

***MODELLI MATEMATICI
PER LA DIFFUSIONE
DELLE INFEZIONI***

Valentina Camporese

Matricola: 612936

Università di Padova

Laurea in: Ing. dell'Informazione

26 Luglio 2012

Relatore: Professor Mauro Bisiacco

*Doverosi ringraziamenti vanno alla mia famiglia
e in particolare ai nonni:
al nonno paterno, che con la sua veneranda età
di 90 anni ha saputo tenere costante in me la voglia
di raggiungere velocemente gli obiettivi;
alla nonna materna che mi ha sempre accolta
offrendomi la possibilità di studiare, e non solo,
nella quiete della sua casa.
In particolare dedico i miei più grandi ringraziamenti
al professore che mi ha seguita, aiutata e guidata
in questa importante tappa: grazie professor M. Bisiacco.*

Introduzione

“Non c’è dubbio che un problema biologico deve essere risolto per mezzo di sperimentazioni e non al tavolo di un matematico. Tuttavia per penetrare piú a fondo la natura di questi fenomeni, è indispensabile combinare il metodo sperimentale con la teoria matematica”
(G.F. Gause)

Se volessimo scoprire la prima volta che la matematica è entrata a far parte della vita dell’uomo, dovremmo curiosare all’epoca dei nostri antenati del 35.000 a.C. circa, periodo in cui si suppone siano avvenuti i primi tentativi di quantificazione del tempo. A questi, parallelamente si sviluppa il concetto di numero che, si suppone, sia derivato dal bisogno dell’uomo di quantificare i branchi di animali. Possiamo notare come la matematica sia nata sin da subito come esigenza legata ad un risvolto pratico, che possiamo interpretare come un tentativo di controllo della realtà, tentativo che ha avuto uno sviluppo davvero notevole se consideriamo il nostro millennio.

Dopo così tanti anni sono vari gli ambiti scientifici che la matematica ha preso in custodia con grandi e interessanti potenzialità di applicazione. In particolare ha stretto una sana alleanza con la medicina per combattere le malattie infettive. Agire di fronte a determinati problemi può essere estremamente complesso ed è quindi necessario semplificarli notevolmente per ottenere modelli su cui sia possibile applicare con successo gli strumenti matematici. I modelli matematici costituiscono uno strumento importante, mediante il quale possiamo predire l’evoluzione di un sistema in funzione di stimoli diversi, senza rifare gli esperimenti o in situazioni non verificabili sperimentalmente; oppure agire sul sistema proponendo la definizione di terapie ottimali. È possibile anche ricostruire situazioni reali a partire da dati sperimentali: si pensi per esempio alla ricostruzione di oggetti tridimensionali a partire da sezioni trasversali (TAC), e non solo.

Costituisce un successo di questa alleanza il fatto che la modellizzazione matematica sia oggi alla base di decisioni di sanità pubblica riguardanti il controllo di malattie tradizionali ed endemiche, di infezioni emergenti e riemergenti così come è alla base della valutazione preventiva dell’impatto di malattie completamente nuove (le cosiddette pandemie causate da un virus mutante). Ovviamente una volta determinato il modello matematico che regola un fenomeno di natura bio-

logica, è necessario attraverso una fase sperimentale stabilire quanto il modello sia significativo, proprio come afferma G.F. Gause nella citazione iniziale.

Il primo a fare uso di un modello matematico in campo medico sembra essere Daniel Bernoulli nel 1760. Egli ne fece uso per valutare gli effetti dell'inoculazione contro il vaiolo. Da buon illuminista e basandosi sul suo modello, Bernoulli in generale raccomandava la Matematica come strumento di decisione. Questo lontano episodio può essere considerato l'inizio della "Matematica delle epidemie". Di fatto, per assistere al pieno coinvolgimento della modellizzazione matematica nelle questioni epidemiologiche, bisogna attendere l'inizio del secolo scorso. Infatti, il passo decisivo si compie attorno al 1920, con la modellizzazione della malaria da parte di Ronald Ross (premio Nobel per la Medicina) e con il modello di Kermack e McKendrick, che si colloca alla base di tutto il successivo sviluppo della teoria.

In questo elaborato rivolgeremo l'attenzione allo studio di modelli matematici con applicazioni biologiche: in particolare prenderemo in considerazione l'analisi dell'evoluzione di alcune tipologie di malattie infettive.

Nel capitolo 1 verranno poste le basi per una prima analisi dello sviluppo dinamico di una popolazione generica sotto alcune ipotesi restrittive, a cui in seguito verrà applicato un primo caso di modello epidemiologico.

Il capitolo 2 presenta uno studio del modello SIR mediante il quale è possibile svolgere l'analisi di malattie immunizzanti, ossia quelle per le quali una volta guariti si diventa immuni. È il caso del vaiolo o anche dell'epidemia che colpì Bombay nel 1905-1906.

Nel capitolo 3, invece, verranno sviluppati i modelli di tipo SI, che trattano l'evoluzione delle malattie non immunizzanti, come il raffreddore. Per questi tipi di modelli prenderemo in esame la tubercolosi, malattia che purtroppo vede un aumento di casi in Italia.

Indice

1	Diffusione di una infezione	6
1.1	Modello logistico a tempo continuo	6
1.2	Applicazione dell'equazione logistica ad un'infezione	12
1.3	Predizione dello sviluppo dell'epidemia	13
2	Il modello SIR	15
2.1	I modelli SIR	15
2.2	Parametri fondamentali per il controllo di un'epidemia	17
2.3	Modelli e dati effettivamente disponibili	21
2.3.1	Epidemia di peste di Bombay (1905 - 1906)	22
2.3.2	Influenza suina (H1N1).	23
3	Modello SI	24
3.1	Immunit� temporanea: il modello SI(R)	24
3.2	Nessuna immunit�: modello SI	29
3.3	Patologie da ambiente esterno	31
3.4	Tempo di latenza e modelli con ritardo	31
3.5	Modello SI con ritardo	32
3.5.1	Gonorrea	33
3.5.2	Tubercolosi	34
	Bibliografia	35

Capitolo 1

Diffusione di una infezione

*“A theory has only the alternative of being right or wrong.
A model has a third possibility: it may be right, but irrelevant”
(Manfred Eigen)*

1.1 Modello logistico a tempo continuo

Alla luce delle motivazioni che hanno portato l'uomo a cercare di riordinare la natura in modelli matematici, cerchiamo di comprendere ora quali sono i passaggi dell'evoluzione dinamica di una popolazione. Per far ciò costruiamo il cosiddetto *modello logistico* a tempo continuo.

Se consideriamo una popolazione generica, si possono proporre le seguenti ipotesi più che ragionevoli:

- durante un piccolo intervallo di tempo δt , in “assenza di problemi” (quali carestie o intervento di un'altra specie), ci sarà una percentuale $\alpha\delta t$ della popolazione che darà alla luce nuovi individui (diciamo in media k per parto), ed una percentuale $\beta\delta t$ che muore.
- i parti e le morti di individui diversi li considereremo eventi indipendenti.

Osserviamo che la prima ipotesi, ovvero che il tasso di natalità e di mortalità nell'intervallo δt siano proporzionali a δt , è molto naturale. Avremo quindi per la popolazione $p(t)$ al tempo t :

$$p(t + \delta t) = p(t) + [(k\alpha - \beta)\delta t]p(t)$$

Portando $p(t)$ al primo membro e dividendo per δt abbiamo

$$\frac{p(t + \delta t) - p(t)}{\delta t} = (k\alpha - \beta)p(t) \quad (1.1)$$

dalla quale vediamo che per δt tendente a zero, il membro a sinistra rappresenta

la *derivata* della funzione $p(t)$ rispetto al tempo, ossia al limite per $\delta t \mapsto 0$ la (1.1) diviene

$$\frac{dp(t)}{dt} = (k\alpha - \beta)p(t) \quad (1.2)$$

Possiamo notare che in caso di variazioni nelle condizioni esterne, come cibo e/o spazio disponibile per la popolazione, i parametri che esprimono il tasso di natalità e mortalità (risp. α e β , ed in realtà anche k) potrebbero dipendere dalla popolazione p , e forse anche dal tempo t . Questo perché qualunque ambiente avrà un numero massimo di individui che può sostenere stabilmente, in quanto la nascita di nuovi individui richiede la disponibilità di cibo per sostenere i genitori e la gravidanza. Nella nostra prima ipotesi tuttavia, abbiamo assunto che le condizioni esterne siano costanti; possiamo quindi modellizzare questo effetto ponendo che la natalità decresca linearmente con la taglia della popolazione, ovvero: $\alpha = \alpha_0 - \alpha_1 p$, e supporre invece che k e β siano costanti non solo rispetto al tempo ma anche al variare di $p(t)$. In questo caso otteniamo

$$\frac{dp(t)}{dt} = (k\alpha_0 - \beta)p(t) - \alpha_1 p^2(t) \quad (1.3)$$

Convien ora procedere con un cambio di variabili:

$$\frac{\alpha_1}{k\alpha_0 - \beta} p = x$$

$$k\alpha_0 - \beta = \lambda$$

che ci permette di ragionare con la popolazione ‘riscalata’, ovvero ci riportiamo ad un intervallo di valori per $x \in [0, 1]$ al di fuori dei quali abbiamo evoluzioni critiche della popolazione. Infatti osserviamo che $x = 1$ corrisponde al valore di $p_* = \frac{k\alpha_0 - \beta}{\alpha_1}$ che annulla la derivata (1.3). Ciò implica che la popolazione si assesti ad un valore costante. Per valori di $x > 1$ la (1.3) diventa invece negativa: in questo caso la popolazione supera p_x e, non essendoci risorse per un ulteriore aumento della popolazione, vengono intaccate le possibilità di vita degli individui esistenti. p_x corrisponde quindi al massimo valore della popolazione che l’ambiente può sostenere in modo permanente, o equivalentemente, con un uso sostenibile delle risorse.

Un ragionamento simile vede il comportamento della (1.3) per i valori di $x < 0$. Detto ciò la (1.3) diventa:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \lambda x(1 - x) \quad (1.4)$$

dove il termine λx , che rappresenta la crescita esponenziale, è mitigato da $-\lambda x^2$ che corrisponde alla competizione all’interno della popolazione e può essere interpretato come una sorta di attrito sociale proporzionale al numero di incontri tra individui nell’unità di tempo. Quando x non è troppo grande il termine $-\lambda x^2$ è trascurabile rispetto a λx e la popolazione cresce in modo esponenziale. Quando

x diventa grande, il termine $-\lambda x^2$ non è piú trascurabile e determina il rallentamento del rapido tasso di crescita.

Andiamo a vedere la soluzione dell'equazione logistica. L'equazione differenziale (1.4) puó essere integrata (per separazione di variabili) tra il tempo t_0 e il tempo t arbitrario. Dobbiamo quindi scrivere

$$\frac{1}{x(1-x)}dx = \lambda dt$$

da cui, integrando

$$\int_{x_0}^x \frac{1}{x'(1-x')}dx' = \int_{t_0}^t \lambda dt'$$

e risolvendo otteniamo

$$[\log(x') - \log(x' - 1)]_{x_0}^x = [\lambda t']_{t_0}^t.$$

Sostituendo i valori estremali degli intervalli di integrazione

$$\log(x) - \log(x - 1) - [\log(x_0) - \log(x_0 - 1)] = \lambda(t - t_0) \quad (1.5)$$

ed essendo x_0 e t_0 delle costanti possiamo introdurre una nuova costante c_0

$$\log(x_0) - \log(x_0 - 1) + \lambda t_0 = -c_0$$

e in questo modo la scrittura della (1.5) diviene piú semplice:

$$\log(x) - \log(x - 1) = \lambda t + c_0 \quad (1.6)$$

Possiamo ora passare agli esponenziali

$$e^{\log(x) - \log(x-1)} = e^{\lambda t + c_0}$$

che, usando la proprietá degli esponenziali e dei logaritmi e ponendo $c_1 = e^{c_0}$ ci permette di ottenere

$$\frac{x}{x-1} = c_1 e^{\lambda t}.$$

Moltiplicando ambo i membri per $(x-1)$, raccogliendo i termini in x e dividendo per il loro coefficiente risulta

$$x(t) = \frac{c_1 e^{\lambda t}}{c_1 e^{\lambda t} - 1}$$

e scrivendo $c_2 = c_1^{-1}$ otteniamo infine la soluzione dell'equazione logistica, che risulta essere

$$x(t) = \frac{1}{1 - c_2 e^{-\lambda t}}. \quad (1.7)$$

Questa può essere scritta anche in un altro modo: esplicitando questa equazione rispetto alla costante c_2 , abbiamo che

$$c_2 = e^{\lambda t} [1 - 1/x(t)] \quad (1.8)$$

che permette di costruire le soluzioni imponendo che la funzione a destra sia costante.

Esplicitando c_2 in funzione di $x(t_0) = x_0$ per una t_0 qualsiasi otteniamo

$$c_2 = e^{\lambda t_0} [1 - 1/x_0] \quad (1.9)$$

Valutiamo la (1.7) per i valori iniziali x_0 e t_0 ottenendo:

$$x(t) = \frac{1}{1 - (1 - 1/x_0)e^{-\lambda(t-t_0)}} \quad (1.10)$$

Si capisce da questa formula che al cambiare di λ non ci saranno veri cambiamenti: aumentare λ è come far scorrere il tempo piú in fretta, dunque semplicemente avremo una dinamica piú veloce, ma senza cambiamenti qualitativi. Questo è anche evidenziato dal grafico della soluzione. La differenza qualitativa è data solo dal valore del dato iniziale x_0 . In particolare possiamo notare, sia dal grafico che calcolando la derivata seconda della (1.10), che otteniamo un punto di flesso solo per valori di x_0 minori di $1/2$. Per tali valori possiamo quindi affermare che inizialmente la popolazione cresce rapidamente, fino ad arrivare al valore corrispondente al punto di flesso dopo il quale segue un rallentamento, dovuto all'avvicinamento in modo asintotico al valore $x = 1$ (valore che annulla la derivata dell'equazione (1.4): la popolazione rimane costante). Invece per valori di x_0 maggiori di $1/2$ siamo già nella fase di rallentamento dell'accrescimento della popolazione, arrivando comunque allo stesso risultato asintotico. Studiando la (1.10) per valori iniziali di x_0 maggiori di 1, possiamo confermare l'osservazione fatta in precedenza: la popolazione diminuisce ad esempio a causa della mancanza di cibo sufficiente a sfamare l'intera popolazione. Essa diminuirá fino a tendere, anche in questo caso, al valore asintotico $x = 1$.

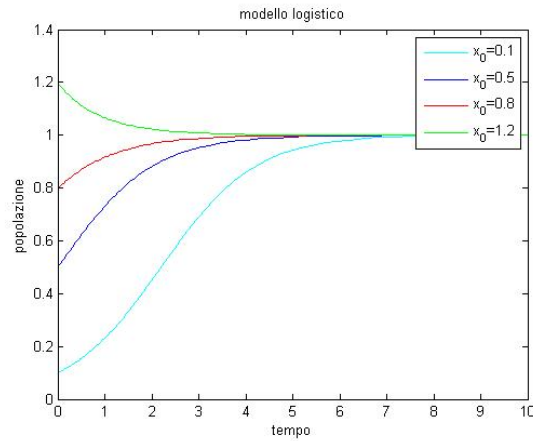


Figura 1.1: Evoluzioni al variare di x_0 per $x_0 = 0.1; 0.5; 0.8; 1.2$ con $\lambda = 1$.

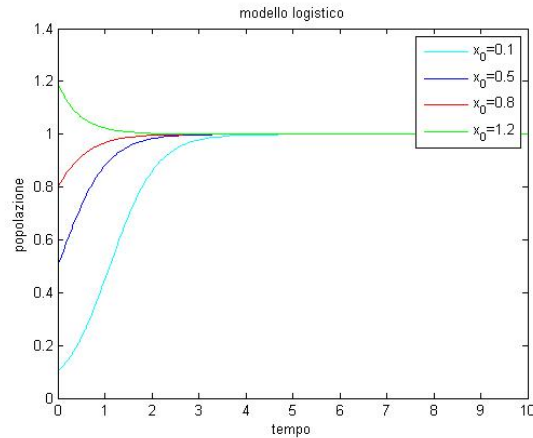


Figura 1.2: Evoluzioni al variare di x_0 per $x_0 = 0.1; 0.5; 0.8; 1.2$ con $\lambda = 2$.

Vi sono alcuni esempi significativi che confermano l'aderenza della realtà della legge logistica, il primo è legato all'esperimento del biologo G.F. Gause sullo sviluppo di un protozoo detto *Paramecium Caudatum* ed il secondo relativo all'esperimento dello statistico Pearl, che allevò in laboratorio una popolazione di *Drosophila Melanogaster*, e la curva di evoluzione ottenuta in modo sperimentale è una buona approssimazione di quella logistica.

Vi sono altri fenomeni che hanno un'interpretazione matematica con la stessa equazione, come la trasmissione di un'infezione.

Qui di seguito riportiamo il codice *Matlab* relativo ai grafici precedentemente illustrati.

```

1 - clear all
2 - close all
3 - clc
4
5 - t=[0:0.1:10]
6 - %per lambda=1
7 - e=inline('1/(1-(1-1/0.1)*exp(-c))') % per x_0= 0.1
8 - fplot(e, [0,10], 'c')
9 - hold on
10 - f=inline('1/(1+exp(-c))') % per x_0= 0.5
11 - fplot(f, [0,10])
12 - hold on
13 - g=inline('1/(1-(1-1/0.8)*exp(-c))') %per x_0= 0.8
14 - fplot(g, [0,10], 'r')
15 - hold on
16 - h=inline('1/(1-(1-1/1.2)*exp(-c))') %per x_0= 1.2
17 - fplot(h, [0,10], 'g')
18 - xlabel('tempo')
19 - ylabel('popolazione')
20 - legend('x_0=0.1','x_0=0.5','x_0=0.8 ','x_0=1.2')
21 - title('modello logistico')
22
23 - figure
24 - %per lambda=2
25 - i=inline('1/(1-(1-1/0.1)*exp(-2*c))') % per x_0= 0.1
26 - fplot(i, [0,10], 'c')
27 - hold on
28 - a=inline('1/(1+exp(-2*c))') % per x_0= 1/2
29 - fplot(a, [0,10])
30 - hold on
31 - b=inline('1/(1-(1-1/0.8)*exp(-2*c))') %per x_0= 0.8
32 - fplot(b, [0,10], 'r')
33 - hold on
34 - tr=inline('1/(1-(1-1/1.2)*exp(-2*c))') %per x_0= 1.2
35 - fplot(tr, [0,10], 'g')
36 - xlabel('tempo')
37 - ylabel('popolazione')
38 - legend('x_0=0.1','x_0=0.5','x_0=0.8 ','x_0=1.2')
39 - title('modello logistico')

```

Figura 1.3: Codice *Matlab* per i grafici precedenti.

1.2 Applicazione dell'equazione logistica ad un'infezione

Dopo aver esaminato il modello per la crescita logistica di una popolazione, andiamo a descrivere ora cosa succede nel caso generico di una diffusione di una infezione. Consideriamo una popolazione chiusa composta di N individui e facciamo le seguenti ipotesi semplificatrici:

- Tutti gli individui sono egualmente esposti all'infezione;
- Tutti gli individui infetti sono egualmente contagiosi;
- La malattia si trasmette per contagio diretto con una certa probabilità μ ad ogni contatto tra un infetto e un non-infetto;
- Una volta infettato, un individuo è immediatamente contagioso e resta infetto (e dunque contagioso) per tutta la durata di tempo in cui studiamo il fenomeno;
- Il fatto di essere infetto non modifica le abitudini dei portatori, ed in particolare non riduce oltre misura la frequenza dei contatti con i non infetti.

Si tratta di un modello che possiamo applicare ad esempio ad un'infezione asintomatica (per lo meno per il tempo t su cui studiamo la diffusione dell'infezione); o ad un'infezione che lo sia almeno per un tempo sufficiente a trasmetterla come avviene ad esempio per la varicella. Dalle nostre ipotesi possiamo assumere che il numero di nuovi infetti per unità di tempo sarà proporzionale, attraverso la costante μ , al numero di contatti tra portatori e non-portatori dell'infezione.

Indichiamo con $p(t)$ e $q(t)$ rispettivamente il numero di infetti e il numero di non infetti, con $p + q = N$; il numero di contatti, ν , fra questi per unità di tempo sarà proporzionale al prodotto pq con una costante di proporzionalità k , ovvero $\nu = kpq$. Ogni contatto con un infetto ed un non-infetto porta al contagio di quest'ultimo con una probabilità μ . Avremo dunque:

$$\frac{dp}{dt} = k\mu pq = \alpha pq$$

con $\alpha = k\mu$. Poiché $p + q = N$ possiamo scrivere $q(t) = N - p(t)$, e dunque l'equazione precedente diventa

$$\frac{dp}{dt} = \alpha p(N - p) \tag{1.11}$$

Anziché considerare il numero di infetti p , è più conveniente studiare la quantità $x = p/N$, che rappresenta la percentuale di infetti nella popolazione. Ciò equivale a scrivere

$$p(t) = Nx(t),$$

e la nostra equazione diviene

$$N \frac{dx}{dt} = \alpha N x (N - Nx) = \alpha N^2 x (1 - x)$$

Dividendo ambo i membri per N , e scrivendo $A = \alpha N$, abbiamo dunque

$$\frac{dx}{dt} = Ax(1 - x); \quad (1.12)$$

che si tratta proprio dell'equazione logistica studiata nella sezione precedente. In questo caso la curva logistica descrive la percentuale di infetti al variare del tempo: possiamo notare che quando quasi tutta la popolazione è infetta, il numero di nuovi infetti cresce molto lentamente, così come quando pochissimi sono gli infetti. Ciò è dovuto alla bassa probabilità di incontro tra infetti e non infetti: intuitivamente, quando quasi tutta la popolazione è infetta, quasi tutti gli incontri avverranno tra infetti, e quando quasi tutta la popolazione è non infetta, quasi tutti gli incontri avverranno tra non infetti.

1.3 Predizione dello sviluppo dell'epidemia

Grazie alle analisi svolte nelle precedenti sezioni possiamo ora volgere lo sguardo verso un utilizzo pratico delle relazioni ricavate. Immaginiamo di accorgerci dell'esistenza di una malattia ad un tempo τ_1 quando essa raggiunge il 5% della popolazione e diventi del 10% ad un tempo τ_2 . A partire da queste due misurazioni possiamo predire lo sviluppo dell'epidemia, ad esempio determinare quando il 50% della popolazione sarà infetto. Ricordiamo che la soluzione generale della (1.12), come visto nella prima sezione, è data da:

$$x(t) = \frac{1}{1 - c_0 e^{-At}}. \quad (1.13)$$

con c_0 costante arbitraria che possiamo ricavare considerando la (1.13) al tempo iniziale $t = 0$. In termini di $x(0)$, abbiamo $(1 + c_0)x_0 = 1$ e dunque

$$c_0 = x_0^{-1} - 1.$$

Pertanto la (1.13) si riscrive come:

$$x(t) = \frac{e^{At} x_0}{(1 - x_0) + e^{At} x_0}. \quad (1.14)$$

Se supponiamo che al tempo $t = 0$ vi sia solo un individuo infetto, ossia $x(0) = 1/N$, otteniamo

$$x(t) = \frac{e^{At}}{(N - 1) + e^{At}} = \frac{1}{1 + (N - 1)e^{-At}} \quad (1.15)$$

Invertendo la precedente relazione, riusciamo ad esprimere t in funzione di x .

$$\begin{aligned}
 x[1 + (N - 1)e^{-At}] &= 1, \\
 (N - 1)e^{-At} &= (1/x) - 1 = \frac{1 - x}{x}, \\
 e^{-At} &= \frac{1 - x}{(N - 1)x}, \\
 -At &= \log\left[\frac{1 - x}{(N - 1)x}\right], \\
 t &= \frac{\log((N - 1)x) - \log(1 - x)}{A}. \tag{1.16}
 \end{aligned}$$

Notiamo che N è nota, ma A , che misura la velocità di contagio, deve essere determinata da un'indagine epidemiologica. Supponiamo ad esempio che $N = 10.000$, dunque, per $x = 0.05$ e $x = 0.10$, sarà

$$t(0.05) = A^{-1}6.25658 ; t(0.10) = A^{-1}7.01302$$

e pur non sapendo quanto valga τ_1 avendo posto l'origine dei tempi a $t = 0$, conosciamo la differenza $\tau_2 - \tau_1 = t(0.10) - t(0.05) = \delta t$. Possiamo quindi scrivere

$$A^{-1}(7.01302 - 6.25658) = \delta t,$$

ovvero

$$A = \frac{0.7472}{\delta t}.$$

Avendo determinato A possiamo applicare la (1.16) per sapere quando sarà $x = 0.5$ o $x = 0.9$. Troviamo infatti

$$t(0.5) = \frac{9.2102}{A} \simeq 12.33(\delta t) ; t(0.9) = \frac{11.4075}{A} \simeq 15.27(\delta t).$$

Capitolo 2

Il modello SIR

“Ai giudici che, in Milano, nel 1630, condannarono a supplizi atrocissimi alcuni accusati d’aver propagata la peste con certi ritrovati sciocchi non men che orribili, parve d’aver fatto una cosa talmente degna di memoria, che, nella sentenza medesima, dopo aver decretata, in aggiunta de’ supplizi, la demolizion della casa d’uno di quegli sventurati, decretaron di piú, che in quello spazio s’innalzasse una colonna, la quale dovesse chiamarsi infame, con un’iscrizione che tramandasse ai posteri la notizia dell’attentato e della pena. E in ciò non s’ingannarono: quel giudizio fu veramente memorabile”
(Alessandro Manzoni)

Se l’uomo ha da sempre convissuto con le malattie infettive e se anche gli scenari drammatici della propagazione di pestilenze sembrano appartenere al lontano passato, il problema di affrontare sempre nuove emergenze sanitarie non è mai tramontato. Al giorno d’oggi la peste prende di volta in volta nomi diversi (o sigle come AIDS, SARS, EBOLA, Aviaria e così via), ma non scompare la paura di trovarsi coinvolti in una pandemia... così come non cambiano la paura nei confronti dell’untore e l’antica diffidenza per il diverso, magari vicino di casa... Ciò rende purtroppo attuale l’amara riflessione del Manzoni. Nella nostra trattazione prenderemo in considerazione lo studio di malattie come il Vaiolo, che si concludono con l’immunizzazione del malato.

2.1 I modelli SIR

Nel capitolo precedente abbiamo avuto modo di analizzare un primo modello di diffusione di una malattia infettiva. Tuttavia, si tratta ancora di un modello poco realistico. Passiamo quindi al livello successivo prendendo in considerazione i cosiddetti modelli SIR che possono essere fatti risalire al lavoro dei già citati W.O. Kermack and A.G. McKendrick. Tali modelli prevedono che la popolazione sia divisa in tre classi: i suscettibili (S), ossia coloro che sono suscettibili di essere

infettati, gli infettivi (I), ed i rimossi (R). Questi ultimi sono coloro che sono già stati contagiati e sono ora non più infettivi né suscettibili, o perché guariti o, in caso di malattie gravi, perché morti. Supponiamo di analizzare una popolazione che vive in un sistema isolato (ovvero in comunità chiuse isolate dal mondo esterno) trascurando i fenomeni naturali di natalità e mortalità, in quanto essi si manifestano in tempi lunghi rispetto al propagarsi dell'infezione. Si possono immaginare diversi casi di evoluzione dell'infezione come ad esempio quelle situazioni in cui dopo la guarigione si ottiene l'immunità solo temporanea, oppure casi più semplici in cui non esistono i rimossi (per esempio per un'infezione non letale che non conferisce immunità). Noi assumiamo che una volta passato per la fase infettiva, un paziente venga rimosso definitivamente dalla dinamica dell'infezione, ovvero che una volta guarito mantenga un'immunità perpetua all'infezione in questione. In questi termini l'andamento sarà sintetizzato nel seguente schema:

$$S \mapsto I \mapsto R$$

Supponiamo inoltre che:

1. non vi sia tempo di incubazione, ossia che ogni infetto sia immediatamente infettivo;
2. il contagio avvenga per contatto diretto;
3. la probabilità di incontro tra due qualsiasi individui della popolazione sia la stessa;
4. ogni individuo malato abbia una probabilità di guarigione per unità di tempo costante.

Come al solito indichiamo con N il numero totale di individui nella popolazione, che supponiamo costante ricordando che eventuali morti a seguito dell'infezione vengono conteggiati nella categoria (R), e con $S(t)$, $I(t)$ ed $R(t)$ il numero di individui in ognuna delle tre classi al tempo t . Dunque per ogni t risulta

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

Poiché abbiamo assunto che il contagio avvenga per contatto diretto (2) e che gli incontri tra due qualsiasi individui siano equiprobabili (3), il numero di nuovi contagiati, ed anche di nuovi infetti (1), per unità di tempo, sarà proporzionale al numero di contatti tra individui nella classe S ed individui nella classe I , ossia proporzionale al prodotto SI . D'altra parte per l'ipotesi (4) nella stessa unità di tempo vi saranno degli individui malati e quindi infettivi che guariscono proporzionalmente al numero dei malati. Abbiamo quindi le seguenti equazioni SIR, con α e β parametri positivi:

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha SI \end{cases} \quad (2.1)$$

i cui dati iniziali che dobbiamo considerare sono del tipo $I(0) = I_0$, che indica

un primo nucleo di individui infetti, $R(0) = R_0$ non necessariamente nullo in quanto vi possono essere degli individui naturalmente immuni dall'infezione, e $S(0) = S_0 = N - I_0 - R_0$. Possiamo ora esprimere la popolazione di una delle classi, ad esempio $R(t)$, in termini delle popolazioni delle altre due, ottenendo:

$$R(t) = N - S(t) - I(t).$$

Ciò ci permette di considerare solamente le ultime due equazioni SIR della (2.1) che riscriviamo come

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = (\alpha S - \beta)I \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha SI \end{cases} \quad (2.2)$$

Possiamo già fare delle prime osservazioni: vediamo che $dS/dt < 0$, e in particolare che se $S < \beta/\alpha$ allora $dI/dt < 0$. In termini pratici se fin dall'inizio il numero di suscettibili è inferiore al valore di soglia $\gamma = \beta/\alpha$, ovvero se $S_0 < \beta/\alpha$, l'infezione non si propaga, ovvero il numero di infetti non aumenta (pur essendoci dei nuovi malati comunque sia in misura inferiore ai malati che guariscono). D'altra parte, se $S_0 > \gamma$, allora I cresce finché S non scende sotto il valore di soglia γ . Dunque il valore massimo di $I(t)$, che chiameremo I_* , è raggiunto per $S = \gamma$.

Quando il numero di infetti diventa ad un certo punto maggiore di I_0 siamo all'inizio della propagazione dell'infezione e possiamo parlare di vera e propria epidemia. La situazione diventa critica nel caso in cui $I(t) \gg I_0$ per qualche valore t o ancora peggio in quello in cui il valore massimo raggiunto da $I(t)$ rappresenta una parte considerevole di N .

2.2 Parametri fondamentali per il controllo di un'epidemia

Entriamo nel cuore dell'analisi di tali modelli. Come abbiamo precedentemente detto l'epidemia può iniziare solo se S_0 è superiore al valore di soglia $\gamma = \beta/\alpha$, ossia la condizione per lo sviluppo dell'epidemia è:

$$S_0 > \gamma = \beta/\alpha.$$

Il parametro γ è anche detto *tasso relativo di rimozione*, poiché misura quanto la rimozione, ovvero guarigione o morte, sia più veloce dell'infezione. Vi è una definizione anche per il suo inverso, $\gamma^{-1} = \alpha/\beta$, detto *tasso di contatto*. Il numero $r = (\alpha/\beta)S_0$ è anche detto *tasso riproduttivo* dell'infezione, o tasso di infezione, nella popolazione; esso misura quante infezioni secondarie sono prodotte da ogni infezione primaria quando l'infezione è introdotta nella popolazione. Chiaramente, $r > 1$ corrisponde al caso epidemico ed è su questo parametro che deve concentrarsi l'attenzione delle istituzioni sanitarie per poter ridurre le conseguenze. Per una determinata infezione α e β sono dati e l'unica variante è data da S_0 , ovvero dalla frazione S_0/N di suscettibili sul totale della popolazione. Questo può essere diverso da uno o a causa di una immunità acquisita geneticamente o a seguito di una campagna di vaccinazione. Chiaramente un modo per ridurre il tasso riproduttivo è quello di ridurre il numero di suscettibili S_0 , e per far ciò il metodo più comune è la vaccinazione. Quest'ultima ha avuto un importante

successo nell'eradicazione del vaiolo. Negli U.S.A. ha ridotto le incidenze di morbillo da 894,134 casi riportati nel 1941 a 135 nel 1997, con riduzioni simili per quanto riguarda poliomelite e altre malattie infantili. Sebbene la vaccinazione di massa sembra essere il modo piú economico, sicuro ed effettivo per il controllo delle malattie, comunque bisogna tenere presente che nessuna medicina è totalmente esente da rischi per quanto piccoli essi possano essere (anche se sono stati registrati alcuni casi di morte istantanea dovuti a vaccini contro il tetano e la difterite). Bisogna ricordare inoltre che la vaccinazione non solo offre protezione al singolo individuo ma anche all'intera comunità, in quanto mantiene il tasso riproduttivo effettivo sotto al livello critico che potrebbe portare allo sviluppo di un'epidemia. Il punto importante da tenere presente è che un'epidemia può svilupparsi velocemente se il tasso riproduttivo aumenta sopra al valore critico. Noi consideriamo il caso in cui in assenza di vaccinazione i suscettibili sono $S_0^* = N$; allora vaccinando una percentuale della popolazione μ , il numero dei suscettibili diviene

$$S_0 = S_0(\mu) = (1 - \mu)S_0^* \simeq (1 - \mu)N$$

cioè possiamo scendere sotto il valore di soglia se $(1 - \mu)N < \gamma$, pur di vaccinare una sufficiente frazione μ della popolazione, $\mu > 1 - (\gamma/N)$.

Nel caso in cui si abbia un'epidemia, è importante saper stimare in anticipo qual è la percentuale totale della popolazione che sarà colpita - ossia qual è il limite di $S(t)$ per grandi t (o equivalentemente il limite di $R(t)$; ricordiamo che $I(t) \mapsto 0$ per grandi t in ogni caso); nonché quale sarà la percentuale massima della popolazione che sarà colpita ad un dato istante, ovvero il valore di I_*/N : questa sarà una misura delle precauzioni sanitarie da approntare, o delle conseguenze da sopportare.

Torniamo alle equazioni del sistema (2.2) e proviamo a risolverle in forma parametrica. Consideriamo I in funzione di S :

$$\frac{dI}{dS} = \frac{\alpha SI - \beta I}{-\alpha SI} = -1 + \frac{\beta}{\alpha S}. \quad (2.3)$$

Possiamo riscriverla come

$$dI = \left[-1 + \frac{\beta}{\alpha S} \right] dS$$

ed integrando otteniamo

$$I(S) = c_0 - S + \frac{\beta}{\alpha} \log(S). \quad (2.4)$$

La costante c_0 si esprime in funzione dei valori iniziali come

$$c_0 = I_0 + S_0 - \frac{\beta}{\alpha} \log(S_0). \quad (2.5)$$

Dalle ultime due relazioni possiamo ricavare il valore di S_∞ di S quando I è pari a zero, ossia al termine dell'epidemia, che corrisponde al limite di $S(t)$ per $t \mapsto \infty$.

$$-\frac{\beta}{\alpha} \log(S_\infty) + S_\infty = c_0 = I_0 + S_0 - \frac{\beta}{\alpha} \log(S_0);$$

È ragionevole supporre che $I_0 \ll S_0$, cosicché il termine I_0 può essere trascurato, e possiamo (ricordando che $\beta/\alpha = \gamma$) considerare l'equazione

$$S_\infty - \gamma \log(S_\infty) = S_0 - \gamma \log(S_0),$$

che possiamo scrivere anche come

$$\log\left(\frac{S_0}{S_\infty}\right)^\gamma = S_0 - S_\infty. \quad (2.6)$$

Per risolvere la prima questione, ovvero calcolare una stima della percentuale totale della popolazione che sarà colpita, basta mettere in evidenza il rapporto $S_\infty/S_0 = \sigma \in [0, 1]$, che indica la frazione della popolazione che non sarà toccata dall'epidemia. La (2.6) diventa quindi

$$\sigma = 1 + \log(\sigma^{\frac{\gamma}{S_0}}) = 1 + \frac{\gamma}{S_0} \log(\sigma). \quad (2.7)$$

In ogni caso, l'equazione che lega S_∞ al dato iniziale è un'equazione trascendente, e non può essere risolta esattamente; è comunque possibile, e facile, risolverla numericamente con la precisione voluta, come evidenziato nei seguenti grafici.

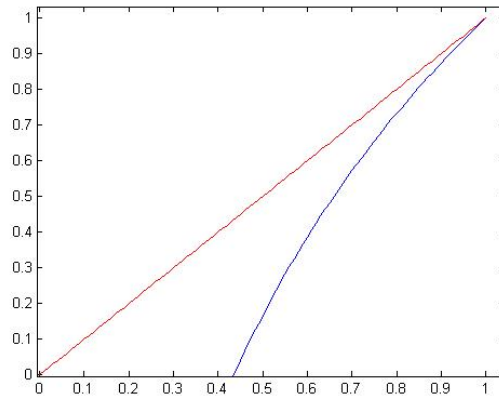


Figura 2.1: Soluzione numerica dell'equazione (2.7). Sono mostrati i grafici della funzione $y_1(\sigma) = \sigma$ (rosso) e $y_2(\sigma) = 1 + \frac{\gamma}{S_0} \log(\sigma)$ (blu). In questo grafico $\gamma/S_0 = 1.2$, non abbiamo intersezioni essendo $S_0 < \gamma$; non si sviluppa quindi l'epidemia.

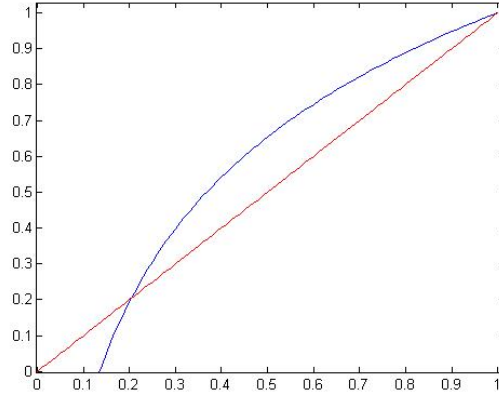


Figura 2.2: Stesse funzioni mostrate nel grafico precedente solo che in questo caso $\gamma/S_0 = 0.5$. Abbiamo quindi $S_0 > \gamma$, e si sviluppa un'epidemia, al termine della quale restano $S_\infty \approx (0.203)S_0$ individui non toccati dall'epidemia.

Veniamo ora alla seconda questione: la valutazione dell'ampiezza dell'epidemia al suo picco, ossia la stima del valore I_* . Ci troviamo quindi nel caso in cui $S_0 > \gamma$ altrimenti, come già detto, non si svilupperebbe un'epidemia. Sapendo che il valore massimo di I si raggiunge per $S = \gamma = \beta/\alpha$ e, memori dell'equazione (2.4), riusciamo a valutare quanto l'epidemia sarà diffusa nel momento di massima intensità: abbiamo infatti

$$I_* = I(\gamma) = c_0 - \gamma + (\gamma)\log(\gamma). \quad (2.8)$$

Ricordandoci dell'equazione (2.5), e supponendo nuovamente che al tempo $t = 0$ si abbia $I_0 \ll S_0$, e dunque $I_0 + S_0 \simeq S_0$, abbiamo $c_0 \simeq S_0 - \gamma \log(S_0)$. La (2.8) diventa

$$I_* \simeq (S_0 - \gamma) + \gamma[\log(\gamma) - \log(S_0)] = (S_0 - \gamma) - \gamma \log\left(\frac{S_0}{\gamma}\right). \quad (2.9)$$

Arrivati a questo punto è rilevante chiedersi come la severità dell'epidemia sia influenzata da una campagna di vaccinazione. Supponiamo che in assenza di vaccinazione i suscettibili siano essenzialmente la totalità della popolazione, cosicché la (2.9) si scrive anche

$$I_* \simeq (N - \gamma) + \gamma[\log(\gamma) - \log(N)] = (N - \gamma) - \gamma \log\left(\frac{N}{\gamma}\right). \quad (2.10)$$

Se invece viene vaccinata con successo una frazione μ della popolazione, abbiamo $S_0 = (1 - \mu)N$ e quindi il massimo di $I(t)$ sarà dato da

$$I_*(\mu) \simeq [(1 - \mu)N - \gamma] - \gamma \log\left[(1 - \mu)\frac{N}{\gamma}\right].$$

Notiamo che la soglia per evitare che un'epidemia possa avere luogo è data da $S_0 = \gamma$, ossia da $(1 - \mu)N = \gamma$: per prevenire l'epidemia è necessario, come abbiamo già determinato in precedenza, che sia vaccinata una frazione della popolazione pari almeno a $\mu_0 = 1 - \gamma/N$.

D'altra parte, una campagna di vaccinazione che non raggiunga una frazione μ_0 della popolazione attenuerà comunque la gravità dell'epidemia; la (2.10) fornisce una descrizione quantitativa della relazione tra ampiezza della campagna di vaccinazione e severità dell'epidemia.

2.3 Modelli e dati effettivamente disponibili

Purtroppo in una vera malattia spesso è effettivamente possibile conoscere solo il numero di malati che si rivolgono al sistema sanitario. Supponiamo che i medicinali siano immediatamente efficaci almeno per quanto riguarda la cessazione dell'infettività, o che i pazienti più gravi vengano isolati; in tal caso i malati possono essere considerati come rimossi e, di conseguenza, conosciamo solo la funzione $R(t)$. Per poter confrontare il nostro modello con l'esperienza dobbiamo quindi descrivere i risultati fin qui ottenuti in termini di $R(t)$; cioè proprio della quantità di cui non ci siamo occupati. Ripartiamo dal sistema (2.1) ricavando

$$\frac{dS}{dR} = \frac{-\alpha SI}{\beta I} = -\frac{S}{\gamma}$$

e integrando otteniamo facilmente $S = c_0 e^{-R/\gamma}$, con $c_0 = S_0 e^{R_0/\gamma}$, e quindi

$$S = S_0 e^{-\frac{R-R_0}{\gamma}}. \quad (2.11)$$

Per $R_0 = 0$ abbiamo semplicemente

$$S = S_0 e^{-\frac{R}{\gamma}}. \quad (2.12)$$

Con tali equazioni non riusciamo ancora a determinare la corrispondenza dei dati sperimentali con il modello, in quanto ci serve una soluzione effettiva, sia pur approssimata, delle equazioni, o almeno dell'equazione per $R(t)$.

Ricordando la (2.1) e usando la relazione $R(t) = N - S(t) - I(t)$, risulta

$$\frac{dR}{dt} = \beta I = \beta(N - R - S). \quad (2.13)$$

D'altra parte la (2.11) permette di esprimere S in funzione di R : abbiamo

$$N - R - S_0 e^{-\frac{R-R_0}{\gamma}} = N - R - c_0 e^{-\frac{R}{\gamma}}$$

e quindi la (2.13) diviene

$$\frac{dR}{dt} = \beta(N - R - c_0 e^{-\frac{R}{\gamma}}). \quad (2.14)$$

Si tratta di un'equazione trascendente, che non può quindi essere risolta. Notiamo però che se R/γ è piccolo, come spesso accade, allora possiamo approssimare l'esponenziale col suo sviluppo in serie. Infatti ricordando che per $|x| \ll 1$,

$$e^{-x} \simeq 1 - x + \frac{x^2}{2}$$

ed inserendo questa nella (2.13),abbiamo

$$\frac{dR}{dt} = \beta[N - R - S_0(1 - \frac{R}{\gamma} + \frac{(\frac{R}{\gamma})^2}{2})].$$

Riordinando i termini, questa si scrive come

$$\frac{dR}{dt} = \beta[(N - S_0) + (\frac{S_0}{\gamma} - 1)R - \frac{S_0}{2\gamma^2}R^2]. \quad (2.15)$$

Si tratta di un'equazione del tipo

$$\frac{dx}{dt} = A + Bx + Cx^2$$

che ha soluzione

$$x(t) = -\frac{B}{2C} + \frac{\sqrt{-B^2 + 4AC}}{2C} \tan\left[\frac{1}{2}\sqrt{-B^2 + 4AC}t + k_0\right];$$

qui k_0 è una costante che può essere determinata a partire dal valore iniziale $x(0) = x_0$ come

$$k_0 = \arctan\left[\frac{B + 2Cx_0}{\sqrt{-B^2 + 4AC}}\right].$$

Usando questa formula generale otteniamo che la soluzione generale della (2.15) si esprime attraverso le costanti

$$\varphi = \frac{1}{k} \operatorname{arctanh}\left[\frac{S_0}{\gamma} - 1\right]; \quad k = \sqrt{\left(\frac{S_0}{\gamma} - 1\right)^2 + 2\frac{S_0}{\gamma^2}(N - S_0)}$$

come

$$R(t) = \frac{\gamma^2}{S_0} \left[\left(\frac{S_0}{\gamma} - 1 \right) + k \tanh\left(\frac{k\beta t}{2} - \varphi \right) \right]. \quad (2.16)$$

Differenziando questa otteniamo il tasso di rimozione, ossia i nuovi rimossi in funzione del tempo. Risulta che

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\beta k^2 \gamma^2}{2S_0 \cosh^2\left[\frac{\beta k t}{2} - \varphi\right]}. \quad (2.17)$$

In una epidemia reale i parametri che appaiono nella (2.17), ossia β , γ , ed S_0 non sono noti (le costanti k e φ sono definite in termini di questi), e vanno determinati statisticamente. Vediamo qualche esempio.

2.3.1 Epidemia di peste di Bombay (1905 - 1906)

L'epidemia che colpì Bombay agli inizi del Novecento durò per almeno un anno e, poiché molte delle vittime affette dall'epidemia morirono, il numero di rimossi R per settimana, ovvero dR/dt , è approssimativamente uguale al numero di decessi per settimana. Considerando che la gravità dell'epidemia non era così elevata, in confronto alla popolazione totale, Kermack e McKendrick (1927) confrontarono i dati attuali con la (2.17) e determinarono i fit migliori per i tre parametri che portarono a

$$\frac{dR}{dt} = \frac{890}{\cosh^2(0.2t - 3.4)}.$$

Questo viene illustrato nella figura seguente.

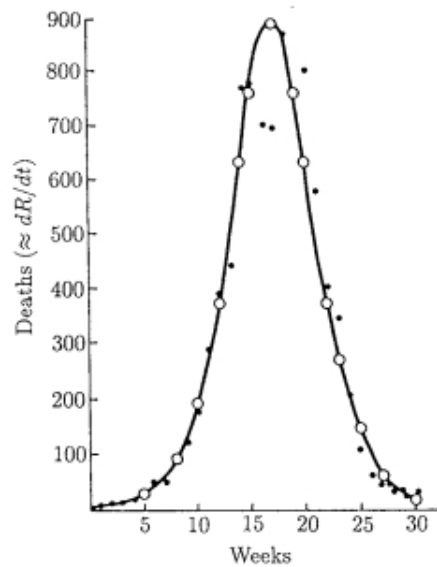


Figura 2.3: Epidemia di Bombay del 1905 - 1906). Confronto fra i morti registrati (●) e previsti dalla teoria (○) per settimana.

2.3.2 Influenza suina (H1N1).

Abbiamo già evidenziato come il tasso riproduttivo r sia un parametro fondamentale per l'individuazione dello sviluppo di un'epidemia. Per quanto riguarda l'influenza suina, questo valore è stato stimato essere tra 1.4 e 1.6, leggermente superiore al tasso r per le influenze stagionali che si aggira intorno a 1.3.

Sono stati effettuati diversi studi per valutare il livello di intervento necessario per contenere epidemie di diversa importanza. Per esempio Colizza simulò una ipotetica epidemia in grado di colpire 3.100 aree urbane in 220 paesi. Quando r era meno di 1.9 egli trovò che l'epidemia poteva essere ridotta significativamente se $\sim 2 - 6\%$ della popolazione veniva sottoposto a trattamenti antivirali. Tuttavia, quando simulò un'epidemia severa con $r = 2.3$ dimostrò che anche se il 20% della popolazione veniva sottoposto a trattamenti antivirali, il 30 - 40% della popolazione veniva colpito dall'infezione.

Altri studiosi determinarono che per affrontare e contenere un'epidemia con $r \sim 2.1$ doveva essere messa a disposizione una combinazione di vaccinazioni e farmaci antivirali, mentre per epidemie severe $r \sim 2.4$, era necessario predisporre maggiori farmaci antivirali, vaccinazione e anche la quarantena.

Ad esempio lo scienziato Ferguson modellò un'epidemia nel Sud Est asiatico con un $r \sim 1.6$. Egli calcolò che per attuare la sua strategia di controllo erano necessari tre milioni di cicli di cura antivirali.

In base allo studio precedentemente fatto, possiamo concludere che teoricamente è possibile contenere l'epidemia di H1N1, anche se questo implica uno sforzo soprattutto da parte dei paesi ricchi. È infatti necessaria una strategia di cooperazione globale affinché i paesi più benestanti condividano i loro vaccini e farmaci con i paesi in difficoltà.

Capitolo 3

Modello SI

“Per comprendere e provare alcuni teoremi occorre estendere la propria mente oltre i suoi confini: l’informatica, la scienza della informazione e della computazione possono fare questo. E quando ci riescono, quello che si ottiene è di una bellezza astratta, quasi matematica nella sua perfezione: è come la musica, che è in grado di regalare a chiunque una esperienza assoluta”

(Robin Milner)

Consideriamo il caso piú semplice, di una infezione per la quale non si ha immunitá neanche temporanea: i malati guariti sono immediatamente nuovamente suscettibili. Esempi di malattie di questo genere possono essere in natura il raffreddore, la tubercolosi o la gonorrea.

Procediamo con l’analisi distinguendo il caso in cui non si ha nessuna immunitá, e quello in cui l’immunitá è solo temporanea.

3.1 Immunitá temporanea: il modello SI(R)

Ricordiamo le equazioni del modello SIR analizzate nel capitolo precedente:

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha SI \end{cases} \quad (3.1)$$

Queste assumono che dopo la fase infettiva i soggetti siano rimossi in permanenza, ossia lo schema dell’evoluzione per ogni individuo è $S \mapsto I \mapsto R$, ove la prima transizione puó avvenire o meno.

Vogliamo ora considerare il caso in cui l’immunitá è solo temporanea, ovvero lo schema diviene

$$S \mapsto I \mapsto R \mapsto S.$$

In questo caso dobbiamo modificare il sistema (3.1) introducendo un tasso effettivo ρ di ritorno allo stato suscettibile:

$$\begin{cases} \frac{dR}{dt} = \beta I - \rho R \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \rho R \end{cases} \quad (3.2)$$

Indichiamo questo modello come SI(R), per sottolineare la temporaneità della rimozione. Come nel caso dei modelli SIR, anche ora abbiamo la conservazione del numero totale $S + I + R = N$ che ci permette di ottenere la popolazione R in funzione delle altre, $R = N - S - I$. In questo modo la (3.2) diventa

$$\begin{cases} \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \\ \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \rho(N - S - I) \end{cases} \quad (3.3)$$

Nelle figure successive viene graficata la (3.3) in cui inizialmente è presente un solo individuo infettivo e nessun rimosso, per $N = 100$, $\alpha = 0.01$, $\beta = 0.2$, $\rho = 0.1$ e dati iniziali $I(0) = 1$, $R(0) = 0$.

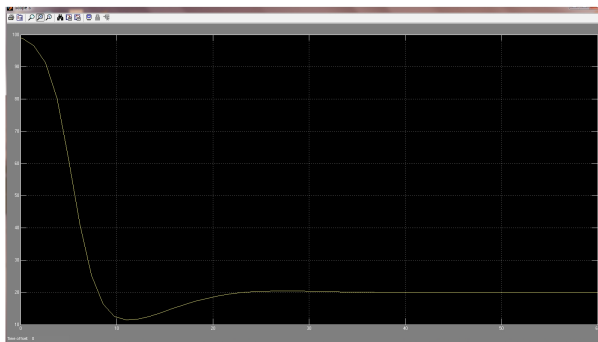


Figura 3.1: Si tratta della curva $S(t)$

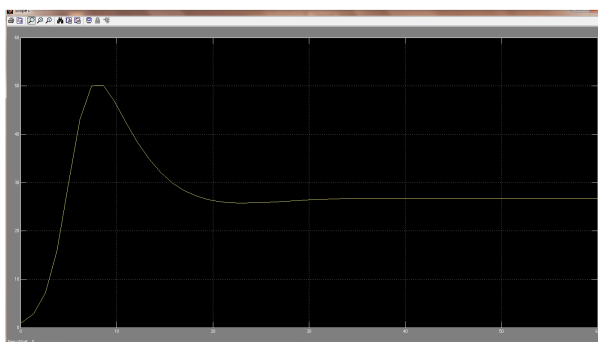


Figura 3.2: Si tratta della curva $I(t)$

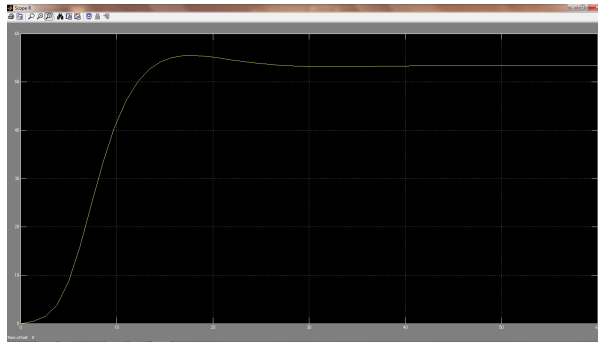


Figura 3.3: Si tratta della curva $R(t)$

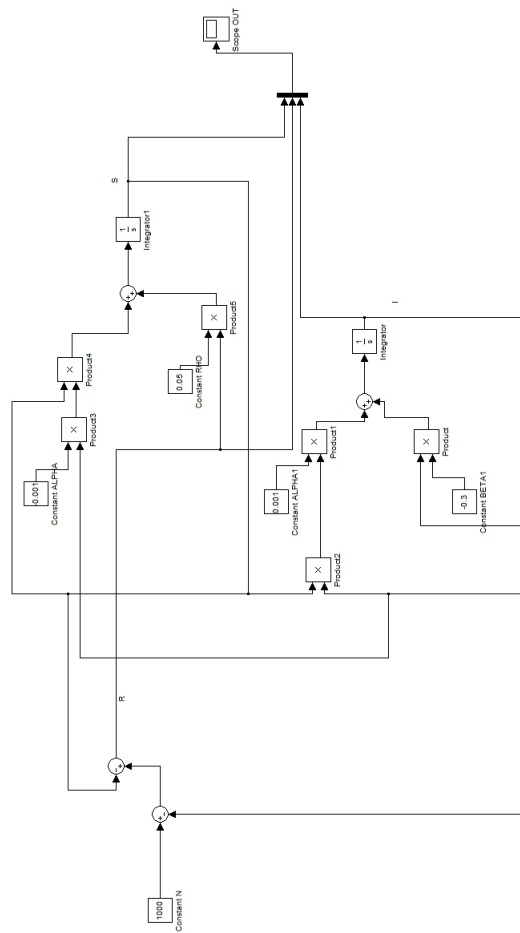


Figura 3.4: Equazione (3.3) tradotta in *Simulink*

Osserviamo in particolare il comportamento di $I(t)$, ossia del numero dei malati: si ha un rapido aumento iniziale, dopodiché il loro numero si stabilizza. Con il suggerimento fornito da questa indagine numerica preliminare e la coscienza che i parametri sono stati scelti in modo opportuno, proviamo a determinare le soluzioni stazionarie. Una soluzione stazionaria banale è data da $I = R = 0$, $S = N$. L'unica soluzione stazionaria non banale corrisponde a

$$S_* = \frac{\beta}{\alpha} = \gamma, \quad R_* = \frac{\beta}{\rho} I_*; \quad (3.4)$$

imponendo inoltre che $S + I + R = N$, otteniamo che (con $\eta = \beta/\rho$)

$$I_* = \frac{\rho}{\alpha} \left(\frac{\alpha N - \beta}{\beta + \rho} \right) = \frac{N - \gamma}{1 + \eta}. \quad (3.5)$$

Dato che ovviamente solo i valori di $I \geq 0$ sono accettabili, ne segue che una soluzione stazionaria non banale e biologicamente accettabile esiste solo per

$$\frac{\beta}{\alpha} = \gamma < N. \quad (3.6)$$

Possiamo osservare che per $\beta/\alpha > N$ abbiamo a fortiori $S < \beta/\alpha$ in quanto $S \leq N$ per definizione. Ciò significa che in tali condizioni avremmo dI/dt sempre negativo, e segue dall'equazione (3.2) l'estinzione dell'infezione. In seguito assumiamo dunque che la (3.6) sia verificata. Passiamo ora a nuove variabili (x, y, z) per cui la soluzione stazionaria non banale corrisponda ad $x = y = z = 0$; avremo

$$S = S_* + x, \quad I = I_* + y, \quad R = R_* + z, \quad (3.7)$$

dove $\{S_*, I_*, R_*\}$ sono le costanti determinate dalle (3.4) e (3.5). Nelle nuove variabili, le equazioni (3.2) del modello SI(R) diventano

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = \frac{\rho(\rho z - \alpha(N+y)x) - \beta^2 y + \beta(\rho(x+z) - y(\rho + \alpha x))}{\beta + \rho} \\ \frac{dy}{dt} = \frac{(-\beta\rho + \alpha(\beta y + (y+N)\rho))x}{\beta + \rho} \\ \frac{dz}{dt} = \beta y - \rho z. \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Inoltre il vincolo $S + I + R = N$ si traduce in $x + y + z = 0$; ne segue che $z = -(x + y)$, usando la quale possiamo ridurci a studiare un sistema di due equazioni, che risulta essere

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -\left[\frac{\rho(\alpha N + \rho)}{\beta + \rho} \right] x - (\beta + \rho)y - \alpha xy \\ \frac{dy}{dt} = -\left[\frac{\rho(\beta - \alpha N)}{\beta + \rho} \right] x + \alpha xy. \end{array} \right. \quad (3.9)$$

Vogliamo ora determinare se la soluzione stazionaria $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ è stabile o meno, applicando la procedura di linearizzazione della (3.9) intorno a $(x, y, z) = (0, 0, 0)$, ossia la (3.2) intorno a $(S, I, R) = (S_*, I_*, R_*)$, ottenendo la seguente matrice

$$\mathcal{M} = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta & \rho \\ \mu & 0 & 0 \\ 0 & \beta & -\rho \end{pmatrix} \quad (3.10)$$

dove si è scritto

$$\mu = \frac{(\alpha N - \beta)\rho}{\beta + \rho} = \frac{N - \gamma}{1 + \eta};$$

ricordando la (3.6), deduciamo che $\mu > 0$.

Gli autovalori di M sono

$$\lambda_0 = 0, \quad \lambda_{1,2} = -(\mu + \rho) \left[\frac{1 \pm \sqrt{1 - 4\mu \frac{\beta + \rho}{(\mu + \rho)^2}}}{2} \right]$$

e dunque $Re(\lambda_{1,2}) < 0$ mentre la presenza dell'autovalore nullo è connessa alla legge di conservazione $x + y + z = 0$.

A questo punto conviene ricordare che la procedura di linearizzazione assicura che il sistema non lineare sia asintoticamente stabile se anche quello lineare lo è, mentre è instabile se il sistema lineare ha almeno un autovalore a parte reale maggiore di zero. Tuttavia la nostra situazione rientra nel caso critico, per il quale le precedenti affermazioni non valgono: si tratta del caso in cui il sistema lineare ha tutti gli autovalori a parte reale non positiva ma almeno uno a parte reale nulla. Dobbiamo procedere quindi in altro modo. In effetti, considerare la (3.9) permette di eliminare questa degenerazione; la matrice ottenuta linearizzando le (3.9) intorno a $(x, y) = (0, 0)$ è

$$\mathcal{M}_r = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta \\ \mu & 0 \end{pmatrix}$$

ed osserviamo come questa sia una sottomatrice di M . I suoi autovalori sono

$$\lambda_{3,4} = \frac{-\mu \pm \sqrt{\mu(\mu - 4\beta)}}{2} = -\mu \left[\frac{1 \mp \sqrt{1 - 4\frac{\beta}{\mu}}}{2} \right].$$

Ricordando ancora che $\mu > 0$ è facile controllare che $\lambda_{3,4}$ hanno sempre parte reale negativa; pertanto, la situazione stazionaria $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ corrispondente a $(S, I, R) = (S_*, I_*, R_*)$ è sempre stabile. Inoltre, analizziamo la presenza o meno della parte complessa negli autovalori studiando il segno del radicando; vediamo che il sistema all'equilibrio sarà monotono per $\mu \geq 4\beta$ e oscillatorio per $\mu < 4\beta$.

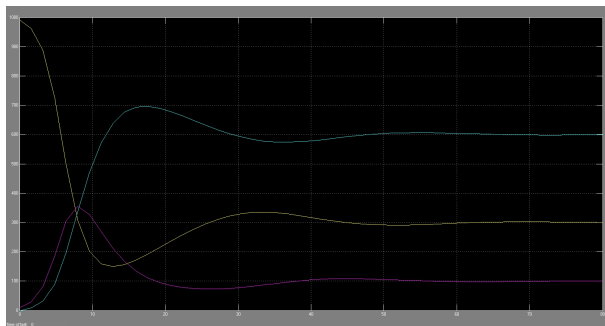


Figura 3.5: Il comportamento di S, I, R , soluzione dell'equazione (3.2) per i seguenti valori dei parametri: $\alpha = 0.001$, $\beta = 0.3$, $\rho = 0.05$ e per una popolazione di $N = 1000$ individui con $I(0) = 10$ e $S(0) = 990$. Si possono osservare gli andamenti oscillatori.

3.2 Nessuna immunit : modello SI

Consideriamo ora il caso, pi  semplice, di una infezione per cui non si ha immunit  neanche temporanea: i malati guariti sono immediatamente nuovamente suscettibili. In questo caso abbiamo le cosiddette equazioni SI:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \end{cases} \quad (3.11)$$

Dato che $S + I = N$, possiamo riscrivere il modello in termini di una singola equazione:

$$\frac{dS}{dt} = \beta N - (\alpha N + \beta)S + \alpha S^2. \quad (3.12)$$

Questa si risolve esattamente; la soluzione risulta essere

$$S(t) = \frac{\beta e^{\alpha N t} + c_0 N e^{\beta t}}{\alpha e^{\alpha N t} + c_0 e^{\beta t}} \quad (3.13)$$

in cui c_0 tiene conto del dato iniziale,

$$c_0 = \alpha \left(\frac{S_0 - \frac{\beta}{\alpha}}{N - S_0} \right).$$

Per avere $S > \gamma = \beta/\alpha$, deve anche essere, per definizione, $N\alpha > \beta$; quindi

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\beta}{\alpha}$$

Nella figura (3.6) mostriamo la soluzione per valori estremi dei dati iniziali e per certi valori dei parametri α, β, N . Questa mostra che per qualsiasi dato iniziale, con $I(0) \neq 0$, il sistema tende ad una situazione stazionaria, in cui il numero degli infetti   costante nel tempo. In effetti   facile vedere che esiste una soluzione stazionaria $S = \gamma$, e che questa attrae qualsiasi dato iniziale non banale. Infatti se consideriamo l'andamento di S , la prima delle (3.12) fornisce

$$\frac{dS}{dt} = (\beta - \alpha S)I = \alpha I(\gamma - S).$$

Dato che α è positiva e $I \geq 0$, abbiamo che per dati non banali (cioè $I \neq 0$), S cresce quando è minore di γ e decresce quando è maggiore di γ

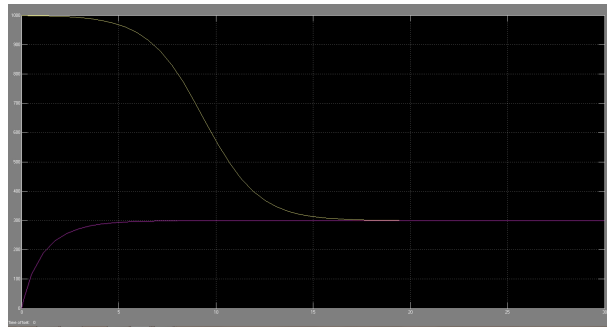


Figura 3.6: Soluzione delle equazioni SI per $\alpha = 0.001, \beta = 0.3, N = 1000$. Sono mostrate due soluzioni per $S(t)$, originate dai dati iniziali $S(0) = 1$ e $S(0) = N - 1$.

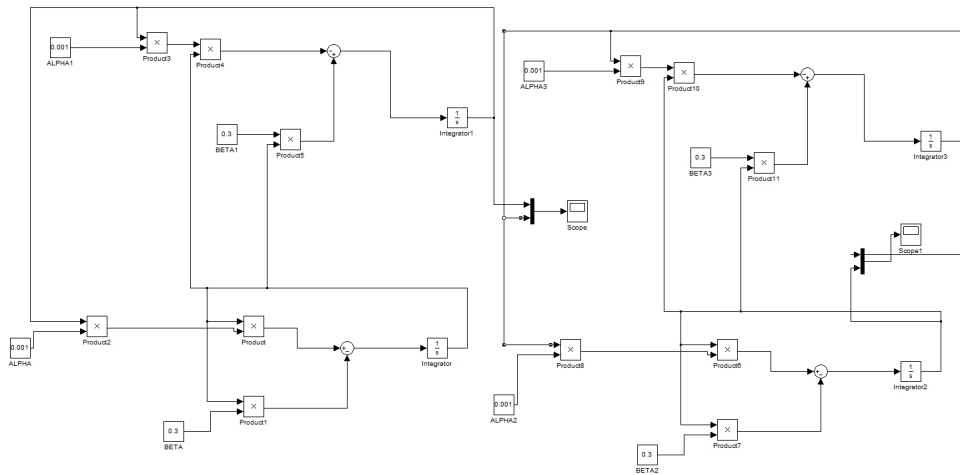


Figura 3.7: Equazioni SI tradotte in *Simulink*.

3.3 Patologie da ambiente esterno

Consideriamo infine una classe di infezioni ancora piú semplice da modellizzare nei termini che stiamo considerando, ossia quelle patologie che derivano da un contatto con agenti esterni e che non si trasmettono da individuo a individuo. É questo il caso, ad esempio, di molte infezioni respiratorie in una città inquinata. In questo caso la patologia insorge a seguito dell'esposizione ad un agente esterno, o meglio al combinato di questo e di altri fattori casuali, alcuni comuni a tutta la popolazione, come un'ondata di freddo, altri relativi al singolo individuo, come un indebolimento delle difese immunitarie dovuto ad una qualche altra causa. In questo caso un individuo sano avrà probabilità media di ammalarsi α per unità di tempo, mentre un individuo affetto dalla patologia avrà probabilità di guarire β per unità di tempo, e dunque

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \beta I \\ \frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I \end{cases} \quad (3.14)$$

Questo modello viene chiamato *esterno* e la sua discussione ricalca quella precedentemente fatta per i modelli *SI*.

3.4 Tempo di latenza e modelli con ritardo

Nei modelli considerati in precedenza, ogni infetto è immediatamente infettivo, mentre sappiamo che per molte infezioni così non è, e che c'è invece un tempo di incubazione in cui l'infetto non è ancora infettivo. In termini pratici, l'infettività si manifesta con un ritardo rispetto all'infezione. Per tenere conto di questa caratteristica, possiamo procedere ad introdurre un modello in cui esiste anche una classe di individui per cui l'infezione è in stato di latenza (in inglese "expecting" e dunque la classe viene denominata con E), ossia lo schema diviene $S \mapsto E \mapsto I \mapsto R$ per il caso SIR, ora SEIR; ovvero $S \mapsto E \mapsto I \mapsto R \mapsto S$ per il caso SI(R), ora SEI(R); ovvero ancora $S \mapsto E \mapsto I \mapsto S$ per il caso SI, ora SEI. Tuttavia, possiamo seguire un procedimento diverso. Se il tempo di incubazione è fisso e pari a δ , il numero di nuovi infetti al tempo t è pari al numero dei nuovi infetti al tempo $t_1 = t - \delta$; questo a sua volta sarà proporzionale al numero di suscettibili e di infettivi al tempo $t_1 = t - \delta$. D'altra parte, con le assunzioni che sono ormai usuali il numero di infettivi che guariscono o vengono rimossi al tempo t è proporzionale al numero di infettivi al tempo t stesso.

Abbiamo dunque per il modello SIR con ritardo

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t_1)I(t_1) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha S(t_1)I(t_1) - \beta I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \beta I(t) \end{cases} \quad (3.15)$$

Per il modello SI(R) con ritardo le equazioni saranno

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t_1)I(t_1) + \rho R(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha S(t_1)I(t_1) - \beta I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \beta I(t) - \rho R(t) \end{cases} \quad (3.16)$$

Infine per il modello SI con ritardo avremo

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\alpha S(t_1)I(t_1) + \beta I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha S(t_1)I(t_1) - \beta I(t) \end{cases} \quad (3.17)$$

Bisogna anche osservare che nel caso di modelli per cui la dinamica consiste essenzialmente di un picco di attività infettiva seguita da un rilassamento a zero, l'introduzione di termini di ritardo non ha un'influenza qualitativa in quanto semplicemente l'onda degli infetti si muove con ritardo.

D'altra parte, per i modelli in cui si va ad un equilibrio non banale, in cui l'infezione resta endemicamente presente il termine di ritardo può avere delle conseguenze anche qualitative sul comportamento dell'epidemia. In particolare un equilibrio stabile può perdere stabilità e possono comparire delle oscillazioni stabili. Per comprendere meglio ciò nella sezione successiva ci occuperemo del più semplice dei modelli menzionati prima, cioè del modello SI con ritardo.

3.5 Modello SI con ritardo

Usando la conservazione del numero totale, scriviamo $I(t) = x, S(t) = N - x$. Inoltre, per semplicità notazionale scriviamo $\hat{x}(t) = x(t - \delta)$. In questo modo, le (3.18) si scrivono come un'unica equazione,

$$\dot{x} = \alpha \hat{x}(N - \hat{x}) - \beta x.$$

Per $\delta = 0$ ovviamente questa si riduce all'equazione studiata in precedenza; le soluzioni stazionarie sono date da

$$x = 0 \quad ; \quad x = x_0 = N - \frac{\beta}{\alpha} = N - \gamma. \quad (3.18)$$

Quest'ultima naturalmente, è accettabile solo per $N > \gamma$. Linearizzando intorno a $x = 0$, scriviamo $x = \varepsilon \eta$ ed al primo ordine in ε abbiamo

$$\frac{d\eta}{dt} = \alpha(N - \gamma)\eta;$$

dunque l'origine è stabile per $N < \gamma$, instabile per $N > \gamma$; perde stabilità con l'apparire della soluzione x_0 . Vediamo ora la linearizzazione intorno a $x = x_0$. Scrivendo $x = x_0 + \varepsilon \xi$ ed eliminando i termini di ordine superiore in ε abbiamo

$$\frac{d\xi}{dt} = -(N - \gamma)\xi = -x_0\xi. \quad (3.19)$$

Dunque siamo in presenza di un punto fisso x_0 solo se $\gamma < N$ e in tal caso questo è sempre stabile. Le soluzioni saranno date da

$$\xi(t) = \xi_0 e^{\lambda_0 t} \quad (3.20)$$

con

$$\lambda_0 = -x_0$$

Procediamo ora alla stessa analisi ma per $\delta \neq 0$, ponendo attenzione a distinguere tra x e \hat{x} , e corrispondentemente tra ξ e $\hat{\xi}$. L'equazione (3.20) diventa

$$\frac{d\xi}{dt} = (\beta - x_0)\hat{\xi} - \beta\xi; \quad (3.21)$$

Se cerchiamo una soluzione della forma $\xi(t) = \xi_0 e^{\lambda t}$ per la dinamica di ξ , abbiamo

$$\xi(t - \delta) = e^{\lambda\delta}\xi(t);$$

sostituendo questa nella (3.21) ed eliminando ξ_0 , abbiamo

$$\lambda = (\beta - x_0)e^{\lambda\delta} - \beta \quad (3.22)$$

Si tratta di un'equazione trascendente, e dunque non sappiamo risolverla. Quello che ci interessa però è sapere se il punto fisso x_0 diviene instabile; dato che $\delta = 0$ abbiamo $\lambda = \lambda_0$, questo corrisponde a chiedersi se si può avere λ con parte reale nulla, in quanto affinché si possa avere parte reale positiva, questa deve passare per lo zero. Scriviamo $\lambda = \mu + iw$, con μ ed w reali, ed ovviamente funzioni di δ . Inserendo questa nella (3.22) e separando le parti reali ed immaginaria abbiamo

$$\begin{cases} \mu = (\beta - x_0)e^{-\mu\delta} \cos(w\delta) - \beta \\ w = -\sin(w\delta) \end{cases} \quad (3.23)$$

La condizione $\mu = 0$ diviene dunque

$$\cos(w\delta) = \frac{\beta}{\beta - x_0} = \frac{1}{1 - \frac{x_0}{\beta}} \quad (3.24)$$

Abbiamo pertanto che se $|\beta/(\beta - x_0)| > 1$, la parte reale resta sempre negativa e dunque il punto fisso x_0 resta stabile. Se invece $|\beta/(\beta - x_0)| < 1$, allora certamente esiste una soluzione alla (3.25), ed anzi ne esistono infinite; il primo valore di $\delta > 0$ per cui la (3.25) è soddisfatta (che chiameremo δ_0) è quello per cui x_0 perde stabilità; notiamo che appaiono oscillazioni di frequenza $w_0 = w(\delta_0)$ che possiamo facilmente valutare. Infatti dalla seconda delle (3.24),

$$|w_0| = |\sin(w_0\delta_0)| = \sqrt{1 - \cos^2(w_0\delta_0)} = \sqrt{1 - \frac{\beta}{\beta - x_0}}. \quad (3.25)$$

Notiamo anche che questa ci permette di valutare il ritardo minimo δ_0 per cui il punto fisso è instabile. Infatti, dalla (3.24) segue che

$$\delta_0 = \frac{1}{w_0} \arccos\left(\frac{\beta}{\beta - x_0}\right),$$

e pertanto

$$\delta_0 = \frac{\beta - x_0}{(\beta - x_0)^2 - \beta^2} \arccos\left(\frac{\beta}{\beta - x_0}\right).$$

3.5.1 Gonorrea

In figura (3.8) vengono riportati i dati dell'evoluzione della gonorrea, negli Stati Uniti, a partire dal 1946; le caratteristiche di questa malattia si inquadrano infatti in un modello tipo SI.

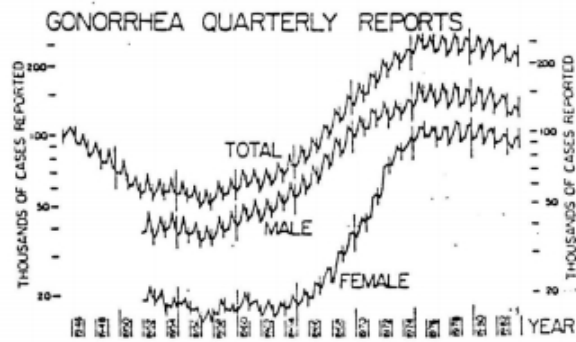


Figura 3.8: Gonorrea negli Usa (1946 - 1980).

3.5.2 Tubercolosi

È stato sviluppato un modello di trasmissione della tubercolosi deterministico e di natura compartimentale. La popolazione è suddivisa in soggetti vaccinati, suscettibili, infettati (LTBI) ed infettanti (TB), guariti e trattati. Il modello prevede che la popolazione sia suddivisa in base a: a) status di immigrazione, b) età dei soggetti, c) durata della copertura vaccinale, d) durata dell'infezione, e) durata del trattamento. I valori dei parametri che determinano le caratteristiche demografiche della popolazione, quelli di transizione tra compartimenti e quelli relativi all'efficacia del trattamento e alle strategie di vaccinazione sono ricavati da stime italiane, se queste non sono disponibili i valori vengono ricavati dalla letteratura. Il modello di trasmissione della tubercolosi verrà calibrato su dati di incidenza italiani ed utilizzato per ottenere delle proiezioni di impatto dei fenomeni migratori sull'incidenza della tubercolosi e per stimare il possibile ruolo di strategie di controllo e prevenzione della malattia tubercolare. Come lavoro di background è stato condotto uno studio sulla resa del contact-tracing dei casi di tubercolosi a Torino, i risultati di questa ricerca sono stati presentati al convegno EuroEpi/AIE 2010, ed un'indagine conoscitiva sugli studi sui migranti in Italia, i risultati di questa ricerca sono pubblicati in Fedeli e Baussano *Epidemiol Prev*, 2010.

Bibliografia

- [1] Giuseppe Gaeta, *Modelli matematici in Biologia*, Springer, Milano 2007.
- [2] J. D. Murray, *Mathematical Biology I : An Introduction*, Springer, Berlin, 1993.
- [3] [http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
- [4] [http : //careonline.it/wp - content/uploads/2012/06/Letteratura3.pdf](http://careonline.it/wp-content/uploads/2012/06/Letteratura3.pdf)
- [5] [https : //www4.med.unipmn.it/dsm/ricerca/rs2010/ViewScheda?chiave_af = 162](https://www4.med.unipmn.it/dsm/ricerca/rs2010/ViewScheda?chiave_af=162)
- [6] [http : //www.science.unitn.it/ anal1/biomat/note/BIOMAT_0809.pdf](http://www.science.unitn.it/anal1/biomat/note/BIOMAT_0809.pdf)
- [7] *Modeling influenza epidemics and pandemics : insights into the future of swine flu(H1N1)*, *BMC Med.* 2009; 7 : 30. Published online 2009 June 22. doi : 10.1186/1741 - 7015 - 7 - 30