



Università degli Studi di Pisa  
**Dipartimento di Statistica e  
Matematica Applicata all'Economia**

**Report n. 91**

**Modelli epidemiologici:  
teoria e simulazione. (I)**

Piero Manfredi\*, Fabio Tarini<sup>o</sup>

\*Dipartimento di Statistica e Matematica Applicata  
all'Economia, Università di Pisa.

e-mail: manfredi@ec.unipi.it

<sup>o</sup>Dipartimento di Informatica, Università di Pisa.

e-mail: tarini@di.unipi.it

Pisa, July 1995.

# Modelli epidemiologici: teoria e simulazione. (I)

Piero Manfredi\*, Fabio Tarini°

\*Dipartimento di Statistica e Matematica Applicata all'Economia, Università di Pisa.

e-mail: manfredi@ec.unipi.it

°Dipartimento di Informatica, Università di Pisa.

e-mail: tarini@di.unipi.it

## 1. Introduzione

Obiettivo di queste pagine, che fanno parte del lavoro preparatorio ad un comune progetto di ricerca dei due autori, è quello di fornire un'introduzione alla modellistica delle malattie infettive. Il lavoro contiene una discussione della struttura dei processi epidemici e della loro descrizione per mezzo di modelli matematici, dei principali parametri epidemiologici; contiene anche una presentazione di alcuni modelli "classici": il modello SI di "epidemia semplice" di McKendrick, il modello SIR di Kermack e McKendrick, l'ormai classico modello SIR per HIV/AIDS di Anderson e May ed alcuni tipici modelli con stati di equilibrio endemico.

Infine, è affrontato il problema della definizione di scenari per mezzo del modello di Anderson e May, cercando di mettere in luce i principali "quantitative insights" che si possono ottenere dal ricorso alla simulazione numerica dei modelli matematici. Viene presentata in particolare una serie di simulazioni, realizzate per mezzo del software *Mathematica*, al variare dei principali parametri epidemiologici di interesse nella trasmissione di HIV (tempi di incubazione, tassi di contatto nella trasmissione sessuale, tassi di trasmissione verticale). La presentazione è corredata dalle note essenziali per la soluzione del problema per mezzo di *Mathematica*.

## 2. La struttura multistato del processo di infezione

Vi sono due grossi filoni di studio nel campo, ormai sterminato, dell'epidemiologia matematica. Il primo si occupa della dinamica infettiva a livello individuale (quindi fondamentalmente della dinamica interattiva tra agente infettivo ed anticorpi), mentre il secondo, oggetto di questo lavoro, si occupa della dinamica sociale del processo epidemico, ossia delle modalità con cui l'agente infettivo si trasmette tra gli individui di una popolazione. Per motivi di comodità in questa sede ci occuperemo unicamente di malattie infettive trasmesse attraverso contatto tra persone. Vi sono in effetti infezioni, l'esempio più classico è quello della malaria (che tra l'altro ha fornito lo spunto per i primi sviluppi matematici nel settore) in cui la trasmissione avviene per il tramite di un vettore non umano. La descrizione di questo tipo di processi è però più complessa e non verrà affrontata in questa sede.

Il nucleo della descrizione matematica dei processi epidemici è basato sulla suddivisione della popolazione coinvolta nel processo di

trasmissione in opportune classi (disgiunte) legate al processo di passaggio di stato del singolo individuo tra i cosiddetti comparti epidemici fondamentali, corrispondenti alle varie fasi epidemiologicamente rilevanti sperimentate dal singolo soggetto coinvolto nel processo infettivo. Nella terminologia corrente distinguiamo:

a) la fase suscettibile (fase S)

b) la fase latente (o di "esposizione non infettiva": E): l'individuo che è stato contagiato non è, in genere, immediatamente in grado di trasmettere a sua volta l'agente infettivo (cioè: è infetto ma non infettivo). Questa fase corrisponde, più o meno rozzamente, alla "battaglia interna" tra agente infettivo ed anticorpi: solo quando l'agente infettivo si sarà definitivamente "installato" l'ospite diverrà infettivo a sua volta.

c) la fase infettiva (I) vera e propria, in cui il soggetto è in grado di trasmettere l'infezione ad altri individui.

d) la fase "rimossa" (R) che porta l'individuo ad uscire dal circuito infettivo. Questa "uscita" può dipendere da vari fattori: l'isolamento susseguente all'esplosione della fase sintomatica; la guarigione, con eventuale immunità (temporanea o permanente), l'eventuale morte del soggetto ecc.

Lo studio della dinamica sociale di un processo epidemico si occupa esattamente del processo di transizione, ossia di redistribuzione, degli individui della popolazione in cui l'epidemia è immersa tra le varie classi sopra definite (Fig. 1). In modo più specifico diremo che si occupa della evoluzione nel tempo del numero di individui "contenuti" nei vari comparti, che indicheremo con  $X(t)$ ,  $W(t)$ ,  $Y(t)$ ,  $Z(t)$  per le quattro classi S, E, I, R.

Ad ogni classe corrisponde un suo specifico tempo di permanenza (soggiorno). In particolare distingueremo un *tempo di esposizione* (afferente al soggiorno nella classe latente) ed un *tempo di infettività*, afferente al soggiorno nella classe I. Infine il *tempo di incubazione* è l'intervallo compreso tra la data di infezione e quella di comparsa dei sintomi della malattia. Se il soggetto infettivo viene effettivamente sottratto al circuito di trasmissione dopo l'aperta comparsa dei sintomi (come sovente accade), allora il tempo di incubazione sarà dato semplicemente dalla somma dei tempi di soggiorno nelle due classi E ed I.

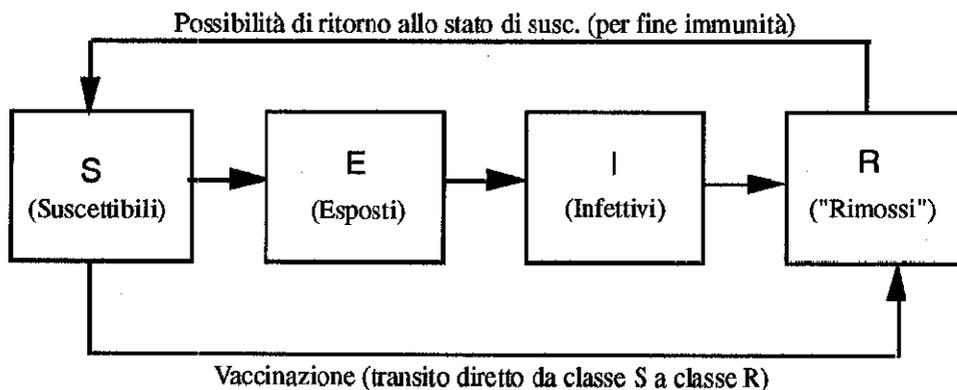


Fig. 1: stadi del percorso individuale in un processo infettivo

Per convenzione chiamiamo SEIR un processo del tipo descritto in fig. 1. Rientrano in questa categoria tutte le infezioni che conferiscano immunità (per esempio le malattie infettive infantili) oppure i "fatal diseases" (come HIV/AIDS). In certi casi la descrizione del processo epidemico può essere semplificata. Per esempio il periodo latente di HIV/AIDS è molto breve (del'ordine di poche settimane), specie se confrontato con la durata del periodo di infettività (parecchi anni, sovente 10-15). In questo caso una rappresentazione SIR potrà in generale essere più che sufficiente. Per converso possono esservi complicazioni: in molte malattie infettive le immunità conferite dalla guarigione non sono "immunità a vita", anzi, in molti casi sono di breve durata: l'individuo coinvolto ritornerà prima o poi allo stato di suscettibilità. La struttura appropriata sarà allora del tipo SEIRS (oppure SIS, SIRS, SEIS, a seconda della rilevanza dei tempi di soggiorno nelle altre classi). Si noti infine che l'effetto delle vaccinazioni è quello di trasferire un soggetto suscettibile direttamente nella classe rimossa, per un periodo di tempo di durata pari all'immunità garantita dalla vaccinazione.

Ovviamente quanto detto sopra fornisce una visione semplificata del problema perchè mutua la descrizione del fenomeno a livello sociale da nozioni tipicamente individuali del processo di infezione. Quando per esempio, il processo epidemico è caratterizzato da scale temporali lunghe (come è il caso di HIV/AIDS), allora è necessario tenere conto delle interferenze del processo epidemico con i "fatti" (nascite, morti, migrazioni) della popolazione in cui l'epidemia è immersa: i vari comparti epidemiologici potranno quindi essere soggetti ad ingressi ed uscite di tipo demografico, i cui effetti non sono necessariamente semplici. La fig. 2 fornisce il diagramma di flusso di questa situazione "allargata".

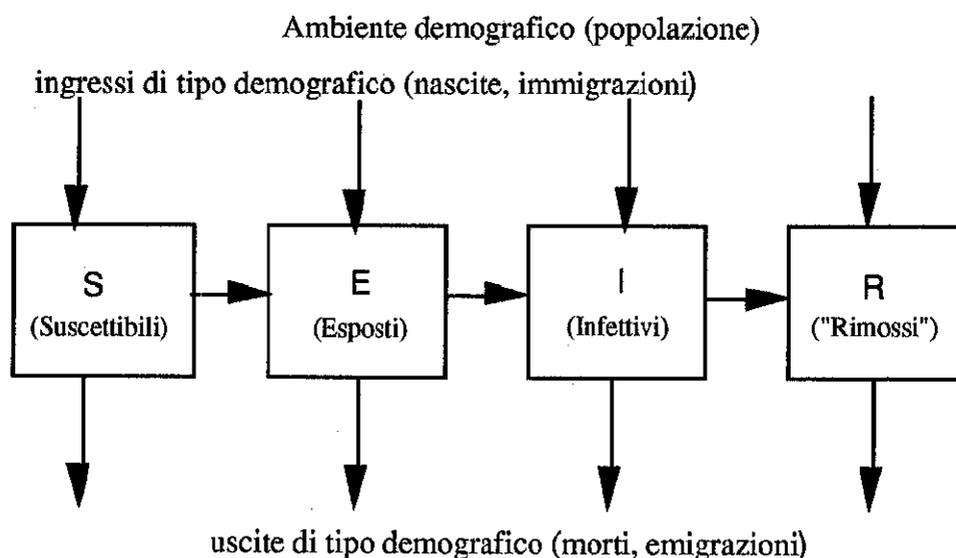


Fig. 2: interazione tra la dinamica epidemica e quella demografica

In realtà molte altre complicazioni possono intervenire. Nelle malattie sessualmente trasmesse (STD) per contagio eterosessuale sarà necessario, al minimo, distinguere tra i vari comparti epidemiologici maschili e femminili, perchè nella maggior parte dei casi le modalità di trasmissione non sono affatto simmetriche rispetto al sesso. Vi sono poi malattie infettive in cui la struttura d'età conta, per esempio perchè, come è nuovamente il caso delle STD, la trasmissione coinvolge solo determinate classi d'età, e così via. La rappresentazione da noi fornita costituisce quindi una semplificazione molto schematica, che però ha il pregio, allo stesso tempo, di essere sufficientemente generale, così da costituire il naturale punto di partenza del discorso.

### **3. Modelli elementari di puro contagio: il modello logistico di "simple epidemics" ed il modello di Kermack e McKendrick**

Il ricorso ad alcuni modelli epidemici di base con struttura semplice consente di accertare molto facilmente alcune delle caratteristiche essenziali della dinamica epidemica. Il lettore potrà apprezzare come anche le formulazioni più semplici forniscano con inequivocabile chiarezza una serie di informazioni centrali ed assolutamente non evidenti a priori. Un fatto, quest'ultimo, molto utile, perchè come osservato in [Hoppensteadt 1975] molto sovente, nel campo epidemico, strutture modellistiche anche molto complicate (ossia: molto realistiche) si limitano a replicare risultati delle formulazioni elementari (con l'indubbio vantaggio di poter ricorrere a queste ultime per l'evidenziazione dei risultati base).

L'ovvio punto di partenza del discorso è quello che in letteratura è denominato come modello di "simple epidemics" [McKendrick 1912; Bailey 1975], che considera il processo di pura redistribuzione epidemica tra suscettibili ed infettivi (quindi un processo SI secondo la tipologia sopra definita) in una popolazione di ampiezza costante e "mixing homogeneously". (in cui cioè il processo di contatto tra individui è omogeneo: "chiunque può incontrare, e infettare, chiunque". Detto altrimenti: non vi sono effetti di selezione, cioè di scelte privilegiate). L'esempio più semplice è quello di un'epidemia che si sviluppa in un'ambiente "chiuso" (per esempio: una malattia infettiva infantile in una scuola materna di piccole dimensioni, in cui vi siano delle attività comuni che rendono sufficientemente plausibile l'ipotesi di "homogeneous mixing"), ed a scala temporale sufficientemente breve, potendo così escludere interferenze di tipo demografico: questo consente di isolare il processo epidemico al suo "stato puro". Un processo di questo tipo (ipotizzando per semplicità che non vi sia possibilità di ritorno dallo stato infettivo a quello di suscettibilità, si veda la fig. 3), richiede unicamente la specificazione del processo di transizione dallo stato di suscettibile a quello di infetto/ivo, il quale, a sua volta può essere caratterizzato attraverso due soli meccanismi:

- a) un meccanismo descrivente il processo (sociale) di contatto ("mixing") tra gli individui
- b) il meccanismo di trasmissione vero e proprio

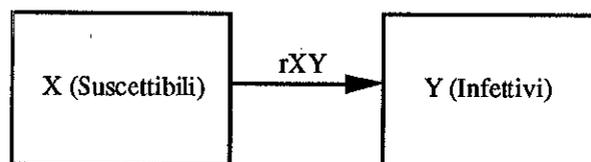


Fig. 3: diagramma di flusso di un modello SI

La formulazione del meccanismo di contatto utilizzata dai modelli epidemiologici "classici" [McKendrick 1912; Ross 1916, Kermack e McKendrick 1927], è basata sulla nota legge dell'azione di massa<sup>1</sup> (riproposta più o meno nello stesso periodo da Volterra come "principio degli incontri"), principio fisico centrale nella meccanica statistica, e nucleo di base di tutta la modellistica matematica di popolazione. Come annotava già nel 1912 McKendrick formulando per la prima volta il modello di "simple epidemics": *"Let us consider an epidemic spread by simple contact from human being to human being and in which there is no recovery rate. The rate at which this epidemic will spread depends obviously in the number of infected individuals and on the number of individuals that remain to be infected; in other words the occurrence of a new infection depends on a collision between an infected and an uninfected individual"*.

Detto in altre parole: l'incidenza  $B(t)$  di nuovi casi dell'epidemia nell'unità di tempo (per esempio: in una giornata) dipende simultaneamente da due fattori e cioè: a) dal numero di individui suscettibili  $X(t)$  e da quello degli infetti/vi  $Y(t)$  "in circolazione" quella giornata nell'ambiente. Traducendo formalmente questa doppia proporzionalità scriveremo:

$$B(t) = rX(t)Y(t) \quad [3.1]$$

ove  $r$ , il fattore di proporzionalità della relazione, tipicamente indicato come il tasso di infezione è un parametro che sintetizza l'efficacia dell'agente infettivo, convertendo il numero dei possibili incontri tra suscettibili ed infettivi nell'unità di tempo,  $X(t)Y(t)$ , nel numero di nuove infezioni. Si osservi che in realtà  $r$  è un parametro complesso, dipendente da tutta una serie di fattori non riconosciuti esplicitamente: l'infettività vera e propria, ma anche le modalità del contatto, la resistenza individuale all'agente infettivo, ecc.

Le equazioni differenziali che descrivono un processo SI del tipo ora proposto hanno la struttura semplicissima:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = -B(t) \\ \dot{Y}(t) = B(t) \end{cases} \quad [3.2]$$

giacchè le uscite dal comparto suscettibile per contagio costituiscono gli ingressi in quello infettivo. In virtù della [1] le [2] diventano:

<sup>1</sup> Principio tipico della meccanica statistica, dove viene usato per lo studio delle collisioni nei gas;

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = -rX(t)Y(t) \\ \dot{Y}(t) = rX(t)Y(t) \end{cases} \quad [3.3]$$

E immediato rilevare come le [3.3] mantengano l'ipotesi iniziale di popolazione costante; infatti dall'essere:

$$\dot{X}(t) + \dot{Y}(t) = 0$$

segue subito che:

$$\text{Pop. Tot.} = X(t) + Y(t) = \text{costante} = N$$

Si osservi inoltre che la cd Forza di Infezione (ossia il tasso percentuale di formazione di nuove infezioni: FOI d'ora in poi) implicita nel principio degli incontri è data da:

$$M(t) = -\frac{\dot{X}(t)}{X(t)} = rY(t) \quad [3.4]$$

Detto altrimenti: l'ipotesi di contagio mediante la legge dell'azione di massa equivale ad assumere che la percentuale di suscettibili contagiati nell'unità di tempo cresca linearmente con il numero di soggetti infettivi presenti nell'ambiente. Questo meccanismo "da influenza" [Anderson-May 1991] è particolarmente esplicativo per situazioni di ambiente chiuso e "contagio ambientale" (cioè non selettivo): più infetti ci sono in giro, tanti più saranno quelli che il singolo suscettibile incontrerà, tante più saranno le nuove infezioni.

Per studiare le caratteristiche dinamiche del sistema [3.3] dovremo completarlo con opportune condizioni iniziali sul numero di suscettibili ed infettivi. E' tipico in letteratura porre  $Y(0)=1$  (e quindi  $S(0)=N-1$ ).

Come si può verificare immediatamente il modello [3.3] esibisce una dinamica di tipo logistico. Infatti, in virtù dell'ipotesi di popolazione totale costante ( $X+Y=N$ ) possiamo considerare una sola delle [3.3], scrivendo per esempio:

$$\dot{Y}(t) = rY(t)[N - Y(t)] \quad [3.5]$$

che è un'equazione di tipo logistico, avente per incognita il numero degli infetti, con tasso di crescita esponenziale iniziale  $rN$  e saturazione al valore  $N$ , che ci segnala quindi che in un processo di pura redistribuzione SI con mixing omogeneo ("chiunque può contagiare chiunque"), il processo epidemico si completerà con il contagio dell'intero pool di suscettibili (Infatti se  $I(\infty)=N$  seguirà automaticamente che  $S(\infty)=0$ , si veda la fig. 4).

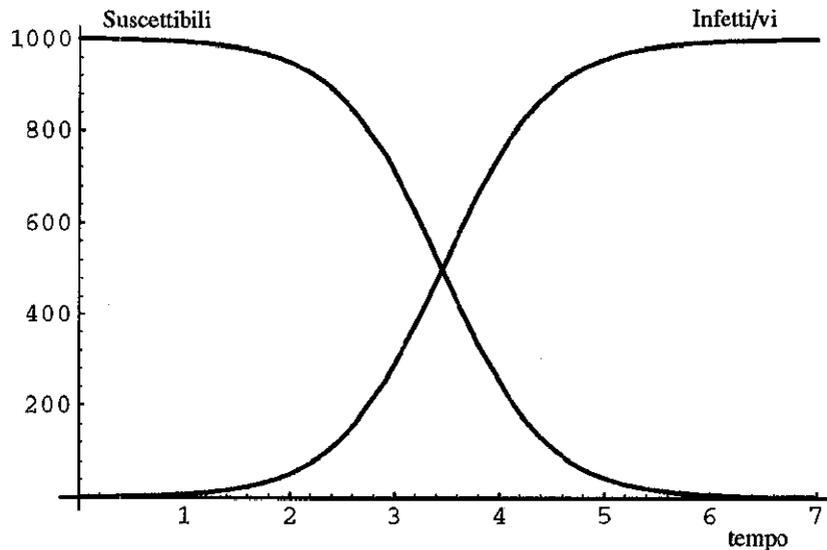


Fig. 4: dinamica logistica del modello SI

Il riconoscimento esplicito della possibilità di rimozione (quindi: l'introduzione del comparto dei rimossi) nell'intelaiatura di base del modello di "simple epidemics" da luogo ad alcune importanti novità. Completando il modello [3.3] con la semplice ipotesi di rimozione (per esempio per guarigione e susseguente immunità) a tasso costante  $v$  (chiameremo esplicitamente  $v$  "tasso di rimozione"), otteniamo l'ormai classico modello di Kermack e McKendrick [1927], nel seguito KMK:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = -rX(t)Y(t) \\ \dot{Y}(t) = rX(t)Y(t) - vY(t) \\ \dot{Z}(t) = vY(t) \end{cases} \quad [3.6]$$

ove con  $Z(t)$  abbiamo indicato il numero di soggetti della classe rimossa. Il significato di  $v$  è semplice: per esempio  $v=0.05$  equivale a dire che il 5% dei soggetti infettivi in circolazione viene rimosso per guarigione nell'unità di tempo. Quindi il suo reciproco  $1/v$  ha la dimensione del tempo e costituisce una misura del tempo di permanenza nello stato di infetto/ $v$ <sup>2</sup> (si noti che le due nozioni coincidono per l'assenza della classe latente) intuibile con il fatto che quanto più è alto il tasso di rimozione tanto più sarà breve, contestualmente, il tempo necessario alla rimozione. Il modello andrà poi completato dalle corrispondenti condizioni iniziali (CI d'ora in poi), la cui forma naturale è del tipo:

$$X(0) = X_0 \quad ; \quad Y(0) = Y_0 \quad ; \quad Z(0) = 0 \quad [3.6']$$

<sup>2</sup>Si veda la discussione del seguente capitolo 4.

ove  $Y_0$  sarà al solito un numero piccolo, mentre il numero iniziale dei rimossi non potrà che essere nullo all'inizio del processo. Il diagramma di tipo SIR seguente, tipico della formulazione [3.6], riporta anche i termini di flusso tra i vari compartimenti:

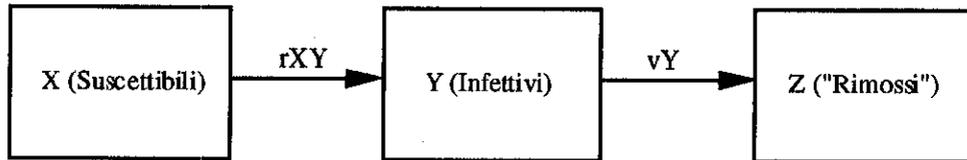


Fig. 5: diagramma di flusso del modello KMK

Il significato delle [3.6], pura contabilizzazione del saldo tra ingressi ed uscite per unità di tempo, è di per se evidente. La corrispondente trascrizione integrale, ci fornisce un altro di tipo di lettura del fenomeno. Si consideri per esempio l'equazione degli infetti:

$$\dot{Y}(t) = rX(t)Y(t) - vY(t) = -\dot{X}(t) - \dot{Z}(t)$$

Integrandola membro a membro otteniamo:

$$\begin{aligned} Y(t) - Y_0 &= -\int_0^t \dot{X}(u) du - \int_0^t \dot{Z}(u) du = -[X(u)]_0^t - [Z(u)]_0^t = \\ &= -\int_{X_0}^{X(t)} dS - \int_{Z_0}^{Z(t)} dZ = [X(0) - X(t)] - [Z(t) - Z(0)] \end{aligned} \quad [3.6'']$$

dall'interpretazione evidente.

Le novità fondamentali della formulazione [3.6] rispetto alla [3.3] sono essenzialmente due e cioè:

A) la comparsa di una condizione di soglia: il processo epidemico (inteso per ora come la semplice tendenza del comparto infettivo a gonfiarsi numericamente al passare del tempo) si svilupperà solo in presenza di opportune condizioni.

B) anche se l'epidemia dovesse effettivamente scoppiare essa non si esaurirà per mancanza di materiale suscettibile: la presenza del comparto R impedisce il contagio dell'intera popolazione.

Per uno studio complessivo delle proprietà del sistema [3.6] è molto comodo incrociare considerazioni di tipo analitico con considerazioni di tipo qualitativo, che consentono di apprezzare molto più facilmente le peculiarità del modello.

a. Applicando i consueti test è facile verificare che il sistema [3.6] ammette una soluzione ed una sola, che è anche positiva per ogni  $t$ .

b. Sommando le tre equazioni [3.6] otteniamo:

$$\dot{X}(t) + \dot{Y}(t) + \dot{Z}(t) = 0 \rightarrow \frac{d}{dt}[X(t) + Y(t) + Z(t)] = 0 \rightarrow X(t) + Y(t) + Z(t) = \text{cost}$$

a segnalare che la popolazione totale coinvolta nel processo epidemico è costante (ovvio: come nel modello di epidemia semplice il processo descrive la "pura riallocazione" degli individui coinvolti tra i vari compartimenti). Questo consente di determinare residualmente una delle tre variabili di processo. Possiamo pertanto concentrarci sul sistema semplificato:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = -rX(t)Y(t) \\ \dot{Y}(t) = rX(t)Y(t) - vY(t) \end{cases} \quad [3.7]$$

Dalla [3.7] notiamo subito che:

$$\dot{X}(t) + \dot{Y}(t) = -vY(t) \rightarrow \frac{d}{dt}[X(t) + Y(t)] \leq 0 \quad \text{per ogni } t \quad [3.8]$$

Quindi, la somma di suscettibili ed infettivi si riduce monotonamente nel tempo a partire dal suo valore iniziale  $X_0 + Y_0 = N$ . L'evoluzione del sistema dinamico [3.8] avverrà dunque tutta all'interno della regione triangolare T del piano (X,Y) delimitata dagli assi e dalla linea di equazione  $X+Y=N$  (fig. 6). Questa regione è nota come lo "spazio dei possibili stati" (o piano delle fasi) del sistema. In termini tecnici diciamo che tale regione è "positivamente invariante": ogni soluzione che nasce in tale regione ad un certo istante del tempo  $t_0$  vi rimarrà per ogni tempo successivo<sup>3</sup>.

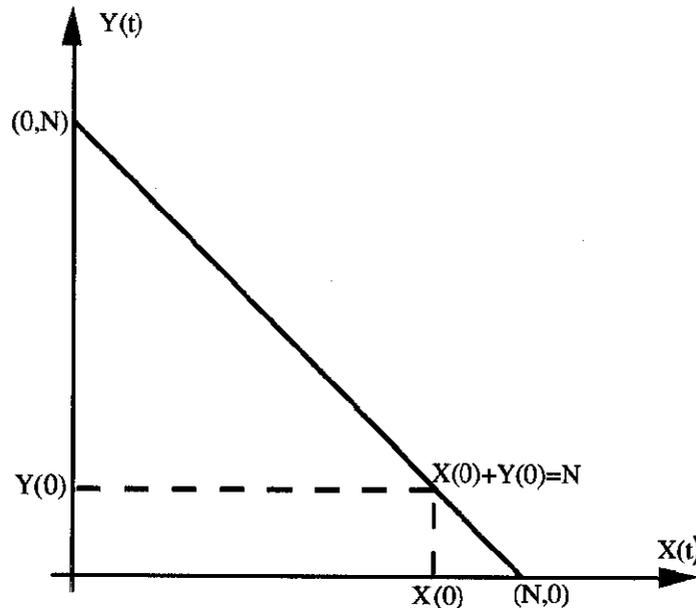


Fig. 6: la regione T

<sup>3</sup>Questa proposizione vale anche per la frontiera di T: è sufficiente verificare che in ogni punto di T le direzioni dei vettori definiti dal campo vettoriale del sistema "puntano all'interno".

c. Equilibri e direzioni del moto: lo studio del sistema degli equilibri associato al sistema [3.7]:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = 0 & \rightarrow rXY = 0 \\ \dot{Y}(t) = 0 & \rightarrow rXY - vY = 0 \end{cases} \quad [3.9]$$

mostra che i possibili punti di equilibrio per il sistema sono tutti e soli i punti dell'asse X ( $Y=0$ ), chiaramente per  $X \leq N$ . Dinamicamente vediamo che il numero dei suscettibili (la cui derivata è sempre minore od uguale a zero) si riduce continuamente al passare del tempo. Per quanto concerne l'equazione degli infettivi abbiamo:

$$\dot{Y}(t) > 0 \rightarrow rX - v > 0 \rightarrow X > \frac{v}{r} \quad [3.10]$$

che è la famosa condizione di soglia di Kermack e McKendrick, che afferma che l'epidemia può continuare a svilupparsi (con una crescita del numero degli infetti) se e soltanto se vi è "sufficiente materiale suscettibile" in circolazione. Il valore di soglia in particolare è dato dal rapporto tra il tasso di rimozione ed il tasso di infezione. Poiché  $X(t) \leq X_0$ , ne segue che potremo trascrivere la condizione di soglia come, semplicemente:

$$X_0 > \frac{v}{r} \quad [3.11]$$

giacché in ogni caso il momento più favorevole allo sviluppo dell'infezione è proprio quello iniziale, caratterizzato dalla massima disponibilità di materiale suscettibile.

Queste considerazioni sono già sufficienti per rendersi conto delle caratteristiche di base del comportamento del processo, osservando il comportamento delle direzioni del moto nel piano delle fasi (Fig. 6), segnalate dalle "freccie di movimento". Le freccie di movimento informano sul comportamento al passare del tempo (che non appare esplicitamente nella rappresentazione del piano delle fasi) delle due variabili dinamiche (X ed Y) coinvolte.

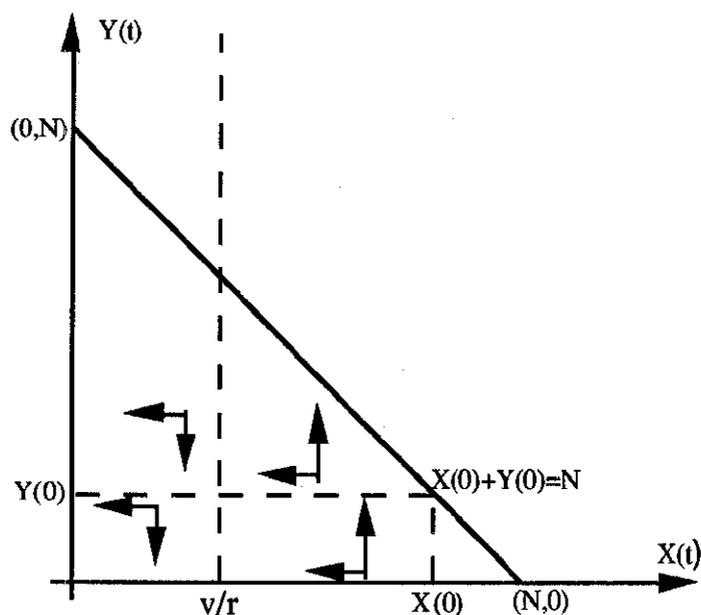


Fig. 7: direzioni di moto del modello KMK

Il comportamento del modello è quindi in realtà molto semplice. Fintantoché la condizione di soglia è soddisfatta, cioè finché il numero di suscettibili è sopra il livello di soglia  $v/r$  (ossia a destra della linea verticale di equazione  $X=v/r$ ), il numero di infetti continuerà ad aumentare (in particolare se il numero iniziale di infetti è piccolo allora la dinamica iniziale di  $Y$  sarà esponenziale al tasso  $(rX_0-v)$ ). Questa crescita del numero degli infetti continuerà, anche se a ritmi sempre più lenti, finché non verrà raggiunto il picco dell'epidemia, che si trova proprio in corrispondenza del valore di soglia  $v/r$ . Dopodiché il numero di infetti comincerà inevitabilmente a ridursi, fino all'esaurimento dell'epidemia per mancanza di materiale infetto, come mostra la fig. 8. In particolare:

$$\frac{d^2Y}{dX^2} = \frac{d}{dX} \left[ \frac{dY}{dX} \right] = \frac{d}{dX} \left[ \dot{Y} / \dot{X} \right] = \frac{d}{dX} \left[ -1 + \frac{v}{rX} \right] = -\frac{v}{rX^2} \leq 0 \text{ sempre}$$

[3.12]

fatto che giustifica la forma concava delle curve-soluzioni.

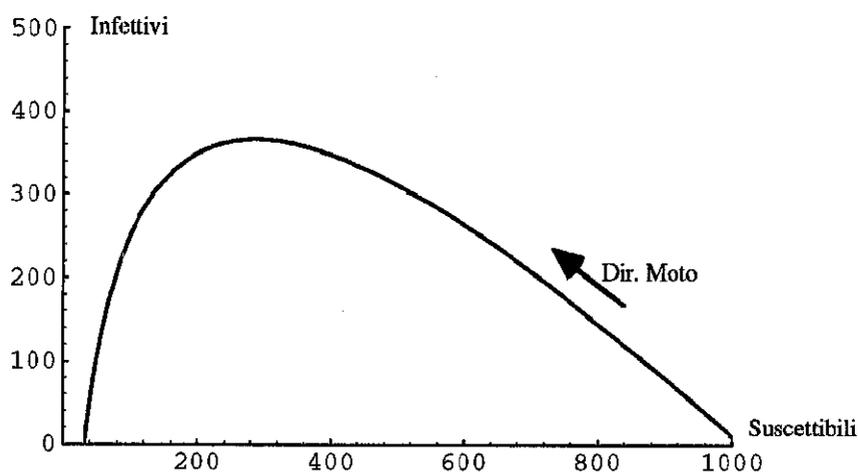


Fig. 8: ritratto di fase del modello KMK

In fig. 9 è viceversa rappresentata la dinamica del modello KMK contro il tempo.

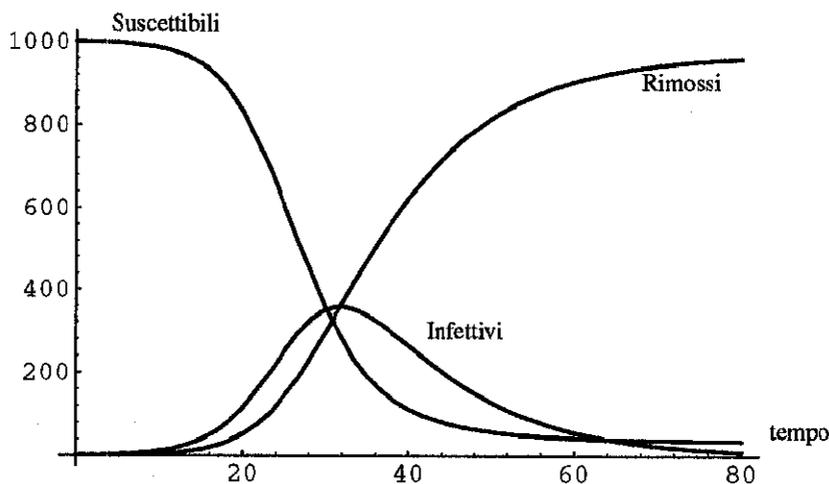


Fig. 9: dinamica temporale del modello KMK  
( $r=0.0035, v=0.1, S(0)=1000, I(0)=1$ )

In particolare, come anticipato in precedenza, l'epidemia si conclude con l'esaurimento del materiale infetto (ossia con un equilibrio finale "disease free"), e senza che tutto il pool dei suscettibili sia stato contagiato, a differenza di quanto avveniva nel modello di epidemia semplice (fatti ben evidenti dai grafici). Questo può essere dimostrato nel seguente modo. Si osservi preliminarmente che  $X(\infty) \geq 0$  (in quanto  $X(t)$  è funzione noncrescente e non negativa) e che  $Z(\infty) \leq N$ , in quanto  $Z(t)$  è funzione

crescente ma limitata superiormente da  $N$  (si noti che ovviamente i due limiti considerati esistono). Dividendo l'equazione dei suscettibili per quella dei rimossi otteniamo:

$$\frac{\dot{X}(t)}{Z(t)} = \frac{dX/dt}{dZ/dt} = -\frac{r}{v}X \rightarrow \frac{dX}{dZ} = -\frac{r}{v}X \quad [3.13]$$

La [3.13] è un'equazione esponenziale di soluzione:

$$X(Z) = X_0 e^{-\frac{r}{v}Z} \quad [3.14]$$

che esprime la dinamica del numero di suscettibili in funzione di quella del numero dei rimossi. Poiché in ogni caso vale:  $Z \leq N$ , avremo:

$$X(Z) = X(Z(t)) = X_0 e^{-\frac{r}{v}Z} \geq X_0 e^{-\frac{r}{v}N} > 0 \quad \forall t \quad [3.15]$$

e quindi, in particolare:

$$X(t = \infty) > 0 \quad (\text{strettamente}) \quad [3.16]$$

il che prova l'asserto.

Le varie curve in fig. 10 mostrano infine differenti possibili dinamiche corrispondenti a differenti condizioni iniziali del processo; si noti che in corrispondenza della linea di equazione  $S=v/r$  le soluzioni hanno direzione orizzontale: infatti  $S=v/r$  è "nullcline" per l'equazione degli infettivi. Si noti ulteriormente come differenti condizioni iniziali diano luogo a differenti equilibri finali, una caratteristica tipica dei sistemi non lineari.

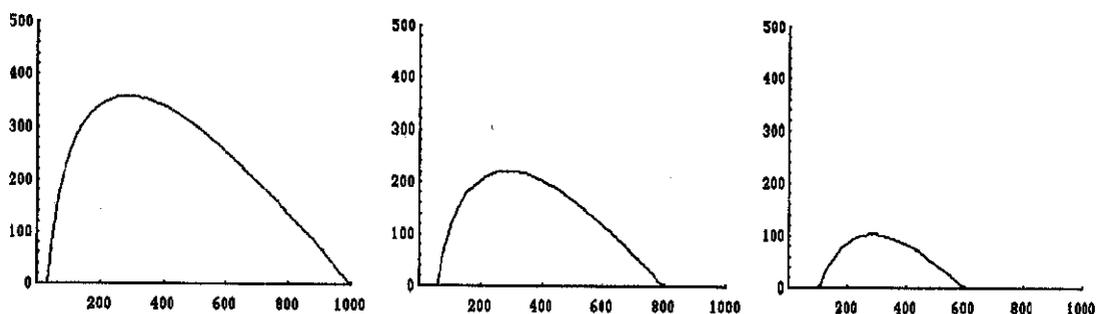


Fig. 10: vari ritratti di fase di KMK corrispondenti a differenti condizioni iniziali (con identici parametri)

Tutti i risultati appena presentati possono essere riderivati per via analitica. Infatti il modello possiede soluzione analitica esplicita nel piano delle fasi, che si ottiene immediatamente dividendo l'equazione degli infettivi per quella dei suscettibili, ottenendo:

$$\frac{\dot{Y}(t)}{\dot{X}(t)} = \frac{dY/dt}{dX/dt} = -1 + \frac{v}{r} \frac{1}{X} \rightarrow \frac{dY}{dX} = -1 + \frac{v}{r} \frac{1}{X} \quad [3.17]$$

da cui:

$$Y - Y(X_0) = -(X - X_0) + \frac{v}{r} [\log X - \log X_0]$$

e quindi:

$$Y(X) = (X_0 + Y_0) - X + \frac{v}{r} \log \frac{X}{X_0} \quad [3.18]$$

L'ultima relazione è una funzione che esprime (sempre in forma "privata del tempo") come varia la presenza ("prevalenza assoluta") di infetti al variare di quella dei suscettibili, e che può essere facilmente studiata ritrovando i medesimi risultati già rintracciati con considerazioni di tipo qualitativo.

#### 4. Parametri epidemiologici

Indagando più a fondo il significato dei vari parametri coinvolti nel processo epidemico è possibile trarre ulteriori utili informazioni. Come abbiamo visto il modello KMK contiene due parametri strutturali fondamentali,  $r$  e  $v$ .

Possiamo ora rendere più precise le affermazioni fatte nel capitolo precedente sul significato epidemiologico di tali grandezze. Consideriamo un'ipotetica situazione ideale in cui abbiamo  $Y_0$  soggetti infettivi, tutti contagiatisi nello stesso istante. Limitandoci a considerare il processo di rimozione, questi individui abbandoneranno la classe infetta a tasso  $v$ , ossia secondo l'equazione:

$$\dot{Y}(t) = -vY(t) \quad [4.1]$$

la cui soluzione è ovviamente una funzione esponenziale di tasso  $(-v)$ :

$$Y(t) = Y_0 e^{-vt} \quad [4.2]$$

L'interpretazione più immediata che possiamo così dare è in termini probabilistici, supponendo che ogni singolo individuo sia attrezzato con un "rischio di abbandono per rimozione", della classe infettiva costante nel tempo (per esempio la rimozione sia dovuta a morte) e pari proprio a  $v$ .

Si indichi a tale proposito con  $p(t) = \Pr(T > t)$  la probabilità di essere ancora infetto al tempo  $t$  per un soggetto infettato al tempo zero. Come noto la definizione di rischio di morte (che nella fattispecie è un rischio di uscita dalla classe infetta) tra le età  $t$  e  $t+h$  è:

$$\begin{aligned} q(t, t+h) &= \Pr(t < T < t+h / T > t) = \frac{\Pr(t < T < t+h)}{\Pr(T > t)} = \\ &= \frac{\Pr(T > t) - \Pr(T > t+h)}{\Pr(T > t)} = \frac{p(t) - p(t+h)}{p(t)} \quad [4.3] \end{aligned}$$

Se ora facciamo l'ipotesi che  $q(t,t+h)$  non dipenda da  $t$ , sia cioè costante al variare di  $t$  (l'assunzione tipica del processo di Poisson<sup>4</sup>) e che dipenda linearmente da  $h$ :

$$q(t,t+h) = vh + o(h) \quad [4.3']$$

passando al limite per  $h$  tendente a zero, perveniamo proprio all'equazione:

$$\dot{p}(t) = -vp(t) \quad [4.4]$$

In altre parole: l'ipotesi di rischio di abbandono costante conduce ad una distribuzione del tempo di attesa di tipo esponenziale, la cui media-valore atteso è proprio il rapporto  $1/v$ .

Se in particolare riscriviamo l'equazione degli infettivi nella forma tipica delle equazioni lineari:

$$\dot{Y}(t) = -vY(t) + B(t) \quad [4.5]$$

interpretando esplicitamente l'incidenza  $B(t)$  come termine forzante, abbiamo (Brauer 1989):

$$e^{-v(t-\tau)} \quad [4.6]$$

La [4.6] ci segnala come l'evoluzione della prevalenza assoluta dell'infezione (cioè la presenza in termini assoluti di soggetti infetti) sia data dalla somma di due componenti e cioè:

a) la componente residuale dell'eliminazione per rimozione degli  $Y_0$  infetti inizialmente presenti secondo il tasso  $v$  (con scala temporale  $1/v$ ).

b) la componente dovuta all'aggiunta, durante ogni intervallo  $(\tau, \tau+d\tau)$  di nuovi infetti secondo il tasso di incidenza  $B(\tau)$ , di cui una quota pari a  $e^{-v(t-\tau)}$  (che è, si noti, un numero compreso tra zero ed uno se  $t > \tau$ ), è ancora presente  $(t-\tau)$  anni dopo al tempo  $t$ .

Entrambe queste considerazioni sono coerenti con lo schema della interpretazione probabilistica basata sulla legge esponenziale. Infatti la quantità  $[\exp(-v(t-\tau))]$  costituisce esattamente la probabilità di sopravvivenza (in questo caso nello stato di infetto) a  $(t-\tau)$  anni di distanza dalla data dell'infezione.

A partire da  $v$  ed  $r$  è poi possibile derivare dei parametri compositi di significato cruciale.

<sup>4</sup>Una più attenta analisi mostra come l'ipotesi poissoniana sia in generale poco plausibile: in genere la probabilità condizionale di guarigione dipenderà dal tempo trascorso in malattia. Quindi il numero di uscite per guarigione nell'unità di tempo,  $U=dZ/dt$  dipenderà dall'intera struttura del pool infettivo per "età di malattia" (ossia per tempo trascorso dalla data di contagio)  $Y(t,\tau)$ . Formalmente:

$$\dot{Z}(t) = \int_0^{\infty} Y(t,\tau)v(t,\tau)d\tau$$

Se però  $v(t,\tau)$  è costante:  $v(t,\tau)=v$ , allora:

$$\dot{Z}(t) = v \int_0^{\infty} Y(t,\tau)d\tau = vY(t)$$

che è appunto l'ipotesi di rimozione a tasso costante.

Semplici rimanipolazioni sulla condizione di soglia [3.11] danno:

$$\frac{1}{v} > (X_0)^{-1} \frac{1}{r} \quad [4.7]$$

che segnala l'ovvio fatto per cui la malattia infettiva considerata è efficace nel contagio solo se la scala temporale del processo di guarigione è lunga rispetto a quelle del processo di infezione e soprattutto:

$$\frac{rX_0}{v} > 1 \quad [4.8]$$

L'interpretazione epidemiologica dell'ultima relazione è particolarmente notevole. Il primo membro della [4.8] rappresenta il numero medio di individui suscettibili contagiati dal singolo soggetto infetto durante il suo intero periodo infettivo (di durata media  $1/v$ ) nella situazione più favorevole allo sviluppo dell'epidemia, e cioè al tempo zero, quando la popolazione è "completamente suscettibile". Infatti  $X(t)$  costituisce il numero di suscettibili incontrati (in media) dal singolo soggetto infetto nell'unità di tempo, ed  $rX(t)$  il numero di suscettibili contagiati (nella stessa unità di tempo) dallo stesso soggetto infetto. Quindi il prodotto  $rX(t)v^{-1}$  rappresenta a tutti gli effetti il numero di nuove infezioni scatenate complessivamente dall'attività del singolo soggetto infetto. Il significato della [4.8] diventa quindi assolutamente evidente: il processo infettivo si può sviluppare se e soltanto se i parametri tipici dell'epidemia in esame sono tali che ogni soggetto infetto presente in circolazione al tempo zero (cioè, lo ripetiamo, nella fase più favorevole allo scoppio epidemico) è in grado di produrre (al minimo) più di una nuova infezione. Il parametro  $rX_0v^{-1}$  è per questo motivo chiamato *tasso netto di riproduzione* dell'epidemia, tipicamente indicato con  $R_0$ , ed è tipico annotare la [4.8] come:

$$R_0 > 1 \quad [4.9]$$

In particolare la variabile dinamica  $rX(t)v^{-1}$  (che possiamo chiamare per estensione *tasso netto di riproduzione* dell'epidemia al tempo  $t$ :  $R(t)$ ), fornisce informazioni sull'efficacia degli infetti presenti ad ogni istante del ciclo di vita dell'epidemia, alla luce del pool suscettibile presente.

Infine, è evidente che, supposta soddisfatta la condizione di soglia, l'impatto finale dell'epidemia dipenderà dalla dimensione dei due parametri di processo,  $r$  e  $v$ . Un numero che traduce in modo non ambiguo questo esito finale è la cosiddetta prevalenza finale, data, in termini percentuali dal rapporto  $R(\infty)/N = [N - S(\infty)]/N$  (che esprime la percentuale ultima di contagiati sulla popolazione totale).

## 5. Parametrizzazioni alternative: il modello SIR alla Hethcote

Essendo la popolazione costante nei vari modelli finora considerati, la dinamica delle variabili "assolute"  $X, Y, Z$  si riflette in una del tutto corrispondente dinamica delle "frazioni":  $S(t)=X(t)/N, I(t)=Y(t)/N$ , ecc.

Una formulazione nelle frazioni alternativa a quella precedente (e senza forzature di interpretazione) è per esempio quella offerta da Hethcote e Yorke [1984], avente il pregio di essere basata su una differente, e più evidente, parametrizzazione, del processo epidemico. Il parametro centrale nel processo di trasmissione è il "tasso giornaliero di contatto"  $\lambda$ , definente "*the average number of adequate contacts per infective per day*" (o in generale nell'unità di tempo) ove "*an adequate contact of an infective is an interaction which results in infection of the other individual if he (or she) is susceptible*" [Hethcote 1976, 1990]. In questo modo, il numero medio di suscettibili infettati giornalmente da un soggetto infettivo, sarà dato da  $\lambda S$ , mentre l'effetto (giornaliero) complessivo degli  $NI=Y$  soggetti infettivi in circolazione sarà semplicemente dato da  $\lambda SNI$ . Un esempio può essere utile a chiarire le idee: supponiamo che in un asilo infantile vi siano 400 allievi, di cui il 95% suscettibili ed il rimanente 5% infetti. Supponiamo che  $\lambda=10$ , cioè che, appunto, ogni soggetto infetto abbia 10 contatti adeguati al giorno. Se il processo di mixing è, come al solito, omogeneo, e non assistiamo quindi ad effetti di selezione, il 10% per cento di questi incontri adeguati avverrà con altri soggetti infettivi (senza sortire quindi alcun effetto nuovo), mentre il 90% avverrà con soggetti suscettibili, dando luogo a nuove infezioni. A questo stato dell'epidemia quindi ogni infettivo darà luogo, in media, a  $\lambda S=9$  nuove infezioni, e l'intero pool infetto sarà responsabile di 180 nuove infezioni in una sola giornata.

Ipotizzando come prima rimozione a tasso costante, abbiamo le equazioni:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(NS(t)) = -\lambda S(t)NI(t) \\ \frac{d}{dt}(NI(t)) = \lambda S(t)NI(t) - vNI(t) \\ \frac{d}{dt}(NR(t)) = vNI(t) \end{cases} \quad [5.1a,b,c]$$

che, dopo semplificazione per  $N$ , riducono a:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -\lambda S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) = \lambda S(t)I(t) - vI(t) \\ \dot{R}(t) = vI(t) \end{cases} \quad [5.2]$$

che è la formulazione [3.6] ma nelle frazioni (per cui la dinamica avverrà tutta sul simpleso  $S+I+R=1$  ed è sostanzialmente analoga a quella KMK). E' in particolare facile verificare che la condizione di soglia avrà forma:

$$\frac{\lambda S_0}{v} = \sigma S_0 > 1 \quad [5.3]$$

di facile interpretazione alla luce delle note precedenti:  $\sigma = \lambda/v$  (chiamato "contact number" da Hethcote e Yorke) rappresenterà il numero medio di contatti efficaci avuti dal singolo soggetto infettivo nel corso del suo intero periodo infettivo (di durata media  $1/v$ ), mentre  $\sigma S_0$  ("replacement number") rappresenterà il numero totale di suscettibili che lo stesso soggetto infetto contagerebbe (mediamente) nel corso del suo intero periodo infetto (questo sarebbe corretto se la frazione  $S$  non mutasse più di tanto nel tempo; più correttamente la stessa quantità andrebbe annotata come:

$$\sigma \int_0^{1/v} S(u) du$$

che tiene conto anche della dinamica).

In definitiva la condizione di soglia contiene la medesima informazione della formulazione precedente: l'epidemia potrà svilupparsi soltanto se ogni soggetto infetto riesce a lasciare sul terreno, nel corso del suo ciclo di vita infettiva, almeno una nuova vittima (ossia: almeno un nuovo infetto). Analogamente a quanto detto in precedenza poi, la quantità  $\sigma S(t) \leq \sigma S_0 \leq \sigma$ , costituisce il "replacement number" al tempo  $t$ .

La relazione tra la parametrizzazione "azione di massa" e quella di Hethcote può essere controllata trascrivendo le equazioni [3.6] di KMK mediante i CdV:  $X=NS$ ,  $Y=NI$ ,  $Z=NR$ . Otteniamo così:

$$\begin{cases} N\dot{S}(t) = -rNS(t)NI(t) \\ N\dot{I}(t) = rNS(t)NI(t) - vNI(t) \\ N\dot{R}(t) = vNI(t) \end{cases} \quad [5.4]$$

ossia:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = -(rN)S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) = (rN)S(t)I(t) - vI(t) \\ \dot{R}(t) = vI(t) \end{cases} \quad [5.5]$$

equivalente ad affermare che nella formulazione "azione di massa" il tasso di contatto nell'unità di tempo (per es. il tasso giornaliero) dipende linearmente dalla popolazione presente nell'ambiente (un fatto certamente vero in taluni casi, come è il modello di influenza in una scuola, in cui è plausibile pensare che l'intero ambiente sia coinvolto nel processo infettivo, e certamente non vero in altri, come nel caso delle STD).

## 6. Il modello SIR per HIV-AIDS di Anderson e May

Vogliamo ora iniziare ad approfondire lo studio delle relazioni tra la dinamica epidemica e l'ambiente demografico. Considereremo a tale scopo l'importante modello per HIV-AIDS in paesi in via di sviluppo, dovuto a Anderson e May [Anderson et alii, 1989].

Si tratta di un modello molto elementare, perchè aggregato, ma utile per trarre informazioni di carattere generale sulle modalità con cui la dinamica epidemica tipica di HIV interferisce con quella demografica. In particolare le nostre ipotesi di lavoro saranno tipiche della "modalità africana" dell'AIDS e cioè:

a) popolazione è in crescita veloce

b) il contagio avviene unicamente per trasmissione sessuale (da partner infetto) e verticale (da madre a feto)

La struttura è la tipica struttura SIR (categoria cui HIV/AIDS appartiene) arricchita da variabili demografiche:

$$\begin{cases} \dot{X}(t) = [B(t) - \mu X(t)] - \lambda(t)X(t) \\ \dot{Y}(t) = \lambda(t)X(t) - (\mu + \nu)Y(t) \\ \dot{Z}(t) = \nu Y(t) - \mu_z Z(t) \end{cases} \quad [6.1]$$

ove  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$  sono rispettivamente i numeri (densità) di individui suscettibili, infetti/vi (ossia i sieropositivi da HIV) ed i rimossi per esplosione della fase sintomatica di AIDS. In particolare la popolazione totale è data da  $P(t) = X + Y + Z$ , mentre  $N = X + Y$  è la popolazione rilevante ai fini della trasmissione dell'epidemia. Come si può subito osservare non vi è distinzione di sesso nel modello, che quindi è immediatamente utilizzabile soltanto per lo studio della diffusione epidemica nel contesto di collettività omosessuali<sup>5</sup> (od eventualmente di altri gruppi sufficientemente omogenei: per esempio collettività di tossicodipendenti). Formulando debite assunzioni di simmetria (in particolare nel contagio da maschio a femmina e viceversa) possiamo però attrezzarlo anche per la descrizione del processo di contagio eterosessuale: in questo caso le varie variabili in [6.1] si riferiranno tutte alla popolazione complessiva (cioè: maschi più femmine).

La quantità  $(B - \mu X)$  definisce la dinamica demografica naturale (nascite meno morti) della classe suscettibile, ove  $\mu$  è il tasso istantaneo di mortalità, supposto costante (non vi sono difficoltà ovviamente ad introdurre le dinamiche migratorie).

Per quanto concerne il processo di contagio,  $\lambda X$  è l'incidenza assoluta (numero di nuovi casi per unità di tempo) di HIV. La forza di infezione (FOI)  $\lambda$  è definita come:

$$\lambda(t) = \beta_c \frac{Y(t)}{N(t)} = \beta_c \frac{Y(t)}{X(t) + Y(t)} \quad [6.2]$$

<sup>5</sup> In questo caso ovviamente i termini di ingresso non potranno descrivere gli effetti della natalità ma semplicemente il "reclutamento" della categoria.

che è una tipica definizione aggregata per STD, che afferma che la probabilità-tasso istantaneo che ogni generico suscettibile ha di contrarre l'infezione nell'unità di tempo dipende dalla probabilità (scegliendo a caso un partner<sup>6</sup>) di incontrare un partner infetto, data dal rapporto  $(Y/(X+Y))$  per la probabilità (condizionata)  $\beta c$  di contrarre l'infezione da tale partner, ove  $\beta$  è la prob. (media) di trasmissione dal singolo partner e  $c$  il numero medio di nuovi partner per unità di tempo. Il tasso  $v$  (costante per semplicità anche se in effetti questa è un'ipotesi molto rozza) è il tasso di rimozione per AIDS conclamato. Ribadiamo che quest'ultima assunzione, l'omologazione dei casi di AIDS conclamato ai rimossi dell'epidemia, è di comodo perchè semplice e molto vicina alla realtà (l'ingresso nella fase finale con le sue drammatiche implicazioni limita in modo drastico le possibilità di contagio), ma di per sé non è né condizione necessaria né sufficiente per l'uscita dalla fase infettiva.

Infine, per tenere conto della possibilità di trasmissione verticale da madre a feto anoteremo:

$$B(t)=vN-v(1-\epsilon)Y \quad [6.3]$$

Il significato della [6.3] è il seguente: supponiamo che suscettibili e sieropositivi possiedano il medesimo tasso di natalità  $v$ ; le nascite totali delle due classi saranno quindi date da  $vX+vY$ . Parte delle nascite da genitori sieropositivi ( $vY$ ) saranno a loro volta sieropositive, nel qual caso saranno eliminate certamente per morte prima di arrivare alle età feconde. Possiamo supporre quindi, per comodità, che l'azione della mortalità da trasmissione verticale si manifesti direttamente alla nascita secondo il tasso  $1-\epsilon$ . La natalità "rilevante" sarà quindi data da:

$$B(t)=vX+vY\epsilon=(vX+vY)+\epsilon vX-vY \quad [6.4]$$

che giustifica la [6.3];  $\epsilon$  è quindi una sorta di tasso di immunità dalla trasmissione verticale.

Il grafico di fig. 11 illustra sinteticamente le fasi della dinamica epidemica (e la sua interazione con la dinamica demografica). In conclusione: la struttura del modello è quella SIR (tipo KMK, ma con incidenza del tipo "azione di massa relativa"  $XY/(X+Y)$  tipica delle STD) con dinamica naturale lineare e trasmissione verticale.

---

<sup>6</sup>questa ipotesi è forse poco realistica per quanto riguarda la scelta del partner sessuale, ma costituisce un comodo punto di partenza.

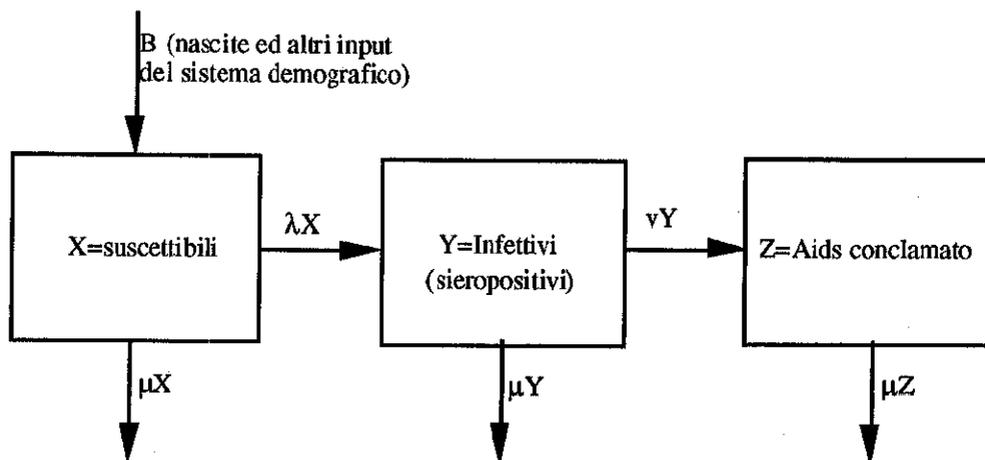


Fig. 11: diagramma di flusso del modello di Anderson e May per HIV

Il nostro programma sarà ora quello di studiare l'impatto sul comportamento del modello di varie ipotesi concernenti i parametri epidemici e sotto l'ipotesi di base che  $r$  sia maggiore di zero (ed eventualmente elevato: tipica situazione di regime di molti paesi in via di sviluppo); il caso opposto è evidentemente poco interessante vista la semplicità del modello: sovrapporre l'epidemia ad una popolazione che di per se si sta esaurendo non potrà aggiungere nulla di nuovo, se non eventuali accelerazioni della fase di esaurimento. Viceversa l'introduzione dell'epidemia in un regime di fondo di crescita veloce rende interessante studiare se e come (ossia con quali impatti quantitativi) l'epidemia sarà in grado di modificare tale regime. Come vedremo, l'epidemia può, se particolarmente intensa (deriveremo opportune condizioni di soglia) ridurre la velocità della crescita od addirittura deprimerla sotto zero. Il regime asintotico rimarrà comunque lineare: da una struttura modellistica così semplice non possiamo aspettarci comportamenti dinamici più complessi.

### 6.1 Soluzione

Conviene per comodità di trattamento osservare che la variabile  $Z$  è irrilevante per la dinamica dell'intero processo (comparto "assorbente"), e trascrivere quindi il sistema in termini delle due sole variabili  $Y$  ed  $N$ . Otteniamo, con semplici passaggi:

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = N(t) \left\{ (v - \mu) - [v + (1 - \epsilon)v] \frac{Y(t)}{N(t)} \right\} \\ \dot{Y}(t) = Y(t) \left\{ (\beta c - \mu - v) - \beta c \frac{Y(t)}{N(t)} \right\} \end{cases} \quad [6.5]$$

che conviene trascrivere ponendo  $Y/N = \phi$ ; segue:

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = N(t)\{r - \theta\phi(t)\} \\ \dot{Y}(t) = Y(t)\{\Lambda - \beta c\phi(t)\} \end{cases} \quad [6.6]$$

nella riparametrizzazione:

$$r = v - \mu; \quad \vartheta = v + (1 - \varepsilon)v > 0; \quad \Lambda = \beta c - \mu - v; \quad [6.7]$$

in cui  $r$  è il tasso di crescita della popolazione in assenza dell'epidemia e  $\Lambda$  è il tasso di crescita esponenziale iniziale del numero di sieropositivi.

L'incrocio simultaneo di ragionamenti di carattere qualitativo con il fatto (fortunato) che [6.5] possieda soluzione analitica ci consente di ottenere in modo relativamente semplice un quadro completo del comportamento dinamico del modello.

I consueti accertamenti preliminari ci assicurano facilmente che [6.6] possiede, per ogni possibile condizione iniziale, una ed una sola soluzione che è anche positiva per ogni istante del tempo (App. 1). E' poi immediato verificare la condizione di soglia del modello dalle direzioni del moto dell'equazione degli infettivi; abbiamo:

$$\dot{Y}(t) > 0 \rightarrow \lambda X - (\mu + v)Y > 0 \rightarrow \beta c X \frac{Y}{X + Y} - (\mu + v)Y > 0$$

da cui:

$$\beta c \frac{X}{N} - (\mu + v) > 0 \rightarrow \beta c S_0 - (\mu + v) > 0 \rightarrow \frac{\beta c S_0}{(\mu + v)} > 1 \quad [6.8]$$

e definitivamente:

$$R_0 S_0 > 1 \quad [6.9]$$

ove  $R_0$  ed  $S_0$  sono rispettivamente il tasso netto di riproduzione epidemico (specifico di questo modello) e la frazione suscettibile al tempo zero. Il fatto di riferire la [6.9] al tempo zero è giustificato dal fatto che  $S_0$  sia minore od uguale ad uno, per cui se il processo epidemico è di tipo SIR il momento più favorevole alla [6.9] è chiaramente quello iniziale, in cui la frazione suscettibile è massima. In particolare per  $S_0=1$  la [6.9] assume la ormai nota forma:  $R_0 > 1$ , che giustifica la definizione di tasso netto di riproduzione epidemico come numero totale di nuove infezioni generate mediamente da un soggetto infettivo nel corso del suo intero periodo di infettività in una "fully susceptible population".

Il sistema [6.6] possiede, come già osservato, soluzione analitica, facilmente ottenibile osservando che la frazione di infetti sulla popolazione "rilevante"  $\phi(t)=Y/N$  soddisfa un'ODE elementare (di tipo logistico), il che consente di derivare poi facilmente le soluzioni delle altre grandezze. Poichè:

$$\dot{\phi}(t) = \frac{d}{dt} \left[ \frac{Y}{N} \right] = \frac{\dot{Y}N - Y\dot{N}}{N^2} = \frac{Y}{N} \left[ \frac{\dot{Y}}{Y} - \frac{\dot{N}}{N} \right] \quad [6.10]$$

segue:

$$\dot{\phi}(t) = \phi(t) [(\Lambda - \beta c\phi(t)) - (r - \theta\phi(t))] = \phi(t) [(\Lambda - r) - (\beta c - \theta)\phi(t)]$$

ossia:

$$\dot{\phi}(t) = \phi(t)[a - b\phi(t)] \quad [6.11]$$

ove:

$$a = \Lambda - r; \quad b = \beta c - \theta = \Lambda - r + \nu \varepsilon = a + \nu \varepsilon \quad (> a) \quad [6.12]$$

Risolvendo [6.11] e quindi sostituendo tale soluzione nel sistema fondamentale [6.6] per ottenere la soluzione per le due variabili rimanenti, otteniamo:

$$\begin{aligned} \phi(t) &= \frac{\phi_0 e^{at}}{1 + \frac{b}{a} \phi_0 (e^{at} - 1)} \\ N(t) &= N_0 e^{at} \left[ 1 + \frac{b}{a} \phi_0 (e^{at} - 1) \right]^{-\frac{\theta}{b}} \\ Y(t) &= \phi(t)N(t) = Y_0 e^{at} \left[ 1 + \frac{b}{a} \phi_0 (e^{at} - 1) \right]^{-\frac{\theta}{b}-1} \end{aligned} \quad [6.13 \text{ a,b,c}]$$

La [6.13] ci consente in linea di principio di tracciare l'intero spettro delle possibili evoluzioni dell'epidemia al variare dei parametri "strutturali". E' però senz'altro preferibile ottenere queste informazioni ragionando sui meccanismi retrostanti le evoluzioni piuttosto che sulle evoluzioni stesse. Per esempio è comodo ragionare sulle possibili evoluzioni della frazione infettiva, partendo dalla [6.11]. Come noto al variare dei suoi due parametri (in questo caso a,b) l'equazione logistica esibisce i seguenti comportamenti fondamentali:

A)  $a > 0, b > 0$ : il caso tradizionale: il sistema converge asintoticamente al suo valore di "carrying capacity"  $a/b$ .

B)  $a < 0, b > 0$ : il sistema si esaurisce (monotonicamente) qualunque sia la sua condizione iniziale

C)  $a < 0, b < 0$ : a seconda delle condizioni iniziali il sistema si esaurisce (se il valore iniziale è inferiore ad una opportuna soglia) oppure esplose in tempo finito.

D)  $a > 0, b < 0$ : il sistema esplose sempre in tempo finito, qualunque sia la sua condizione iniziale.

Di questi quattro casi possiamo subito escludere D), in quanto  $b > a$ ; gli altri sono tutti, in linea di principio, ammissibili. Procediamo ad una discussione separata.

A) In questo caso ( $a > 0$  ossia  $\Lambda > r$ ) il ritmo della crescita esponenziale iniziale dell'epidemia è più sostenuto di quello costante della popolazione. La frazione infetta cresce monotonicamente fino al limite:

$$\phi(\infty) = \phi^* = \frac{a}{b} = \frac{\Lambda - r}{\Lambda - r + \nu \varepsilon} < 1 \quad [6.14]$$

Detto altrimenti, nello stato limite ("a regime"), la cui natura è ancora da chiarire, la frazione di infettivi sarà comunque sempre inferiore all'unità. La quota infetta sarà tanto più imponente quanto più piccolo sarà il ruolo del termine  $\varepsilon v$  che appare a denominatore. Il tasso di immunità alla trasmissione verticale rivela qui (a parità di  $\Lambda, r$ , per l'esattezza a parità della loro differenza, e di  $v$ ) tutta la sua importanza di parametro chiave nella dinamica di lungo periodo. Per esempio con  $\Lambda=0.2$ ,  $r=0.03$ ,  $v=0.05$  e con un tasso di immunità del 60% otteniamo:  $\phi(\infty)=0.85$ .

Utilizzando la soluzione analitica (oppure osservando che sono soddisfatte elementarmente le condizioni per il passaggio al limite nel sistema [6.6], che consentono di studiarne la dinamica limite semplicemente sostituendo  $\phi(t)$  con  $\phi(\infty)=a/b$ ) possiamo così verificare che la dinamica limite è a tutti gli effetti di tipo esponenziale. Dalle [6.13] abbiamo che:

$$N(t) = N_0 e^{rt} \left[ 1 + \frac{b}{a} \phi_0 (e^{at} - 1) \right]^{-\frac{\theta}{b}} \rightarrow N_0 e^{rt} \left[ \frac{b}{a} \phi_0 e^{at} \right]^{-\frac{\theta}{b}} = \frac{b}{a} \phi_0 N_0 e^{(r - \frac{a\theta}{b})t} = K_N e^{(r - \frac{a\theta}{b})t}$$

$$Y(t) = \phi(t)N(t) \rightarrow Y_0 \left( \frac{b}{a} \phi_0 \right)^{-\frac{\theta}{b}-1} e^{\left[ \Lambda - a \left( \frac{\theta}{b} + 1 \right) \right] t} = K_Y e^{\left[ \Lambda - a \left( \frac{\theta}{b} + 1 \right) \right] t}$$

ove  $K_Y, K_N$  sono opportune costanti. Si noti che lo stesso risultato come abbiamo detto è riottenibile considerando il "sistema asintotico" associato a [6.6], ponendo  $\phi(t)=\phi(\infty)$ :

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = N(t) \left\{ r - \theta \frac{a}{b} \right\} \\ \dot{Y}(t) = Y(t) \left\{ \Lambda - \beta * \frac{a}{b} \right\} \end{cases} \quad [6.15]$$

Ispezione di [6.15] conferma immediatamente quanto appena detto.

Come si può così verificare (ricordando che  $a=\Lambda-r$ ), i due tassi di evoluzione di lungo periodo delle due variabili  $N, Y$  sono (come era ovvio) uguali, pari per l'esattezza a:

$$r^* = r(\infty) = r - \frac{a\theta}{b} \quad [6.16]$$

La [6.15] ci fornisce l'informazione più importante circa la dinamica di lungo periodo. Appurato che l'epidemia persiste nella popolazione (perché la frazione infetta tende ad una costante) e che questo è necessariamente il risultato di un bilanciamento numerico dovuto al fatto che le due componenti del rapporto evolvono al limite con identiche velocità, possiamo distinguere due outcome fondamentali e cioè:

a)  $r(\infty) > 0$  (che si verifica quando:  $r > a\theta/b$ ): l'epidemia si insedia nella popolazione e vi persiste riducendone il tasso di lungo periodo da  $r$  ad un valore inferiore (dipendente dal parametro composito  $a\theta/b$  che riflette l'impatto della dinamica epidemica sulla crescita), pur non riuscendo a trascinare la popolazione in crescita negativa (Fig. 12).

b)  $r(\infty) < 0$  ( $r < a\theta/b$ ): l'epidemia è talmente intensa da deprimere sotto zero il tasso di crescita originariamente positivo. La popolazione si estingue nel lungo periodo dopo avere raggiunto un picco (Fig. 13).

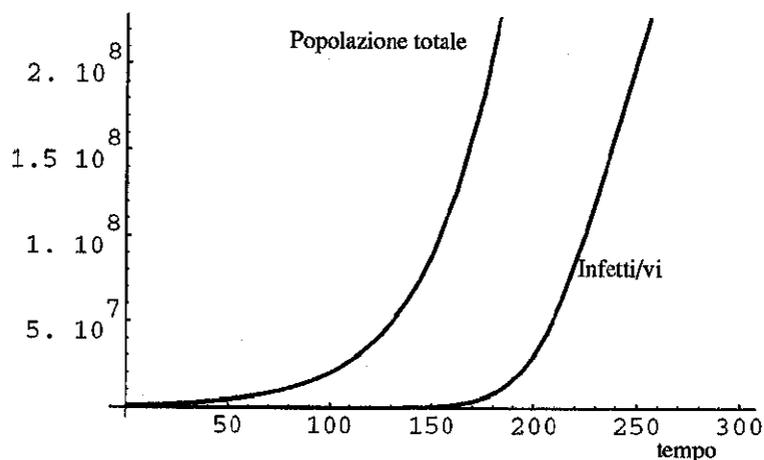


Fig. 12: il caso a): l'epidemia entra in equilibrio con la crescita demografica

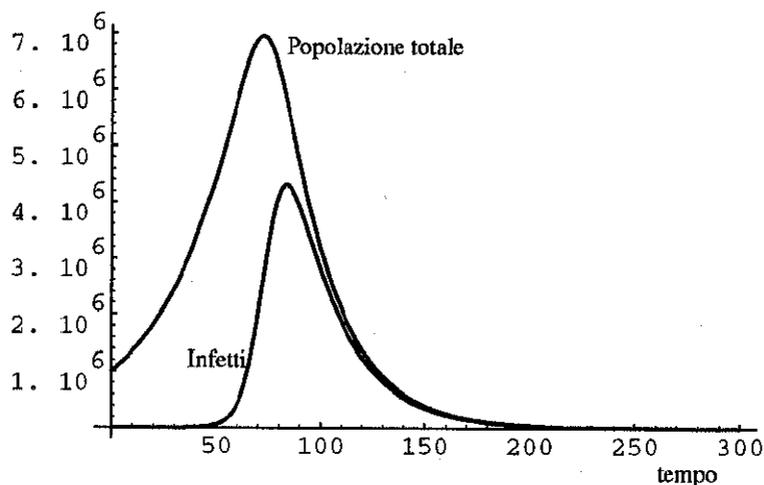


Fig. 13: il caso b): l'epidemia deprime sotto zero la crescita demografica

B)  $a < 0, b > 0$ : la frazione infetta si esaurisce (monotonicamente) qualunque sia la sua condizione iniziale. Poichè  $a = \Lambda - r$  il caso sarà non banale con  $0 < \Lambda < r$ : il tasso netto di riproduzione dell'epidemia è positivo, consentendo così una fase iniziale di crescita esponenziale ma ad un tasso comunque minore del tasso di crescita della popolazione. Ci aspettiamo quindi che la frazione infettiva tenda a zero (Diciamo che l'epidemia non è persistente in termini relativi; anche se in termini assoluti si sviluppa, la popolazione crescendo più in fretta la sopporta bene; si noti che la crescita veloce della popolazione mette in circolazione sempre più materiale

suscettibile fatto che consente comunque la crescita assoluta del numero di infettivi).

C)  $a < 0$ ,  $b < 0$ : come abbiamo visto in questo caso, a seconda delle condizioni iniziali, la frazione di infettivi tenderà ad esaurirsi (se il valore iniziale è inferiore ad una opportuna soglia, data proprio dal rapporto  $a/b$ ) oppure esplose in tempo finito. Entrambi i casi sono facilmente spiegabili. Con pochi infettivi ed un tasso iniziale di crescita dell'epidemia minore di quello della popolazione complessiva certamente l'epidemia non può persistere. Viceversa in presenza di una frazione iniziale di infettivi abnormalmente elevata accoppiata con un sufficientemente basso valore del tasso di immunità alla trasmissione verticale (tale da permettere la negatività di  $b$ ), ossia con una elevata trasmissione verticale, non possiamo che aspettarci che l'epidemia "dilaghi" nella popolazione, portandola molto rapidamente all'estinzione (in assenza di segmenti protetti). Nel nostro modello questo si verifica addirittura in tempo finito (si noti che l'esplosione in tempo finito prevista dal modello logistico tradizionale va in questo caso, in cui la variabile di stato è una frazione, quindi bounded in  $[0,1]$ , interpretata come, semplicemente, raggiungimento della frontiera in tempo finito).

## 7. Endemicità

La dinamica di tutti i modelli finora considerati è risultata estremamente semplice. Anche il modello di Anderson e May, per quanto apparentemente abbastanza generale, assume a regime una dinamica molto semplice, di tipo esponenziale (dovuta alla struttura di sistema omogeneo del modello). In particolare per quanto riguarda la persistenza dell'epidemia nella popolazione, abbiamo visto che in assenza di rifornimento di materiale suscettibile il processo SIR tende ad un equilibrio "disease free". Lo studio del medesimo problema nel contesto di una popolazione in crescita veloce (cioè con elevato rifornimento di materiale suscettibile) ha mostrato come le modalità con cui l'epidemia si installa nella popolazione dipendono fondamentalmente dalla velocità relativa dello sviluppo della popolazione rispetto all'epidemia. Se la velocità dello sviluppo epidemico è grande rispetto alla crescita demografica, l'epidemia si installerà definitivamente nella popolazione e potremo avere due differenti risultati, a seconda che il tasso di crescita demografico in assenza dell'epidemia ecceda o meno un valore di soglia: nel primo caso la crescita epidemica si bilancerà con quella demografica e la popolazione continuerà a crescere anche se ad un tasso depresso, mentre nel secondo caso il tasso demografico verrà depresso sotto zero causa l'epidemia, conducendo la popolazione all'estinzione. Viceversa se la crescita demografica è più intensa di quella epidemica, allora l'epidemia persisterà in termini assoluti (grazie al "rifornimento pesante" di materiale suscettibile dovuta alla crescita rapida della popolazione) ma non in termini relativi.

Vogliamo ora analizzare più a fondo il problema della persistenza dei processi epidemici attraverso lo studio della possibilità di equilibri endemici (in modo molto rozzo diciamo che una data malattia infettiva è endemica quando persiste in una data popolazione per un periodo di tempo lungo). Per fare questo considereremo di nuovo modelli nelle

frazioni (alla Hethcote), caratterizzati da rifornimento a tasso costante di materiale suscettibile, che è la modalità più immediata per far comparire stati di equilibrio endemico (si noti che per esempio il modello di Anderson e May è un modello "fondamentalmente lineare", ed in quanto tale non possiede stati endemici).

### 7.1 Il modello SI con dinamica vitale

Possiamo ottenere buona parte delle informazioni essenziali sul problema ricorrendo ad una semplice estensione del modello SI per tenere conto della dinamica naturale nascite-morti. Ipotizzando per semplicità una dinamica naturale neutrale (ingressi per nascite bilanciati dalle uscite per morte) e che in particolare tutte le nascite siano allo stato suscettibile otteniamo (nella formulazione alla Hethcote):

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(NS(t)) = [\mu N - \mu NS(t)] - \lambda S(t)NI(t) \\ \frac{d}{dt}(NI(t)) = \lambda S(t)NI(t) - \mu NI(t) \end{cases} \quad [7.1]$$

Grazie all'ipotesi di dinamica naturale neutrale la popolazione totale è costante in [7.1]:  $NS(t)+NI(t)=N$ , cioè  $S(t)+I(t)=1$ . Passando quindi al sistema nelle frazioni:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = [\mu - \mu S(t)] - \lambda S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) = \lambda S(t)I(t) - \mu I(t) \end{cases} \quad [7.2]$$

possiamo verificare la comparsa di una condizione di soglia del tipo già incontrato sui modelli SIR:

$$\dot{I}(t) > 0 \rightarrow \frac{\lambda}{\mu} S(t) > 1 \rightarrow \sigma S(t) > 1 \quad [7.3]$$

ove ora il contact number (CN) è dato dal rapporto  $\lambda/\mu$ . Utilizzando la  $S+I=1$  il sistema [7.2] può essere ricondotto allo studio della sola equazione:

$$\dot{I}(t) = (\lambda - \mu)I(t) - \lambda I^2(t) \quad [7.4]$$

che è equazione di tipo logistico. In particolare vediamo che se il CN è minore di uno ( $\lambda < \mu$ ) allora l'epidemia si esaurirà tendendo all'equilibrio disease free ( $S_E=0, I_E=1$ ). Viceversa, se il CN è maggiore di uno l'epidemia si svilupperà, tendendo allo stato endemico di coordinate:

$$I^E = \frac{\lambda - \mu}{\lambda} = \frac{\sigma - 1}{\sigma}; \quad S^E = 1 - I^E = \frac{1}{\sigma} \quad [7.5]$$

Si noti che se  $\mu=0$  allora il sistema [7.1] collassa nel modello di epidemia semplice. Questo ci consente quindi di riguardare il modello di epidemia semplice come quel caso particolare di [7.1] in cui  $\sigma=\lambda/\mu=\infty$ , fatto che rende

molto chiaro il risultato base del modello SI (il completo contagio della popolazione suscettibile richiede in effetti che i soggetti infetti rimangano in circolazione per un tempo  $1/\mu$  pari in effetti ad infinito) ed anche il suo irrealismo.

## 7.2 Il caso della guarigione senza immunità

E' possibile rendere più generale il precedente risultato completando il modello [7.1] mediante esplicita introduzione dell'ipotesi di guarigione senza immunità (SIS). Ipotizzando che ciò si verifichi al tasso  $v$  costante abbiamo le equazioni:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(NS(t)) = -\lambda S(t)NI(t) + vNI(t) + \mu N - \mu NS(t) \\ \frac{d}{dt}(NI(t)) = \lambda S(t)NI(t) - vNI(t) - \mu NI(t) \end{cases} \quad [7.6]$$

in cui  $v$  rappresenta anche un "tasso di rientro" nella classe suscettibile. Comportamento di [7.6], che trascritto nelle frazioni appare:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = [\mu - \mu S(t)] - \lambda S(t)I(t) + vI \\ \dot{I}(t) = \lambda S(t)I(t) - \mu I(t) - vI \end{cases} \quad [7.7]$$

è assolutamente analogo a quello di [7.1], con la comparsa di uno stato di equilibrio endemico quando la condizione di soglia è soddisfatta. La condizione di soglia ha la forma:

$$\lambda S - \mu - v > 0 \quad \rightarrow \quad \frac{\lambda S}{\mu + v} > 1 \quad [7.8]$$

dal significato ormai chiaro (in particolare:  $\sigma = \lambda/(\mu+v)$ ). L'equazione degli infetti in particolare diviene:

$$\dot{I}(t) = [\lambda - (\mu + v)]I(t) - \lambda I^2(t) \quad [7.9]$$

che, se la condizione di soglia non è soddisfatta è equazione di esaurimento (il sistema tende cioè all'equilibrio disease-free), mentre viceversa conduce ad un equilibrio endemico di coordinate:

$$I^E = \frac{\lambda - (\mu + v)}{\lambda} = \frac{\sigma - 1}{\sigma}; \quad S^E = 1 - I^E = \frac{1}{\sigma} \quad [7.10]$$

che viene raggiunto, di nuovo, mediante un processo di aggiustamento di tipo logistico (si noti che la dinamica avviene lungo la retta di equazione  $S+I=1$ ). Dalla [7.10] rileviamo che la frazione di infetti in equilibrio sarà tanto più elevata quanto più elevato è il CN. Si noti che, in particolare, in equilibrio è soddisfatta l'uguaglianza:

$$\dot{I} = 0 \quad \rightarrow \quad \lambda S^E - \mu - v = 0 \quad \rightarrow \quad \sigma S^E = 1 \quad [7.11]$$

che esprime il fatto, completamente naturale, per cui in situazione di equilibrio endemico l'attività di ogni soggetto infettivo genera in media esattamente una nuova infezione.

### 7.3 Equilibrio endemico nel processo SIR

L'ipotesi di esistenza della classe rimossa mostra un'ulteriore novità e cioè un comportamento di aggiustamento allo stato endemico di tipo oscillatorio. Consideriamo a tale proposito la formulazione seguente che associa una dinamica SIR con una dinamica naturale nascite-morti di tipo neutrale:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}(NS(t)) = [\mu N - \mu NS(t)] - \lambda S(t)NI(t) \\ \frac{d}{dt}(NI(t)) = \lambda S(t)NI(t) - \nu NI(t) - \mu NI(t) \\ \frac{d}{dt}(NR(t)) = \nu NI(t) - \mu NR(t) \end{cases} \quad [7.12]$$

e che, operando nelle frazioni (e riducendo al solito di una dimensione) diventa:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = [\mu - \mu S(t)] - \lambda S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) = \lambda S(t)I(t) - \nu I(t) - \mu I(t) \end{cases} \quad [7.13]$$

La condizione di soglia nel sistema [7.13] è definita in termini del medesimo CN del modello precedente e cioè  $\sigma = \lambda/(\lambda + \mu)$ . Per  $\sigma < 1$  il sistema possiede soltanto l'equilibrio "disease free" cui il sistema converge (come è intuitivo) per qualunque condizione iniziale: lo si può verificare dal fatto che la derivata del numero degli infetti è minore di zero sempre. Viceversa, per  $\sigma > 1$  compare un secondo equilibrio, all'intersezione tra la nullcline dei suscettibili:

$$\dot{S} = 0 \quad \rightarrow \quad I = \frac{\mu - \mu S}{\lambda S} \quad [7.14]$$

e la retta  $\sigma S = 1$ , le cui coordinate sono:

$$(S^E, I^E) = \left( \frac{1}{\sigma}, \frac{\mu}{\lambda}(\sigma - 1) \right) \quad [7.15]$$

Lo studio delle condizioni di stabilità locale ci mostra come, fintantochè  $\sigma < 1$ , l'equilibrio disease free ( $E_1$ ) sia asintoticamente stabile (per l'esattezza, un nodo stabile). Viceversa, se  $\sigma > 1$ ,  $E_1$  diventa instabile (localmente: un punto di sella) mentre  $E_2$  risulta essere un fuoco stabile.

L'ispezione delle direzioni del moto (Fig. 14) sembra indicare come in effetti  $E_2$  possa risultare globalmente stabile (con una dinamica globale di tipo oscillatorio smorzato): una congettura ben motivata alla luce del fatto

che il sistema possieda un solo altro equilibrio che, nelle condizioni dette, è instabile.

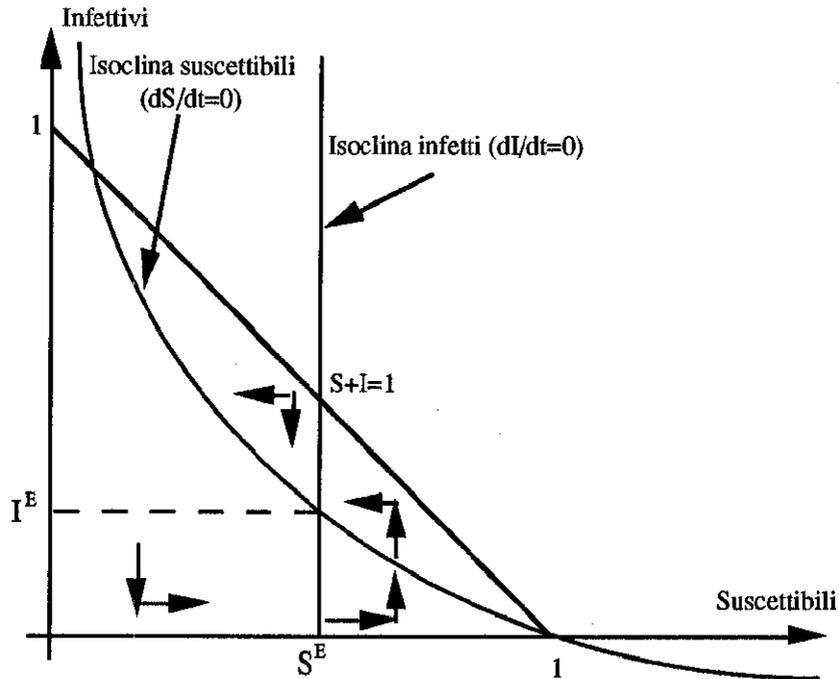


Fig. 14: equilibrio endemico e direzioni del moto nel modello [7.12]

Si può in effetti dimostrare che la congettura è corretta (Hethcote 1990) e che, quindi, se  $\sigma > 1$ , qualunque sia il numero iniziale di infettivi introdotti nella popolazione, l'epidemia scoppierà, assumendo dinamica oscillatoria, con oscillazioni smorzate, fino al raggiungimento dell'equilibrio endemico  $E_2$  (Fig. 15). L'interpretazione epidemiologica di questo fatto è la seguente. Si considerino le fig. 15 e 16, cui abbiamo supposto  $I_0$  piccolo (come è naturale). Se la condizione di soglia è soddisfatta, il numero degli infetti comincerà a crescere, comprimendo il numero dei suscettibili e quindi, come nel SIR semplice, riducendo il "replacement number"  $\sigma S$  fino a quando non verrà raggiunto il livello massimo  $S_E$  (sulla corrispondente isocline) in corrispondenza del quale il numero degli infetti non potrà che cominciare a diminuire per mancanza del materiale suscettibile. A questo punto subentra l'altro effetto importante, quello demografico, che è tanto più importante quanto più la frazione suscettibile si è ridotta, in virtù del fatto che le nascite del comparto infettivo sono, per ipotesi, suscettibili. La crescita del materiale suscettibile permette al sistema di riraggiungere la quota suscettibile di soglia (ossia l'isocline degli infetti), riavviando la crescita del numero degli infetti e poi, continuando, di raggiungere livelli elevati del "replacement number", che danno luogo ad una nuova fase di crescita veloce del numero di infetti (quindi, se vogliamo, ad una nuova fase epidemica). La dinamica del processo infettivo continua così con fasi epidemiche cui succedono corrispondenti fasi di rientro, la cui entità è però sempre più smorzata, fino al raggiungimento dello stato endemico, in

cui la diminuzione del pool suscettibile causata dalle nuove infezioni è perfettamente bilanciata dal rifornimento demografico.

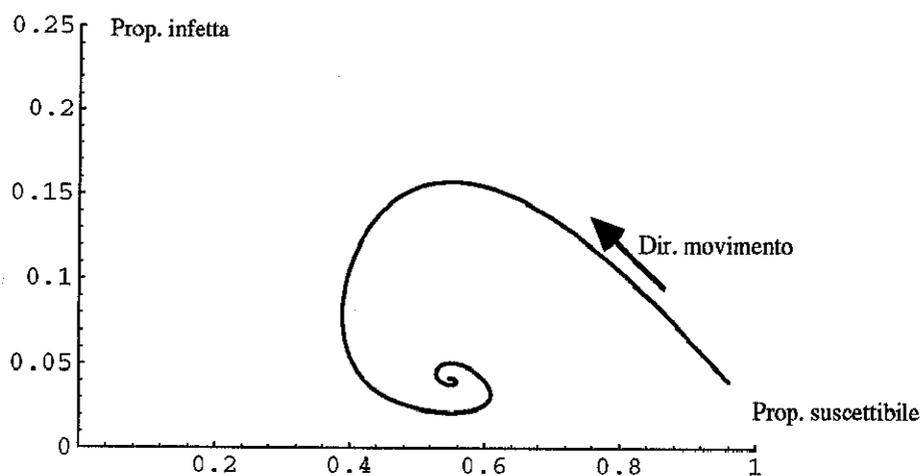


Fig. 15: ritratto di fase del modello [7.12]

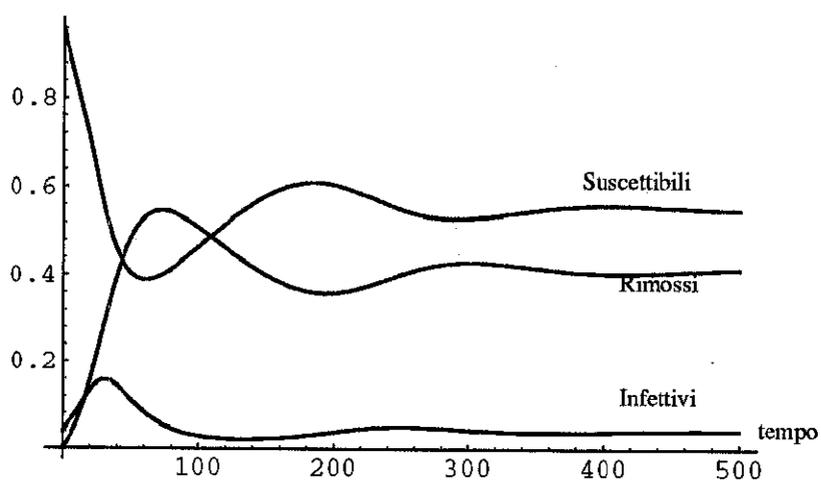


Fig. 16: convergenza temporale all'equilibrio endemico in [7.12]

## 8. Risoluzione numerica: il metodo di Eulero

Come visto prima, il modello KMK e il modello SIR di Hethcote non possiedono soluzione analitica: le funzioni incognite  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$  non possono cioè essere espresse in forma chiusa come funzioni della variabile  $t$ . Anzi, più in generale, la disponibilità di soluzioni analitiche per problemi di tipo non lineare è un fatto invero fortuito. In tutti i casi di

questo genere la soluzione del modello può comunque essere approssimata per via numerica con il grado di accuratezza desiderato. Il più semplice metodo di risoluzione numerica per un problema a valori iniziali è il noto metodo di Eulero, il cui principio consiste (detto in forma molto rozza) nella approssimazione della derivata che compare nell'equazione di partenza mediante il corrispondente rapporto incrementale. In questo modo l'equazione originaria a tempo continuo viene approssimata mediante una equazione a tempo discreto (alle differenze finite), che è quindi facilmente simulabile per via numerica.

Per esempio, nel caso delle equazioni di Kermack e McKendrick otteniamo, molto semplicemente:

$$\begin{cases} \frac{X(t+h) - X(t)}{h} = -rX(t)Y(t) \\ \frac{Y(t+h) - Y(t)}{h} = rX(t)Y(t) - vY(t) \\ \frac{Z(t+h) - Z(t)}{h} = vY(t) \end{cases} \quad [8.1]$$

ossia:

$$\begin{cases} X(t+h) = X(t) - rhX(t)Y(t) \\ Y(t+h) = Y(t) + h[rX(t)Y(t) - vY(t)] \\ Z(t+h) = Z(t) + vhY(t) \end{cases} \quad [8.2]$$

che è una riparametrizzazione molto evidente (che contiene in più ora lo "step" temporale  $h$ ). Le equazioni [8.2] possono essere risolte ricorsivamente a partire dai valori iniziali del processo. Così per esempio trascorso  $h$  tempo dall'istante zero, abbiamo:

$$\begin{cases} X(0+h) = X_1 = X_0 - rhX_0Y_0 \\ Y(0+h) = Y_1 = Y_0 + h[rX_0Y_0 - vY_0] \\ Z(0+h) = Z_1 = Z_0 + vhY_0 \end{cases} \quad [8.3]$$

La prima equazione [8.3] afferma (per esempio) che il numero di suscettibili ancora presenti al tempo  $h$  (quindi in effetti la variazione dei suscettibili durante l'intervallo  $(0,h)$ ) dipende dal numero di incontri tra suscettibili ed infetti presenti inizialmente, dal tasso di infettività e dall'ampiezza dell'intervallo di tempo considerato,  $h$ . Chiaramente, se  $h$  non è troppo grande la variazione di  $X$  ed  $Y$  rispetto ai loro valori iniziali non sarà troppo importante il che fa pensare che la approssimazione [8.2] alla vera soluzione del modello KMK possa essere sufficientemente precisa. Iterando [8.2] è possibile ricostruire in forma approssimata l'intera soluzione del sistema, che sarà espressa dal sistema di equazioni a tempo discreto:

$$\begin{cases} X_{t+1} = X_t - rhX_t Y_t \\ Y_{t+1} = Y_t + h[rX_t Y_t - vY_t] \\ Z_{t+1} = Z_t + vhY_t \end{cases} \quad [8.4]$$

Come è facile intuire la precisione della approssimazione dipende dall'ampiezza del passo  $h$ : per considerazioni più approfondite rimandiamo ad un qualunque testo, anche elementare di analisi numerica.

## 9. Simulazioni

Nei precedenti capitoli ci siamo occupati essenzialmente dei "qualitative insights" forniti, su alcune caratteristiche generali dei processi epidemici, dal ricorso a modelli matematici. Viceversa in questo capitolo ci occuperemo, soprattutto, di "quantitative insight", mostrando come i modelli matematici possano essere utilizzati al fine di ottenere una serie di informazioni (gli "scenari") circa i numeri futuri dell'epidemia che sono essenziali per fini più pratici (come quelli delle politiche sanitarie ecc.). A tale scopo, considerato lo speciale interesse del problema, ricorremo alla simulazione numerica del modello di Anderson-May per definire una serie di possibili scenari di evoluzione della modalità africana dell'epidemia di HIV-AIDS

La definizione di scenari sull'evoluzione di un processo epidemico come quello da HIV/AIDS caratterizzato da scale temporali lunghe (oltre che da varie altre caratteristiche specifiche) è certamente molto più complesso, per esempio, del problema della definizione di scenari demografici per la popolazione in cui l'epidemia è immersa, causa non solo le molto maggiori difficoltà inerenti alla stima dei parametri epidemiologici (rispetto a quelli demografici), ma anche quelle inerenti alla valutazione numerica dei contingenti delle varie categorie. Ad esempio: come stimare la popolazione a rischio, cioè la popolazione suscettibile, per contagio sessuale? Come prima approssimazione potremo servirci della popolazione sessualmente attiva, ma è facile rendersi conto di come questa sia in effetti una grossa semplificazione). Nondimeno, nonostante queste difficoltà, la simulazione di scenari attraverso modelli matematici è fondamentale se non da un punto di vista assoluto, almeno in termini di confronto, per esempio per valutare la sensibilità nelle evoluzioni delle variabili epidemiche al variare dei parametri di processo oppure gli ordini di grandezza delle scale temporali dell'epidemia (Quindi: NB: solo scenari, non previsioni!). Tipiche domande cui possiamo cercare di dare una risposta sono per esempio: "se l'epidemia continuasse ad evolvere secondo certe modalità (che per esempio porterebbero la popolazione all'estinzione) osservata nella sua prima fase, quanto tempo sarebbe necessario a ridurre la popolazione alla metà del suo contingente attuale?", oppure: "che guadagno darebbe, coeteris paribus, una riduzione del 20% nel tasso di infettività da contagio eterosessuale", dovuto per esempio ad una politica di informazione?

Nel seguito sono presentati i risultati di una serie di simulazioni in cui abbiamo sovrapposto varie ipotesi sui parametri epidemici ( $\beta, v, \epsilon$ ) partendo dallo scenario di fondo sull'evoluzione demografica proposto da Anderson e May, in cui  $r=0.03$ , con  $v=0.05$  cioè un tasso di natalità dell'ordine del 5%, e  $\mu=0.02$ ; quest'ultimo valore corrisponde ad una speranza di vita alla nascita di approssimativamente 50 anni<sup>7</sup>, valori certamente appropriati per l'evoluzione africana odierna.

I grafici riportati in questo documento (e i relativi calcoli ed esperimenti) sono stati realizzati su PC Macintosh mediante lo strumento software *Mathematica* [Wolfram 1992].

Il resto di questo capitolo è costituito direttamente da un documento di lavoro di *Mathematica*, strutturato in una inizializzazione dei parametri in gioco ed in tre serie di simulazioni in cui volta a volta viene fatto variare (tenendo fisso lo scenario demografico di fondo) uno tra i tre parametri epidemiologici ( $\beta, v, \epsilon$ ) coinvolti.

---

<sup>7</sup> L'argomento è rigoroso in una popolazione ideale in cui la forza di mortalità per età sia effettivamente costante alle varie età. In questo caso la funzione di sopravvivenza è di tipo esponenziale (negativo) e quindi la speranza di vita alla nascita (integrale della legge di sopravvivenza su tutte le età) è a tutti gli effetti il reciproco della forza (costante) di mortalità. Per una giustificazione basta osservare che il problema considerato è analogo a quello, considerato nel paragrafo 4, della rimozione a tasso costante.

## ■ 9.1 Struttura del Notebook

Questo *notebook* è strutturato in celle di spiegazione (come la presente) e in celle di programma e contengono comandi o specifiche di azioni richieste a *Mathematica*, ciascuna eventualmente accompagnata dai risultati della propria elaborazione. Infine, celle di titolo scandiscono la struttura del notebook e ne facilitano la lettura.

## ■ 9.2 Inizializzazioni

### ● 9.2.1 Inizializzazione numerica dei parametri

La cella seguente assegna valori numerici iniziali ai parametri usati nel seguito.

```
(ni = .05; (*tasso di fecondità*)
mi = .02; (*tasso di mortalità*)
r = ni-mi; (*tasso di crescita senza AIDS*)
epsilon = 0.0; (*tasso di immunità alla
               trasmissione verticale*)
v = .05; (*tasso di rimozione per AIDS,
          ovvero 1/tempo di incubazione*)

teta = v+mi(1-epsilon);
betaci = .27; (*tasso di infettività *)
lambda =betaci-mi-v; (*tasso esponenziale
                     iniziale degli infetti*)

PopInit=1000000; (*popolazione iniziale*)
InfettiInit=3; (*n. infetti iniziale*)
ngraph=8;) (*n. simulazioni al variare
            di un parametro*)
```

### ● 9.2.2 Definizione del modello in due funzioni numeriche

La cella seguente definisce come le funzioni  $n[t]$  e  $y[t]$  (popolazione totale e numero di infetti al variare del tempo) vengono determinate mediante soluzione numerica del corrispondente sistema di due Equazioni Differenziali Ordinarie (ODE).

Le due equazioni  $n[0]==PopInit$  e  $y[0]==InfettiInit$ , aggiunte al sistema di equazioni differenziali, assegnano semplicemente i valori iniziali delle due funzioni incognite.

La soluzione numerica viene demandata al Package `NDSolve` (Numeric Differential Solve) di *Mathematica* e viene richiesta per l'intervallo  $[0,durata]$

```
modello:=
NDSolve[{n'[t]==n[t](r-teta y[t]/n[t]),
         y'[t]==y[t](lambda-betaci y[t]/n[t]),
         n[0]==PopInit,
         y[0]==InfettiInit}, {n,y},
        {t,0,durata}]
```

### ● 9.2.3 Come costruire un grafico con le due funzioni

La cella seguente definisce come costruire un singolo grafico comprendente le due funzioni ricavate sopra.

La specifica `Evaluate` è necessaria per evitare che il sistema ODE venga risolto di nuovo per ogni singolo valore da riportare in grafico.

Il simbolo `"/."` indica l'operatore di sostituzione ("replacement operator") e fa sì che le due espressioni `n[t]` e `y[t]` vengano sostituite dalla serie di valori calcolati con la soluzione numerica del sistema di equazioni differenziali.

L'opzione `DisplayFunction->Identity` specifica di costruire il grafico senza mostrarlo effettivamente (gruppi di grafici saranno poi mostrati in tabelle comparative, con comandi `Show`).

L'opzione `PlotLabel->titoloGrafico` assegna al grafico un'etichetta di commento o di riconoscimento.

```
faifigura:=  
  Plot[Evaluate[{n[t],y[t]} /. modello, {t,0,durata}],  
        DisplayFunction->Identity,  
        PlotLabel->titoloGrafico]
```

## ■ 9.3 Simulazioni con vari tempi di Incubazione.

### ● 9.3.1 Elaborazione delle funzioni e dei loro grafici

La cella seguente compie `ngraph` esperimenti sull'andamento della popolazione e degli infetti, al variare dell'incubazione da 6 anni in su a intervalli di due anni.

Ogni esperimento consiste nell'effettiva costruzione delle funzioni `n[t]` e `y[t]` (più precisamente, del loro andamento numerico) e del rispettivo grafico, per quel valore del tempo di incubazione.

La durata dell'esperimento viene invece stabilita in maniera euristica, per favorire la leggibilità dei singoli grafici.

In questi esperimenti, il tasso di infettività (`betaci`) è fissato al valore di 0.27, il tasso di immunità alla trasmissione verticale (`epsilon`) è fissato al valore zero; essi vengono fatti variare nelle successive serie di esperimenti.

Per come è definita sopra la costruzione di un grafico, i grafici qui risultanti non vengono mostrati durante la computazione, ma preparati per la successiva composizione in tabella.

```
(epsilon = 0.0;  
 betaci = .27;  
 For [conta=0, conta<ngraph, conta+=1,  
      (incubazione=6+conta*2;  
       v=1.0/incubazione;  
       durata=750-incubazione*25;  
       lambda=betaci-mi-v;  
       titoloGrafico=  
         "Incubazione = "<>ToString[incubazione]<>" anni.";  
       grafo[conta]=faifigura)];)
```

### ● 9.3.2 Composizione dei grafici in tabella

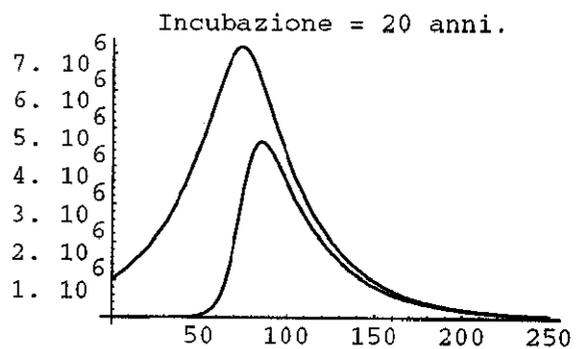
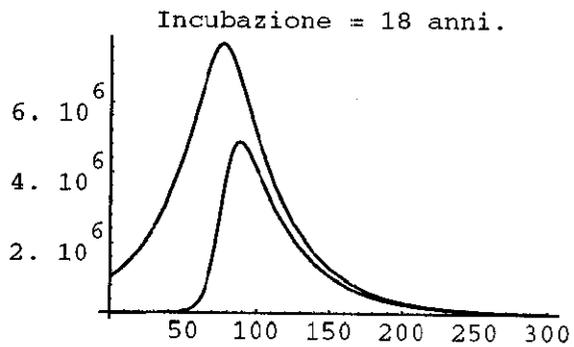
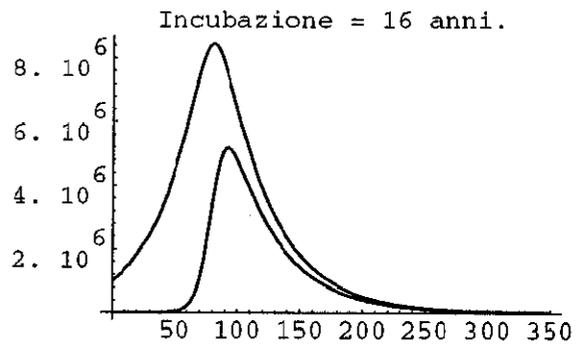
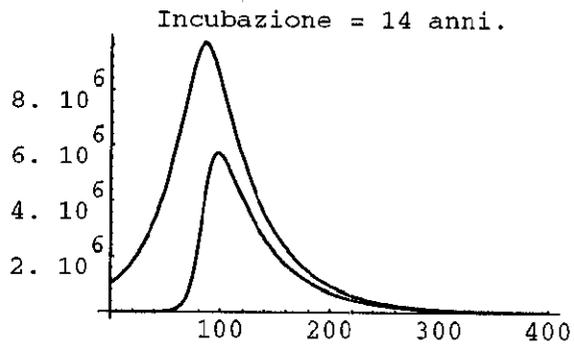
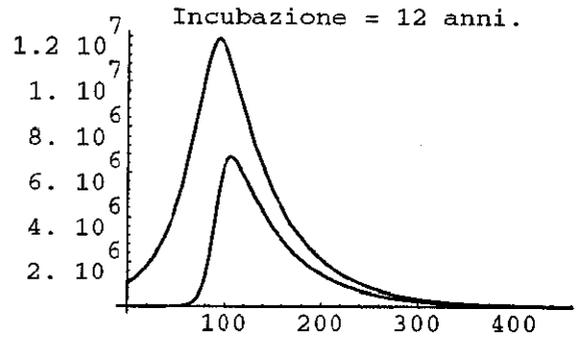
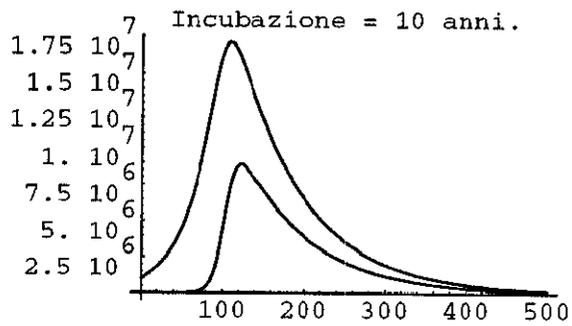
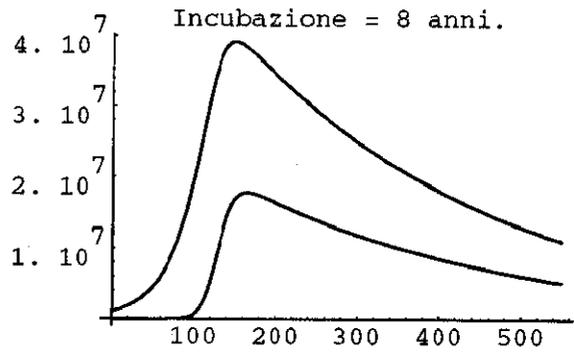
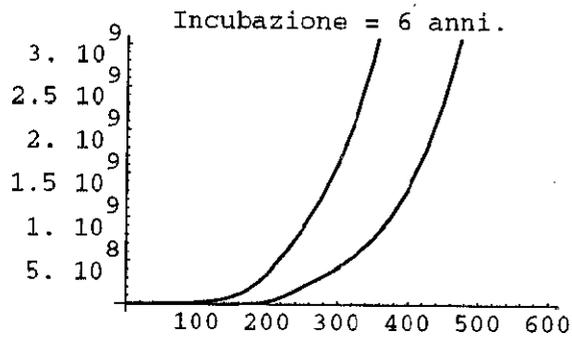
Infine, la cella seguente compone tutti i grafici ricavati sopra e li mostra in una tabella di 2 colonne.

A differenza delle precedenti, la cella seguente è seguita dai risultati della sua esecuzione, consistenti in una tabella di grafici.

Al di là delle apparenti somiglianze tra molti dei grafici, per una loro corretta lettura occorre fare riferimento ai valori numerici riportati sugli assi, che appunto informano su:

- l'intensità del fenomeno epidemico;
- le sue scale temporali (in particolare sul tempo necessario all'estinzione della popolazione)

```
Show [
  GraphicsArray[
    Table[grafo[2 i+j], {i, 0, ngraph/2 - 1}, {j, 0, 1}]]]
```



## ■ 9.4 Simulazioni con vari tassi di Infettività.

### ● 9.4.1 Elaborazione delle funzioni e dei loro grafici

La cella seguente compie *ngraph* esperimenti sull'andamento della popolazione e degli infetti, per valori del tasso di infettività (*betaci*) che variano da 0.065 a 0.520.

Ogni esperimento consiste nell'effettiva costruzione delle funzioni *n[t]* e *y[t]* (più precisamente, del loro andamento numerico) e del rispettivo grafico, per quel valore del tasso di infettività.

La durata dell'esperimento viene invece stabilita in maniera euristica, per favorire la leggibilità dei singoli grafici.

In questi esperimenti, la durata dell'incubazione (*incubazione*) è fissata a dieci anni, il tasso di immunità alla trasmissione verticale (*epsilon*) è fissato al valore zero; essi vengono fatti variare nelle rimanenti serie di esperimenti.

Per come è definita sopra la costruzione di un grafico, i grafici qui risultanti non vengono mostrati durante la computazione, ma preparati per la successiva composizione in tabella.

```
(incubazione=10;v=1.0/incubazione;
  epsilon = 0.0;
  For[conta=0, conta<ngraph, conta+=1,
    (betaci=0.065+conta*0.065;
     lambda=betaci-mi-v;
     durata=700-betaci*1000;
     titoloGrafico="Infettivita`="<>ToString[betaci];
     grafo[conta]=faifigura));)
```

### ● 9.4.2 Composizione dei grafici in tabella

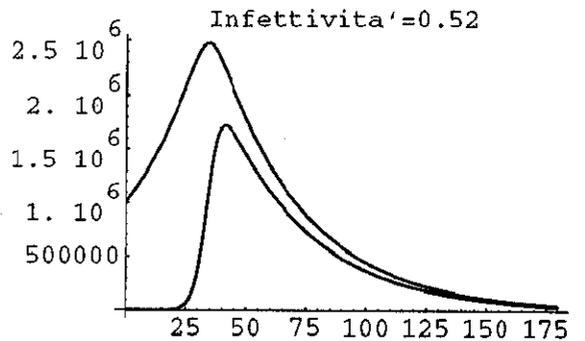
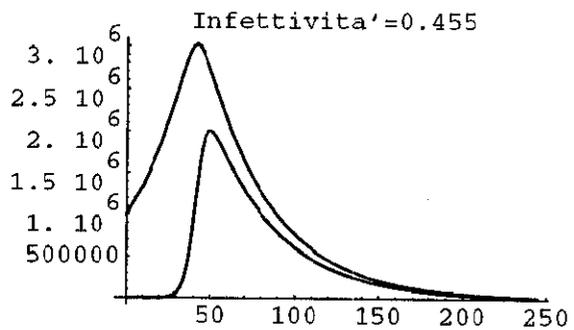
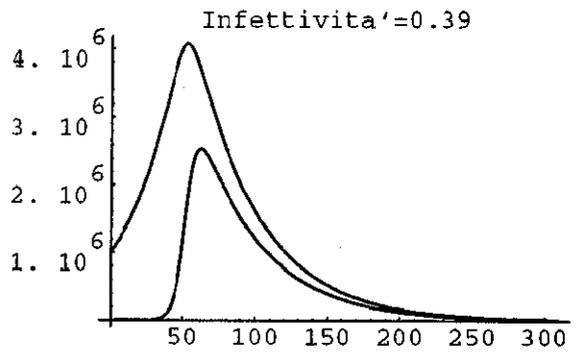
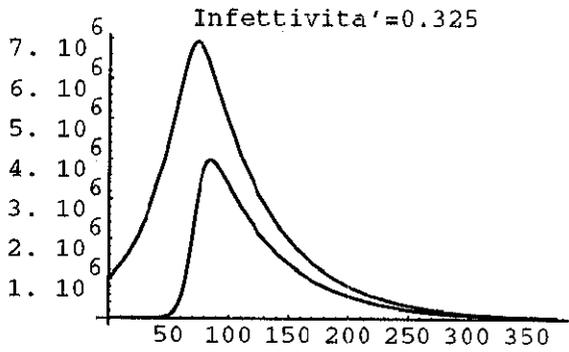
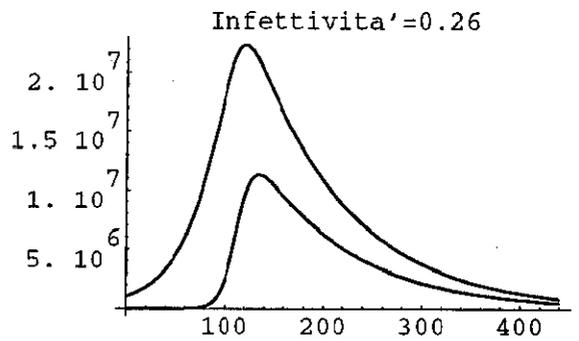
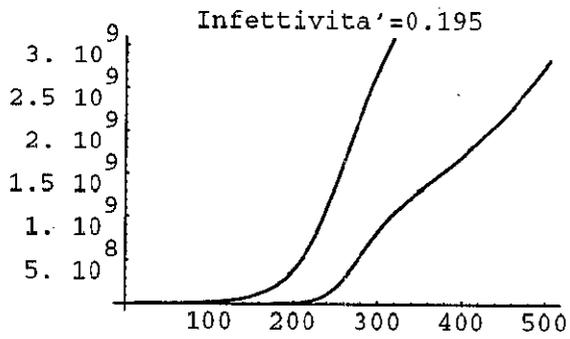
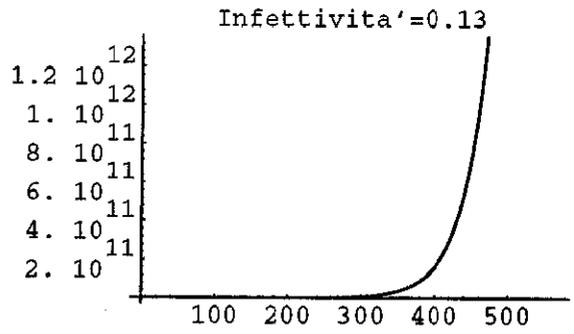
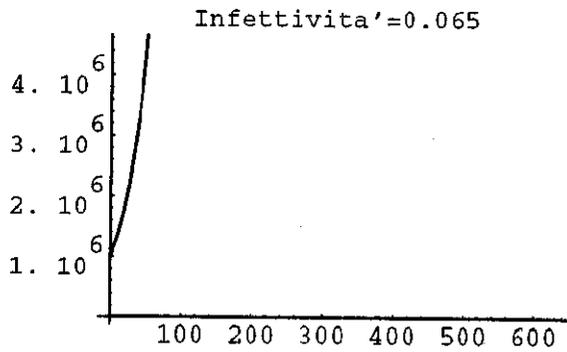
Infine, la cella seguente compone tutti i grafici ricavati sopra e li mostra in una tabella di 2 colonne.

A differenza delle precedenti, la cella seguente è seguita dai risultati della sua esecuzione, consistenti in una tabella di grafici.

Al di là delle apparenti somiglianze tra molti dei grafici, per una loro corretta lettura occorre fare riferimento ai valori numerici riportati sugli assi, che appunto informano su:

- l'intensità del fenomeno epidemico;
- le sue scale temporali (in particolare sul tempo necessario all'estinzione della popolazione)

```
Show[
GraphicsArray[
Table[grafo[2 i+j],{i,0,ngraph/2 -1},{j,0,1}]]]
```



## ■ 9.5 Simulazioni con vari tassi di immunità alla trasmissione verticale.

### ● 9.5.1 Elaborazione delle funzioni e dei loro grafici

La cella seguente compie *ngraph* esperimenti sull'andamento della popolazione e degli infetti, per valori dell'immunità alla trasmissione verticale da madre a figlio (*epsilon*) variabile da zero in poi, a intervalli di 0.125.

Ogni esperimento consiste nell'effettiva costruzione delle funzioni  $n[t]$  e  $y[t]$  (più precisamente, del loro andamento numerico) e del rispettivo grafico, per quel valore del tasso di immunità.

La durata dell'esperimento viene invece stabilita in maniera euristica, per favorire la leggibilità dei singoli grafici.

In questi esperimenti, la durata dell'incubazione (*incubazione*) è fissata a dieci anni, il tasso di infettività (*betaci*) è fissato al valore 0.27; essi vengono fatti variare nelle precedenti serie di esperimenti.

Per come è definita sopra la costruzione di un grafico, i grafici qui risultanti non vengono mostrati durante la computazione, ma preparati per la successiva composizione in tabella.

```
(local) In[10]:=
(incubazione=10;v=1.0/incubazione;
 betaci = .27;
 For[conta=0, conta<ngraph, conta+=1,
  (betaci=0.15+conta*0.05;
   lambda=betaci-mi-v;
   durata=700-betaci*1000;
   titoloGrafico="Immunita` vertic.="<>ToString[betaci];
   grafo[conta]=faifigura));)
```

### ● 9.5.2 Composizione dei grafici in tabella

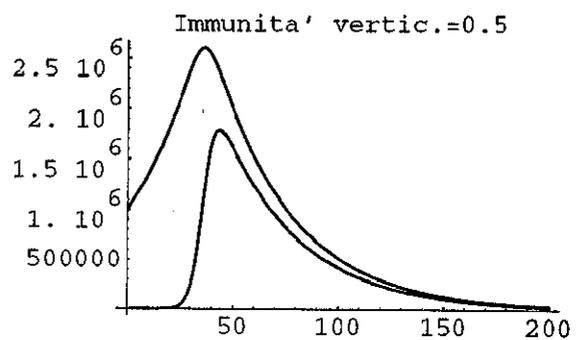
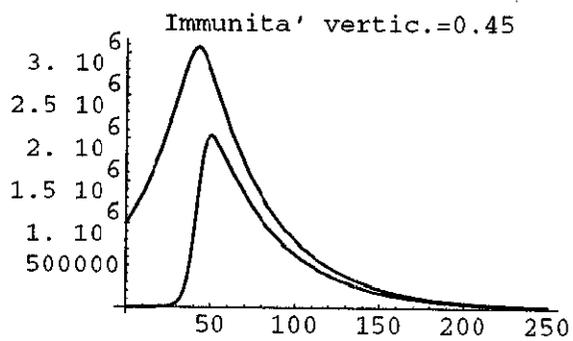
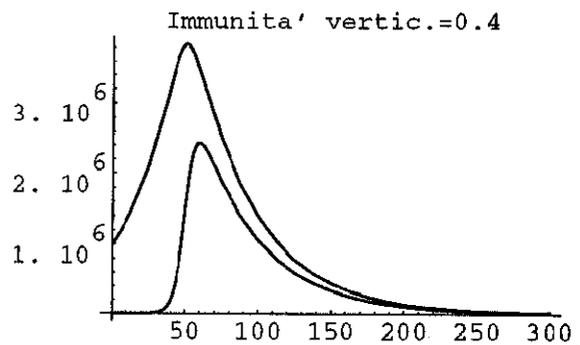
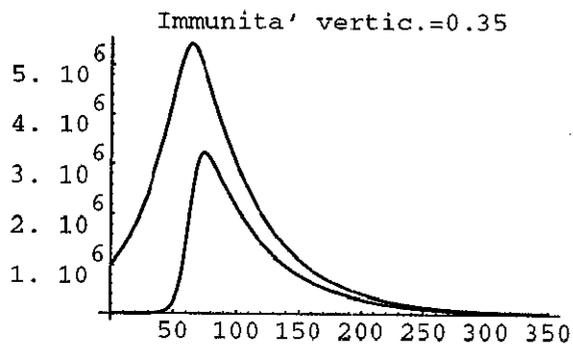
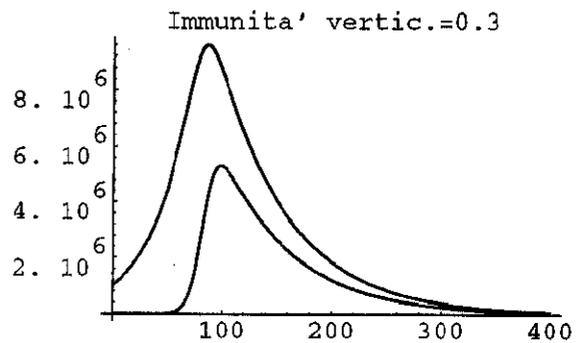
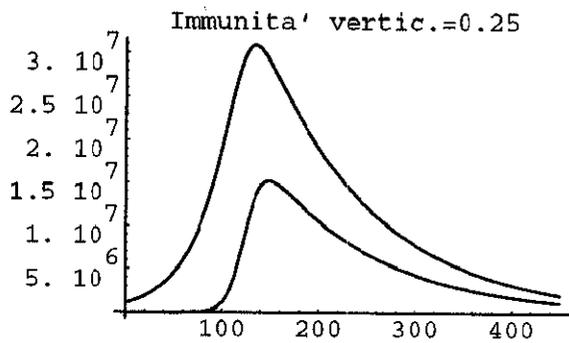
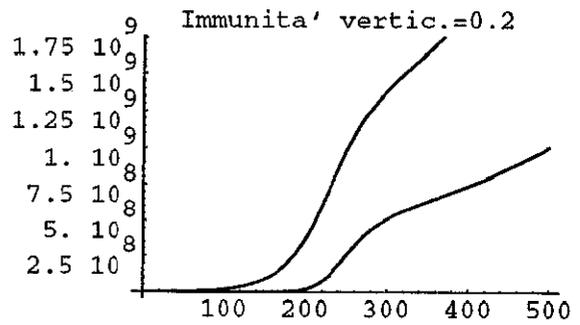
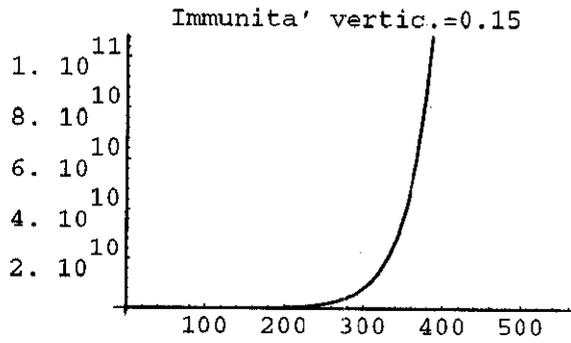
Infine, la cella seguente compone tutti i grafici ricavati sopra e li mostra in una tabella di 2 colonne.

A differenza delle precedenti, la cella seguente è seguita dai risultati della sua esecuzione, consistenti in una tabella di grafici.

Al di là delle apparenti somiglianze tra molti dei grafici, per una loro corretta lettura occorre fare riferimento ai valori numerici riportati sugli assi, che appunto informano su:

- l'intensità del fenomeno epidemico;
- le sue scale temporali (in particolare sul tempo necessario all'estinzione della popolazione)

```
Show[
 GraphicsArray[
  Table[grafo[2 i+j], {i,0,ngraph/2 -1}, {j,0,1}]]]
```



## Bibliografia

- Anderson R.M., May R.M., McLean A.** (1989), Possible Demographic Consequences of AIDS. 1: Assuming HIV Always Leads to AIDS, *Math. Biosciences*
- Aron J.** (1990), Simple to Complex Epidemiological Models, in Gross L., Hallam T., Levin S. eds, *Biomathematics*, Vol. 18, Springer Verlag
- Bailey N.T.J.** (1975), *The Mathematical Theory of Infectious Diseases*, London, Griffin
- Brauer F.** (1989), Epidemic Models in Population of Varying Size, Lect. Notes Biom. 81, Castillo Chavez C., Levin S., Schoemaker S. eds., Springer Verlag
- Brauer F., Castillo Chavez C.** (1995), Basic Models in Epidemiology, WP Biometrics Unit, Cornell Univ.
- Dietz K, Schenzle D.** (1985), Math. Models for Infectious Diseases Statistics, in Fienberg A., A Celebration in Statistics, Springer (Series in Statistics)
- Hethcote H.** (1976), Analysis of Communicable Diseases Models, *Math. Biosciences*, Hethcote H., Thieme H. (1985), *Math. Biosciences*,
- Hethcote H., Yorke J.** (1984), Gonorrhoea Transmission Dynamics and Control, Lecture Notes Biom. 54, Springer
- Hethcote H.** (1990), Three Basic Epidemiological Models, in Gross L., Hallam T., Levin S. eds, *Biomathematics*, Vol. 18, Springer Verlag
- Hoppensteadt F.** (1975), *Mathematical Theories of Population*, SIAM-Philadelphia
- Kermack W.O., McKendrick A.G.** (1927), Contribution to the mathematical theory of epidemics (I), *Proc. Royal Society*, Ser. A, Vol. 115, pp. 700-721
- Kermack W.O., McKendrick A.G.** (1932), Contribution to the mathematical theory of epidemics: II The problem of endemicity, *Proc. Royal Society*, Ser. A, Vol. 138, pp. 55-83
- Kermack W.O., McKendrick A.G.** (1933), Contribution to the mathematical theory of epidemics: III Further studies on the problem of endemicity, *Proc. Royal Society*, Ser. A, Vol. 141, pp. 94-122
- McKendrick A.G.** (1912), Paper Discussed during Meeting on "The Effect of Endemic Malaria upon the Birth and Death Rate, printed in *Paludism* 1912, 24-57
- May R.M., Anderson R.M.**, (1990), The Transmission Dynamics of HIV, in Gross L., Hallam T., Levin S. eds, *Biomathematics*, Vol. 18, Springer Verlag
- Ross R.** (1916), An Application of the Theory of Probabilities to the Study of an a priori Pathometry, Part I, *Proc. Royal Soc. of London*, 92, 204-230
- Ross R., Hudson H.** (1917a, 1917b), An Application of the Theory of Probabilities to the Study of an a priori Pathometry, Part II, III, *Proc. Royal Soc. of London*, 93, 212-225 and 225-240
- Waltman P.** (1975), *Deterministic Threshold Models in the Theory of Epidemics*, Springer Verlag
- Wolfram S.** (1992), *Mathematica* A System for Doing Mathematics by Computer, Seconda edizione, Addison-Wesley

**Appendice 1 Accertamenti preliminari: esistenza, unicità e positività delle soluzioni nel modello di Anderson e May**

L'uso di uno qualunque dei test per l'accertamento dell'esistenza ed unicità delle soluzioni, ci mostra facilmente che il modello di Anderson-May ammette una ed sola soluzione. Inoltre l'ortante positivo è invariante (e tale è anche la sua estensione sugli assi): detto altrimenti una soluzione che sia positiva per un certo  $t$  rimarrà positiva per ogni  $t$  successivo. Questo può essere facilmente verificato, osservando che il sistema (si prenda per esempio la [6.6]) possiede la struttura alla Kolmogorov, e quindi possiamo scrivere:

$$\begin{cases} \dot{N}(t) = N(t)\{r - \theta\phi(t)\} \\ \dot{Y}(t) = Y(t)\{\Lambda - \beta * \phi(t)\} \end{cases} \rightarrow \begin{cases} N(t) = N_0(t) \exp\left\{\int_0^t [r - \theta\phi(s)] ds\right\} \\ Y(t) = Y_0 \exp\left\{\int_0^t [\Lambda - \beta * \phi(s)] ds\right\} \end{cases}$$

cioè:

$$\begin{cases} N(t) = N_0(t) e^{rt} e^{-\theta \int_0^t \phi(s) ds} \\ Y(t) = Y_0 e^{\Lambda t} e^{-\beta * \int_0^t \phi(s) ds} \end{cases}$$

il che consente di accertare facilmente l'asserto. In alternativa si può utilizzare il consueto test, di immediata applicabilità (e già utilizzato nel testo nel capitolo 3), della "respingenza" degli assi, facendo vedere che il quadrante positivo è invariante, che tale è la sua frontiera e che tale è, infine, l'unione dei due. La dimostrazione è immediata: basta far vedere che non vi sono direzioni di movimento che puntano "al di fuori".