama kali diperkenalkan oleh Waaler, Geser dan Andersen pada tahun 1962. Mereka membagi populasi dalam model menjadi tiga kelas. Model diformulasikan sesuai dengan karakteristik epidemiologis penyakit tuberkulosis [10]. Berikutnya model dari Waaler, Geser dan Andersen dikembangkan menggunakan sistem persamaan diferensial biasa nonlinear oleh Revelle, Lynn dan Feldmann pada tahun 1967. Model tersebut untuk pertama kalinya memperkenalkan bahwa penyebaran penyakit tuberkulosis bergantung pada proporsi prevalensinya [8], [1], [2]. Model ini terus berkembang hingga membahas strategi kontrol penyebaran penyakit tuberkulosis [5]. Strategi intervensi penyebaran penyakit tuberkulosis yang optimal sangat perlu dibahas dalam model tersebut [11]. Kebijakan intervensi praktis melalui perbandingan anggaran penanganan penyebaran penyakit tuberkulosis oleh pemerintah dilakukan dengan hasil yang optimal melalui model tersebut [3]. Model tersebut diterapkan untuk masalah penyebaran penyakit tuberkulosis di Filipina dengan mempertimbangkan adanya vaksinasi BCG [9], [6]. Populasi yang dibicarakan dalam penelitian-penelitian tersebut diasumsikan bertumbuh secara eksponensial. Faktanya populasi tidak bertumbuh secara eksponensial sehingga model tersebut dimodifikasi dengan asumsi populasi bertumbuh secara logistik [4]. Pembahasan tersebut umumnya hanya difokuskan pada analisis kestabilan lokal titik ekuilibrium model sedangkan analisis sensitivitas belum pernah dibahas pada model tersebut. Sensitivitas dari setiap parameter dalam model berpengaruh pada keakuratan prediksi jumlah populasi di masa mendatang [7]. Analisis sensitivitas perlu dibahas guna mengetahui parameter yang paling berpengaruh terhadap model. Hasil analisisnya juga dapat berguna untuk estimasi parameter, interpretasi model, dan penentuan solusi lain jika parameternya berubah. Oleh karena itu, tujuan dari pembahasan ini adalah untuk menganalisis indeks sensitivitas model penyebaran penyakit tuberkulosis.

## II. METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan adalah literature review. Pada model tersebut populasi dibagi menjadi empat kompartemen. Jumlah populasi pada kompartemen rentan, terpapar resiko tinggi, terinfeksi dan terpapar resiko rendah dalam waktu  $t$  berturut-turut dinotasikan dengan  $S(t)$ ,

$E(t)$ ,  $I(t)$  dan  $L(t)$ . Pada model diasumsikan kelahiran setiap kompartemen masuk ke kompartemen rentan. Kematian alami terjadi di setiap kompartemen dengan laju yang sama. Transmisi penyakit tuberkulosis terjadi akibat adanya kontak antara individu terinfeksi dengan individu rentan. Individu terinfeksi dapat berubah status menjadi individu terpapar resiko tinggi atau terpapar resiko rendah jika ditangani dengan pengobatan. Individu yang terpapar resiko tinggi dapat berubah status menjadi terpapar resiko rendah jika mendapat pengobatan secara rutin. Berikut ini diagram kompartemen model penyebaran penyakit tuberkulosis. Diagram kompartemen model penyebaran penyakit tuberkulosis diberikan pada Gambar 1. Parameter  $b$  merupakan laju pertumbuhan intrinsik pada kompartemen rentan.  $K$  merupakan daya tampung kompartemen rentan dalam suatu wilayah. Laju kematian alami pada setiap kompartemen dinotasikan dengan  $\mu$ . Individu rentan dapat terpapar penyakit tuberkulosis melalui kontak dengan individu tertular penyakit tuberkulosis dengan laju transmisi sebesar  $\beta$ . Laju pengobatan pada kompartemen terpapar resiko tinggi dinotasikan dengan  $\alpha$ . Beberapa pasien yang kurang maksimal dalam menerima pengobatan pada kompartemen terpapar resiko tinggi akan berkembang menjadi pasien tertular yang masuk pada kompartemen terinfeksi dengan laju sebesar  $\gamma$ . Pengobatan diberikan pada kompartemen terinfeksi dengan laju sebesar  $r$ . Kemudian beberapa pasien dalam kompartemen tersebut menyelesaikan pengobatan secara teratur dengan laju sebesar  $(p - 1)r$  untuk  $0 < p < 1$  [4].



Gambar 1 : Diagram kompartemen model penyebaran penyakit tuberkulosis

Pasien yang sembuh berubah status menjadi terpapar resiko rendah karena pengobatan tidak dapat memusnahkan bakteri tuberkulosis dalam tubuh pasien. Oleh karena itu, pasien sembuh dan individu terpapar resiko rendah diklasifikasikan menjadi satu kompartemen saja, yaitu kompartemen terpapar resiko rendah. Laju kematian karena penyakit tuberkulosis dinotasikan dengan  $d$ . Semua parameter yang digunakan dalam model ini bernilai positif. Berdasarkan asumsi dan diagram kompartemen yang diberikan, maka diperoleh model matematika berikut ini [4] :

$$\left. \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= bS \left(1 - \frac{S}{K}\right) - \beta SI \\ \frac{dE}{dt} &= \beta SI - (\alpha + \gamma + \mu)E + prI \\ \frac{dI}{dt} &= \gamma E - (\mu + r + d)I \\ \frac{dL}{dt} &= (1-p)rI + \alpha E - \mu L \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Kondisi awal  $S(0) > 0, E(0) > 0, I(0) \geq 0, L(0) > 0$ .

### III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1. Bilangan Reproduksi Dasar

Titik kestabilan Sistem (1) adalah solusi Sistem (1) yang tidak berubah terhadap waktu (solusi konstan). Misalkan  $P = (S^*, E^*, I^*, L^*)$  merupakan titik kestabilan Sistem (1), maka:

$$\left. \begin{aligned} bS^* \left(1 - \frac{S^*}{K}\right) - \beta S^* I^* &= 0 \\ \beta S^* I^* - (\alpha + \gamma + \mu)E^* + prI^* &= 0 \\ \gamma E^* - (\mu + r + d)I^* &= 0 \\ (1-p)rI^* + \alpha E^* - \mu L^* &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

Titik kestabilan mempunyai arti secara biologis yang bergantung pada  $I^*$ . Jika dalam populasi tidak ada individu yang terinfeksi penyakit ( $I^* = 0$ ), maka titik kestabilan ini disebut titik kestabilan bebas penyakit. Sebaliknya, jika dalam populasi ada individu yang terinfeksi ( $I^* > 0$ ), maka titik kestabilan ini disebut titik kestabilan endemik. Pada Sistem (2) untuk kasus  $I^* = 0$  diperoleh dua titik kestabilan bebas penyakit, yakni  $E_0(0, 0, 0, 0)$  dan  $E_1(K, 0, 0, 0)$ . Sedangkan untuk kasus  $I^* > 0$  diperoleh satu titik kestabilan endemik, yakni  $E_2(S^*, E^*, I^*, L^*)$  dengan

$$S^* = \frac{mn - \gamma pr}{\beta \gamma} \quad (3)$$

$$E^* = \frac{n}{\gamma} I^* \quad (4)$$

$$I^* = \frac{K\gamma\beta b + b\gamma pr - bmn}{\beta^2 K \gamma} \quad (5)$$

$$L^* = \left( \frac{\gamma(1-p)r + \alpha n}{\mu \gamma} \right) I^* \quad (6)$$

$$m = \alpha + \gamma + \mu \text{ dan } n = \mu + r + d.$$

Jika bilangan reproduksi dasar dikonstruksi berdasarkan the next generation matrix pada Sistem (1), maka diperoleh

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\gamma\beta K + \gamma pr}{mn} \quad (7)$$

Jika  $\mathfrak{R}_0 < 1$ , maka penyebaran penyakit tuberkulosis akan menurun dan jumlah individu terinfeksi cenderung menuju nol. Sebaliknya, jika  $\mathfrak{R}_0 > 1$ , maka penyebaran penyakit tuberkulosis akan bertahan dalam populasi dan jumlah individu terinfeksi berada pada angka tertentu. Dengan kata lain, pada saat  $\mathfrak{R}_0 > 1$  penyakit tuberkulosis akan terus mewabah.

### 3.2. Analisis Sensitivitas

Analisis sensitivitas memberikan informasi betapa pentingnya setiap parameter terhadap penyebaran penyakit tuberkulosis. Informasi tersebut bukan hanya untuk desain eksperimental, tetapi juga untuk asimilasi data dan reduksi model nonlinear kompleks. Analisis ini umumnya digunakan untuk menentukan ketahanan atau kekokohan model dari perubahan nilai parameternya. Hal ini dilakukan karena biasanya terjadi kesalahan dalam pengumpulan data dan nilai parameter yang diestimasi. Analisis ini juga digunakan untuk menentukan parameter yang memiliki dampak tinggi terhadap bilangan reproduksi dasar dan harus menjadi target dalam strategi intervensi. Pengukuran perubahan relatif dalam suatu variabel ketika suatu parameter berubah biasanya menggunakan index sensitivitas. Index sensitivitas dari suatu variabel yang berhubungan dengan satu parameter adalah rasio perubahan relatif dalam variabel terhadap perubahan relatif dalam parameter tersebut. Ketika variabel adalah fungsi terdiferensial terhadap suatu parameter, indeks sensitivitas dapat didefinisikan menggunakan turunan parsial. Berikut ini diberikan definisi index sensitivitas.

Definisi: Indeks sensitivitas dari suatu variabel  $W$  yang bergantung pada keterdiferensialan suatu parameter  $p$  didefinisikan sebagai

$$\gamma_p^W = \frac{\partial W}{\partial p} \times \frac{p}{W} \quad (8)$$

Definisi tersebut memberikan arti bahwa semakin tinggi indeks sensitivitas maka semakin tinggi pula dampaknya terhadap variabel yang diukur dan sebaliknya. Parameter yang sensitif harus diestimasi dengan teliti, karena variasi kecil pada parameter tersebut akan menyebabkan perubahan kuantitatif yang besar. Berikut ini diberikan rumusan indeks sensitivitas dari parameter  $\beta$  terhadap bilangan reproduksi dasar.

$$\gamma_\beta^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \beta} \times \frac{\beta}{R_0} = \frac{\gamma K}{mn} \times \frac{\beta mn}{\gamma \beta K + \gamma pr} = \frac{\gamma \beta K}{\gamma \beta K + \gamma pr} \quad (9)$$

Rumusan indeks sensitivitas dari parameter lainnya dapat ditentukan secara analog seperti di atas.

Nilai parameter yang digunakan pada pembahasan ini melibatkan nilai parameter hasil proses fitting dari referensi yang telah dipublikasikan. Nilai parameter tersebut ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1 : Nilai Estimasi Parameter Pada Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis

Parameter	Estimasi (per tahun)	Sumber
$\beta$	$1,646 \times 10^{-7}$	(Mengistu and Witbooi, 2019)
$b$	0,04	(Kim, de los Reyes and Jung, 2018)
$\mu$	0,02	(Kim, de los Reyes and Jung, 2018)

$\alpha$	0,2	(Kim, de los Reyes and Jung, 2018)
$\gamma$	0,023	(Mengistu and Witbooi, 2019)
$p$	0,2	(Kim, de los Reyes and Jung, 2018)
$r$	0,546	(Mengistu and Witbooi, 2019)
$d$	0,05	(Kim, de los Reyes and Jung, 2018)
$K$	$5 \times 10^7$	Asumsi

Bilangan reproduksi dasar pada Sistem (1) berdasarkan Tabel 1 adalah 1,28. Hal ini menunjukkan bahwa setiap individu yang terinfeksi penyakit tuberkulosis dapat berpotensi menularkan ke minimal satu individu baru. Berdasarkan Tabel 1 diperoleh index sensitivitas parameter  $\beta$  terhadap bilangan reproduksi dasar sebagai berikut:

$$Y_{\beta}^{R_0} = \frac{\gamma\beta K}{\gamma\beta K + \gamma pr} = \frac{0,023 \times 1,646 \times 10^{-7} \times 5 \times 10^7}{0,023 \times 1,646 \times 10^{-7} \times 5 \times 10^7 + 0,023 \times 0,2 \times 0,546} = 0,98 \quad (10)$$

Index sensitivitas parameter lainnya pada Sistem (1) terhadap bilangan reproduksi dasar disajikan pada Tabel 2.

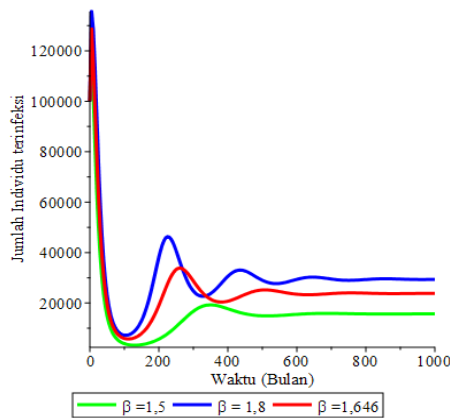
Tabel 2 : Index Sensitivitas Terhadap  $\mathfrak{R}_0$  Yang Dievaluasi Berdasarkan Tabel 1

Parameter	Index sensitivitas
$\beta$	0,98
$\mu$	-0,11
$\alpha$	-0,82
$\gamma$	0,90
$p$	0,013
$r$	-0,87
$d$	-0,08
$K$	0,98

Indeks sensitivitas pada Tabel 2 menunjukkan parameter yang berdampak tinggi hingga rendah terhadap bilangan reproduksi dasar. Secara umum terdapat empat parameter yang paling berdampak terhadap bilangan reproduksi dasar. Parameter tersebut antara lain laju kontak antara individu rentan dan terinfeksi ( $\beta$ ), daya tampung pada suatu wilayah ( $K$ ), laju perubahan status beresiko tinggi berkembang menjadi terinfeksi ( $\gamma$ ) dan laju pengobatan untuk individu terinfeksi ( $r$ ). Parameter dengan indeks sensitivitas yang bernilai positif menunjukkan signifikansi positif dalam peningkatan bilangan reproduksi dasar. Jika berdasarkan Tabel 1 terjadi peningkatan pada parameter  $\beta$ ,  $K$  dan  $\gamma$  sedangkan parameter yang lainnya tetap, maka terjadi peningkatan bilangan reproduksi dasar. Parameter dengan indeks sensitivitas negatif menunjukkan signifikansi negatif terhadap peningkatan bilangan reproduksi dasar. Jika berdasarkan Tabel 1 terjadi peningkatan parameter  $r$  sedangkan parameter yang lainnya tetap,

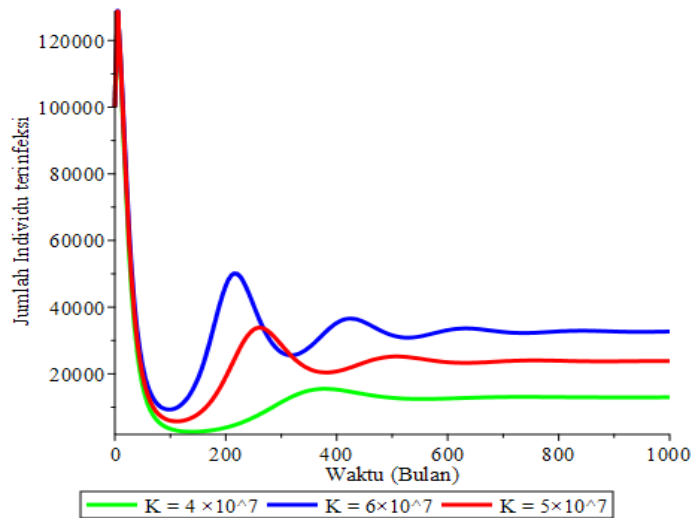
maka terjadi penurunan bilangan reproduksi dasar. Indeks sensitivitas menunjukkan bahwa kontak dengan individu terinfeksi dan daya tampung wilayah merupakan parameter yang berkontribusi paling dominan terhadap penyebaran penyakit tuberkulosis. Hal ini terjadi karena indeks sensitivitas  $\beta = K = 0,98$  yang artinya bahwa jika dua parameter tersebut nilainya naik sebesar 10% maka akan meningkatkan bilangan reproduksi dasar sebesar 9,8%. Di lain pihak, indeks sensitivitas  $r = -0,87$  sehingga jika nilai parameter  $r$  naik, maka akan menurunkan bilangan reproduksi dasar sebesar 8,7%. Dengan demikian, laju pengobatan individu terinfeksi merupakan parameter yang paling menekan penyebaran penyakit tuberkulosis.

Berikut ini diberikan simulasi numerik dari Sistem (1) untuk menunjukkan efek variasi parameter  $\beta, K, \gamma$  dan  $\alpha$  terhadap jumlah individu yang terinfeksi. Parameter  $\beta$  memiliki indeks sensitivitas yang positif. Jika nilai parameter  $\beta$  pada Tabel 1 sebesar  $1,646 \times 10^{-7}$  naik 10 % menjadi sekitar 1,8, maka dalam situasi ini jumlah individu terinfeksi juga akan meningkat. Sedangkan jika nilai parameter  $\beta$  pada Tabel 1 sebesar  $1,646 \times 10^{-7}$  turun 10 % menjadi sekitar 1,5, maka jumlah individu terinfeksi juga akan berkurang. Simulasi numeriknya ditunjukkan pada Gambar 1.



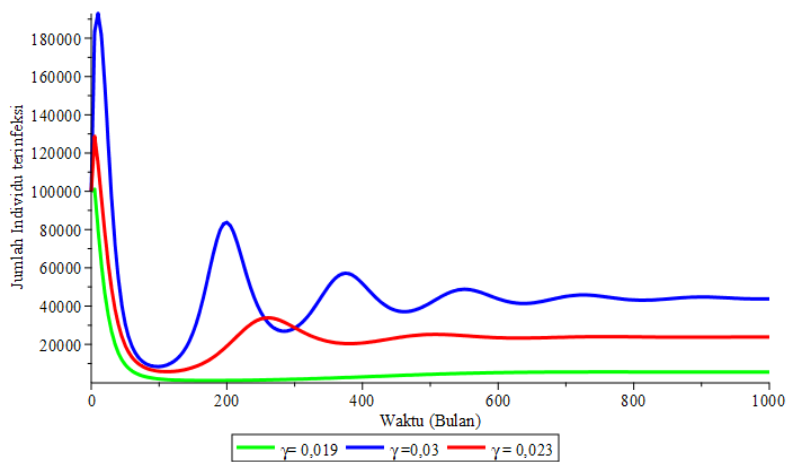
Gambar 1 : Efek Variasi Parameter  $\beta$  Terhadap Jumlah Individu yang Terinfeksi

Parameter  $K$  memiliki indeks sensitivitas yang positif. Jika nilai parameter  $K$  pada Tabel 1 sebesar  $5 \times 10^7$  naik menjadi  $6 \times 10^7$ , maka dalam situasi ini jumlah individu terinfeksi juga akan meningkat. Sedangkan jika nilai parameter  $\beta$  pada Tabel 1 sebesar  $5 \times 10^{-7}$  turun menjadi  $4 \times 10^7$ , maka jumlah individu terinfeksi juga akan berkurang. Simulasi numeriknya ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2 : Efek Variasi Parameter  $K$  Terhadap Jumlah Individu yang Terinfeksi

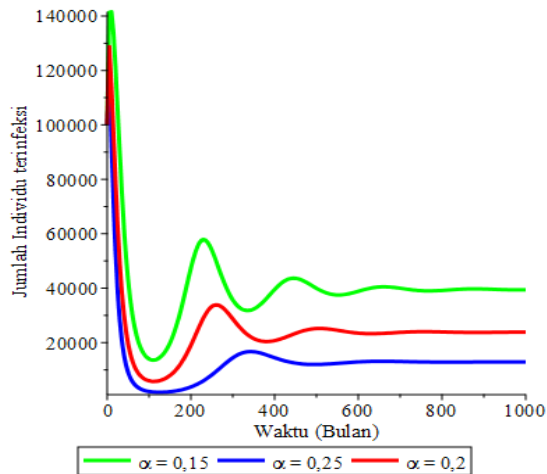
Parameter  $\gamma$  memiliki indeks sensitivitas yang positif. Jika nilai parameter  $\gamma$  pada Tabel 1 sebesar 0,023 naik menjadi 0,03, maka dalam situasi ini jumlah individu terinfeksi juga akan meningkat. Sedangkan jika nilai parameter  $\beta$  pada Tabel 1 sebesar 0,023 turun menjadi sekitar 0,019, maka jumlah individu terinfeksi juga akan berkurang. Simulasi numeriknya ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3 : Efek Variasi Parameter  $\gamma$  Terhadap Jumlah Individu yang Terinfeksi

Parameter  $\alpha$  memiliki indeks sensitivitas yang negatif. Jika nilai parameter  $\alpha$  pada Tabel 1 sebesar 0,2 naik menjadi 0,25, maka dalam situasi ini jumlah individu terinfeksi sebaliknya akan berkurang. Sedangkan jika nilai parameter  $\alpha$  pada Tabel 1 sebesar 0,2 turun menjadi 0,15, maka jumlah individu terinfeksi sebaliknya akan meningkat. Simulasi numeriknya ditunjukkan pada Gambar 4.





Gambar 4 : Efek Variasi Parameter  $\alpha$  Terhadap Jumlah Individu yang Terinfeksi

#### IV. KESIMPULAN

Indeks sensitivitas menunjukkan bahwa parameter laju kontak ( $\beta$ ) dan daya tampung ( $K$ ) merupakan parameter yang paling dominan terhadap peningkatan penyebaran penyakit tuberkulosis. Di sisi lain, parameter laju pengobatan individu yang terinfeksi ( $\alpha$ ) merupakan parameter yang paling dominan terhadap penurunan penyebaran penyakit tuberkulosis. Informasi tersebut memungkinkan peneliti untuk mengidentifikasi kekokohan model dalam hal memprediksi jumlah individu yang terinfeksi penyakit tuberkulosis. Analisis ini memberikan informasi penting bagi pengambil keputusan dalam menyelesaikan masalah penyebaran penyakit tuberkulosis.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Castillo-Chavez, C. and Feng, Z., To treat or not to treat: the case of tuberculosis, *Journal of mathematical biology*, 35(6), 1997, 629–656.
- [2]. Castillo-Chavez, C. and Song, B., Dynamical Models of Tuberculosis and Their Applications, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 1(2), 2004, 361–404.
- [3]. Choi, S. and Jung, E., Optimal Tuberculosis Prevention and Control Strategy from a Mathematical Model Based on Real Data, *Bulletin of Mathematical Biology*, 76(7), 2014, 1566–1589.
- [4]. Harianto, J. and Sari, I. P., Local Dynamics of an SVIR Epidemic Model with Logistic Growth, *CAUCHY*, 6(3), 2020, 122-132.
- [5]. Jung, E., Lenhart, S. and Feng, Z., Optimal control of treatments in a two-strain tuberculosis model, *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 2(4), 2002, 473–482.

- [6]. Kim, S., de los Reyes, A. A. and Jung, E., Mathematical model and intervention strategies for mitigating tuberculosis in the Philippines, *Journal of Theoretical Biology*, 443, 2018, 100–112.
- [7]. Mengistu, A. K. and Witbooi, P. J., Modeling the Effects of Vaccination and Treatment on Tuberculosis Transmission Dynamics, *Journal of Applied Mathematics*, 201, 2019, 1–9.
- [8]. Revelle, C. S., Lynn, W. R. and Feldmann, F., Mathematical models for the economic allocation of tuberculosis control activities in developing nations, *American Review of Respiratory Disease*, 96(5), 1967, 893–909.
- [9]. Villasin, K. J. B. and Lao, A. R. E. M. R., A dynamical analysis of tuberculosis in the Philippines, *Philippine Science Letters*, 10(1), 2017, 29–37.
- [10]. Waaler, H., Geser, A. and Andersen, S., The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis, *American journal of public health and the nation's health*, 52(6), 1962, 1002–1013.
- [11]. Whang, S., Choi, S. and Jung, E., A dynamic model for tuberculosis transmission and optimal treatment strategies in South Korea, *Journal of Theoretical Biology*, 279(1), 2011, 120–131.