

Sistemi dinamici in diffusione di epidemie

S. Bonaccorsi

Corso di *Mathematical model for the Physical, Natural and Social Sciences*

Contents

1	Epidemiologia	1
1.1	Malattie trasmissibili	2
1.2	Curve epidemiche	4
2	Modelli matematici	5
2.1	Reed e Frost	6
2.2	Sistemi a tempo continuo	8
2.3	Modello SIR a popolazione chiusa	9

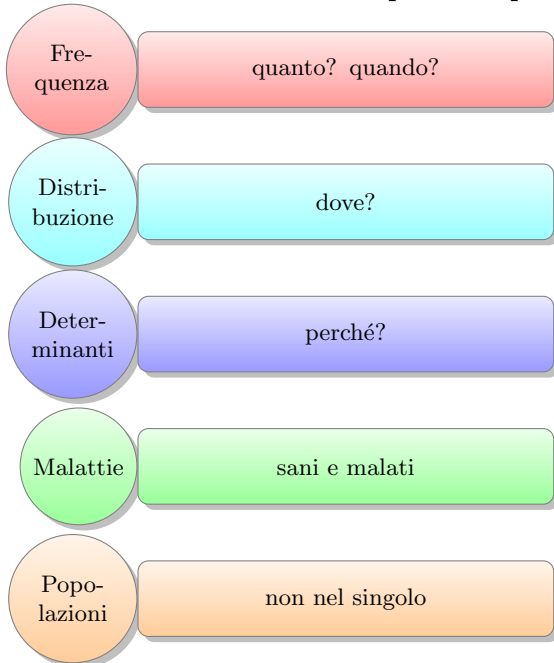
1 Epidemiologia

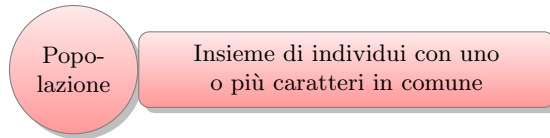
Dal punto di vista etimologico, epidemiologia è una parola composta (epi-demio-logia) di origine greca,



che letteralmente significa “discorso riguardo alla popolazione”

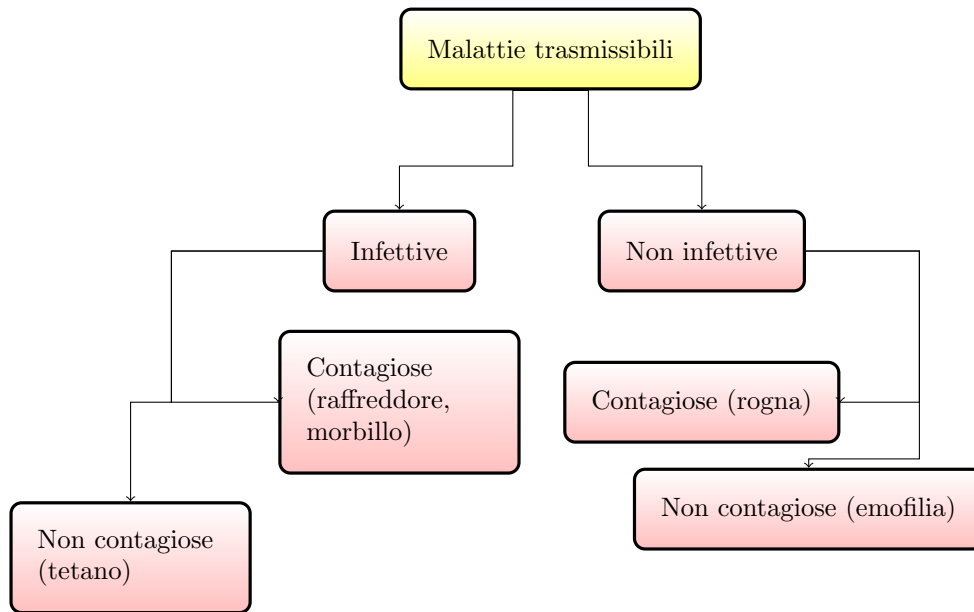
Quali sono le domande a cui risponde l'epidemiologia?



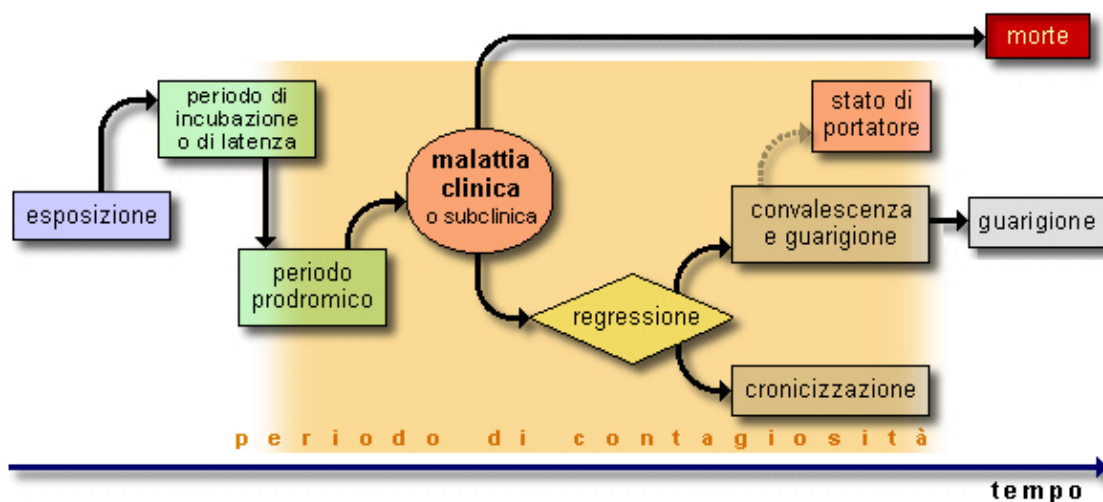


- La dimensione (o numerosità) della popolazione in studio non è un fattore critico. Ad esempio, si potrebbe studiare una popolazione composta da un numero estremamente grande di unità (es. la popolazione dell'Europa), oppure, viceversa, una popolazione molto piccola (es. gli inquilini di un condominio).
- Si possono studiare anche popolazioni "indeterminate", cioè composte da elementi non esistenti fisicamente.

1.1 Malattie trasmissibili



Ciclo di vita di una malattia trasmissibile

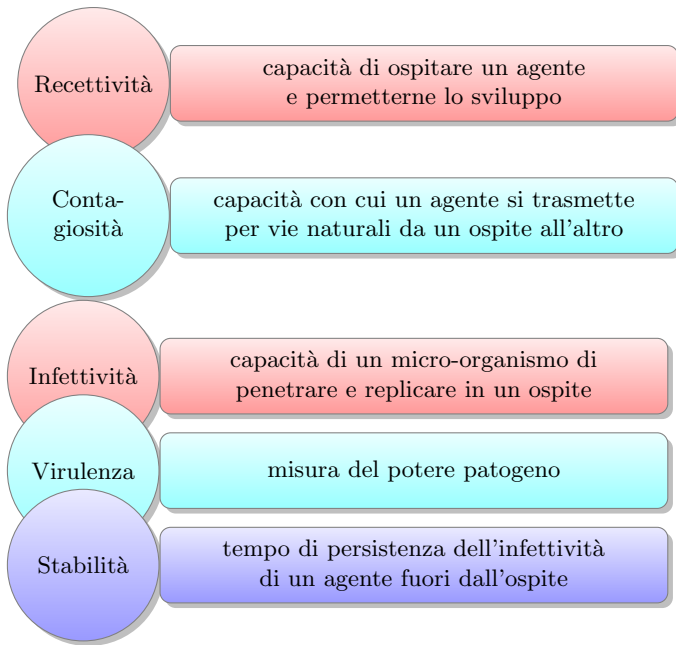


- *esposizione*: è l'evento iniziale che, nel caso delle malattie infettive, dà origine all'infezione;
- *periodo di incubazione*: è il tempo che intercorre tra l'esposizione e la comparsa di sintomi clinici. Per le malattie non trasmissibili esso è detto periodo di latenza;
- *periodo prodromico*: è il periodo di transizione tra lo stato di salute e quello di malattia, caratterizzato dai primi sintomi (spesso non specifici) della malattia;
- *malattia clinica* (o sub-clinica): in questo periodo i sintomi della malattia raggiungono la loro massima evidenza. Non sempre i sintomi sono presenti; nel caso in cui manchino, si parla di "malattia sub-clinica" o *asintomatica*.
- *regressione*: è il periodo in cui i sintomi si fanno meno intensi; spesso dovuta alla reazione dell'ospite (es. produzione di anticorpi). Tuttavia, è possibile che l'ospite non riesca a guarire completamente, e quindi la malattia acquisisce i caratteri della *malattia cronica*;
- *convalescenza e guarigione*: in questa fase si ha il ristabilimento completo delle funzioni dell'organismo, che ritorna in stato di salute;
- *stato di portatore*: ovviamente può realizzarsi soltanto nel caso delle malattie infettive: in questa fase, che in molti casi NON si verifica, l'individuo alberga l'agente (ed è capace di trasmetterlo ad altri individui suscettibili), senza manifestare alcun segno di malattia.

Fattori associati alla diffusione delle infezioni

Le malattie possono diffondersi all'interno di una popolazione o di un territorio con velocità e modalità diverse a seconda di alcune importanti caratteristiche che riconosciamo:

- Caratteristiche dell'*agente*: (1) **infettività**, (2) **virulenza**, e (3) **stabilità**
- Caratteristiche dell'*ospite*: (1) **recettività** e (2) **contagiosità**
- Efficienza del *contatto*: (1) **durata**, (2) **vie di infezione**, (3) **stabilità** dell'agente e (4) altri fattori.

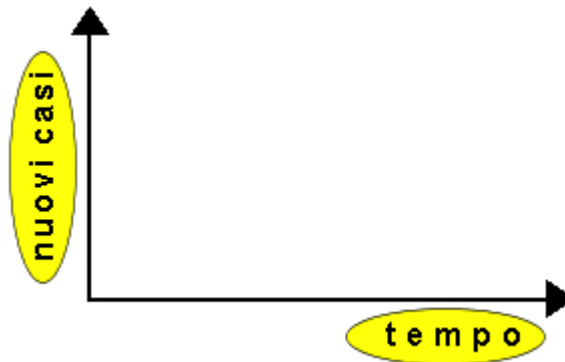


1.2 Curve epidemiche

L'epidemiologia si occupa delle malattie in popolazioni: è importante, più che occuparsi della malattia nei singoli casi, osservarne l'evoluzione sia nel tempo che nello spazio.

Le curve epidemiche

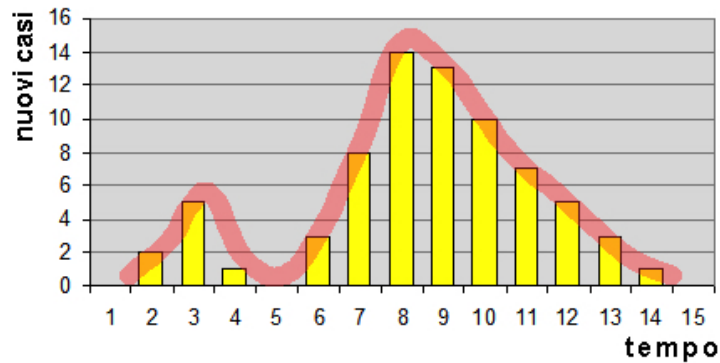
Una delle più comuni forme di visualizzazione dell'andamento nel tempo di una malattia in una popolazione è rappresentazione attraverso un grafico, in cui il numero di nuovi casi si pone in ordinata ed il tempo in ascissa:



Curve epidemiche

Il grafico che si ottiene dai dati raccolti durante una epidemia genera una “curva epidemica” (più correttamente rappresentata da un diagramma a barre).

Esempio di curva epidemica di una malattia trasmissibile



La curva epidemica fornisce indicazioni preziose riguardo all'andamento di una epidemia, e può contribuire a rispondere ad importanti domande quali:

- qual è stata la via di diffusione della malattia?
- quando si è verificata l'esposizione all'agente della malattia?
- quale è stato il periodo di incubazione?

L'andamento nel tempo della malattia, riprodotto dalle barre o dalla forma della curva, può essere utile anche per sviluppare ipotesi riguardo alla causa della malattia e alle sue caratteristiche epidemiologiche, e per fare previsioni sull'andamento futuro.

2 Modelli matematici

Modelli matematici

L'aspetto di una curva epidemica in una epidemia a propagazione - all'interno di una data popolazione - può essere definito su base matematica, attraverso l'impiego di modelli.

Nota

Nei modelli di epidemie di solito si considera come variabile non il numero di agenti patogeni (batteri, virus, . . .) presenti ma soltanto il numero di individui della specie ospite che sono stati infettati.

Infatti il numero di virus o batteri presenti all'interno di un individuo infetto cresce molto rapidamente per raggiungere numeri altissimi; si ritiene in genere che sia molto più importante per descrivere l'andamento dell'epidemia conoscere il numero di individui infetti piuttosto che il numero esatto di agenti patogeni ognuno di essi alberga.

A partire dal modello di Kermack e McKendrick (ma forse da prima), si usa distinguere nella popolazione ospite gli individui *suscettibili*, cioè non infetti ma passibili di infezione e gli individui *infetti*, cioè che sono stati infettati e che sono in grado di trasmettere la malattia.

In modelli più realistici si distingue fra queste nozioni considerando che esiste un tempo di latenza fra quando gli individui vengono infettati e quando sono in grado di trasmettere l'infezione; si avrà quindi la classe degli individui *esposti*, cioè che stanno incubando l'infezione.

Per le malattie che dopo la guarigione conferiscono l'immunità è necessario considerare anche la classe degli individui *immuni* (spesso detti, nei modelli di epidemie, *rimossi*, in quanto non partecipano al processo epidemico non essendo né infettivi né in grado di contrarre la malattia).

Oltre a questa suddivisione in classi, tutti i modelli di epidemia comunemente studiati hanno le seguenti due ipotesi di base:

- i suscettibili contraggono l'infezione solo dopo un contatto con individui infettivi;

- le altre transizioni fra le classi avvengono ‘spontaneamente’, ossia non dipendono da interazioni fra individui.

A queste ipotesi, aggiungeremo sempre l’ipotesi che la popolazione studiata sia molto grande, cosicché si possano ignorare le fluttuazioni casuali e usare un modello deterministico.

In sostanza, in base alla legge dei grandi numeri, eguaglieremo la probabilità di un evento (ad es., l’infezione) con la frazione di individui che contraggono l’infezione. Conseguentemente, il numero di individui nelle varie classi (suscettibili, infettivi, . . .) che a priori dovrebbe essere un intero non-negativo potrà assumere un valore reale non-negativo arbitrario. In realtà, l’uso di questi modelli deterministici con variabili reali può essere giustificato rigorosamente come limite, quando la popolazione tende all’infinito, di modelli stocastici con variabili intere.

2.1 Reed e Frost

Il modello di Reed e Frost

- Così detto per via dei medici Lowell Reed e Wade Hampton Frost, della John Hopkins
- Né **Reed** né **Frost** avevano ritenuto il modello degno di pubblicazione (fu pubblicato nel 1952)!
- È un modello che si applica a epidemie limitate (la popolazione di un ospedale, ad esempio).
- Oggi ha un’importanza soltanto storica, ma ha il pregio di essere facilmente comprensibile e quindi è molto utile a scopo didattico per la comprensione della intima “essenza” di un modello.

Nella sua forma originaria più semplice, che viene proposta qui a scopo didattico, prevede una suddivisione della popolazione in 3 gruppi, comprendenti individui (1) infetti, (2) recettivi e (3) immuni.

Inoltre, è previsto che ogni individuo infettato si ammali (cioè diventi un “caso”) e poi guarisca e diventi immune (cioè resistente ad una reinfezione). Perciò questo modello rientra fra i modelli detti “SIR” (Susceptible, Infected, Resistant).



Inoltre, il modello assume che:

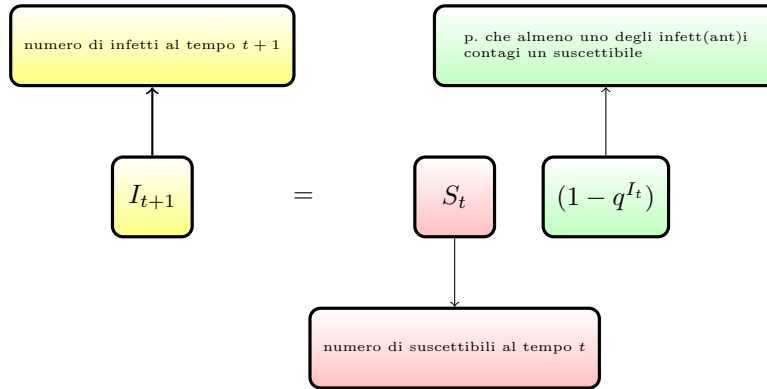
- la malattia si trasmette con una unica modalità;
- il periodo di incubazione è fisso;
- tutti gli individui si distribuiscono a caso nella popolazione e quindi sono soggetti alla stessa probabilità di venire a contatto con individui ammalati;
- la popolazione è chiusa (non c’è ingresso di individui dall’esterno);
- le condizioni rimangono costanti per tutta la durata dell’osservazione.

Supponendo breve il periodo di contagiosità degli individui infetti, e supponendo costante il periodo di incubazione, allora, partendo con un caso singolo (o con più casi con infezione contemporanea), i nuovi casi si svilupperanno secondo una cadenza di tempi più o meno costanti.

Come si calcola la probabilità di essere infettati nell'intervallo di tempo $(t, t + 1]$:

- Numero di incontri nell'intervallo: n (dipende dalle caratteristiche della popolazione)
- Numero di incontri con infetti: $n \frac{I_t}{N}$
- Probabilità di essere contagiato in un incontro p_0 (dipende dalle caratteristiche della malattia)
- Probabilità che una persona suscettibile non sia contagiata nell'intervallo di tempo $(t, t + 1]$: $(1 - p_0)^{n \frac{I_t}{N}}$ (supponendo che da ogni contatto si sviluppi o meno la malattia in maniera indipendente)
- Probabilità che una persona suscettibile sia contagiata nell'intervallo di tempo $(t, t + 1]$: $1 - (1 - p_0)^{n \frac{I_t}{N}} = 1 - q^{I_t}$ dove $q = (1 - p_0)^{n/N}$.

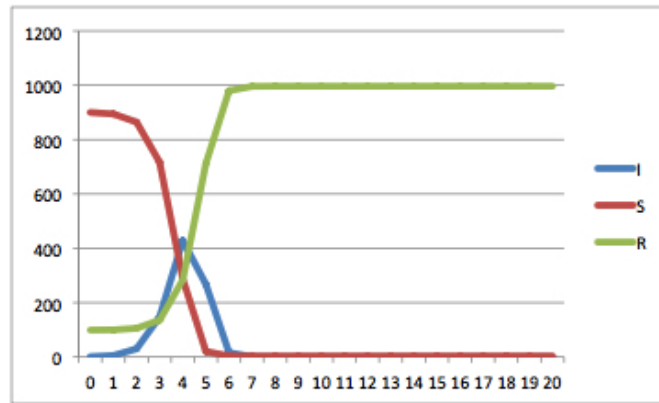
Il modello viene costruito utilizzando la seguente formula:



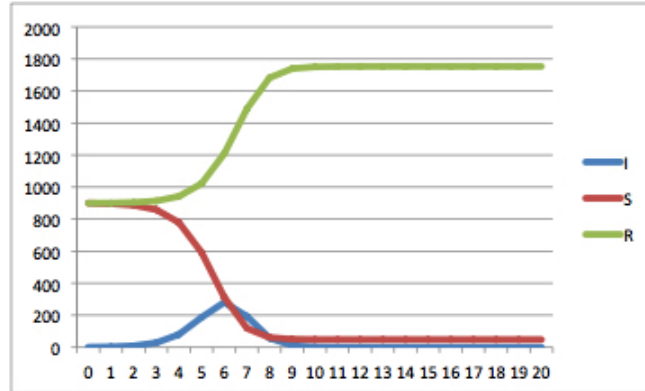
file://reedfrost.xlsx

Alcuni casi particolari

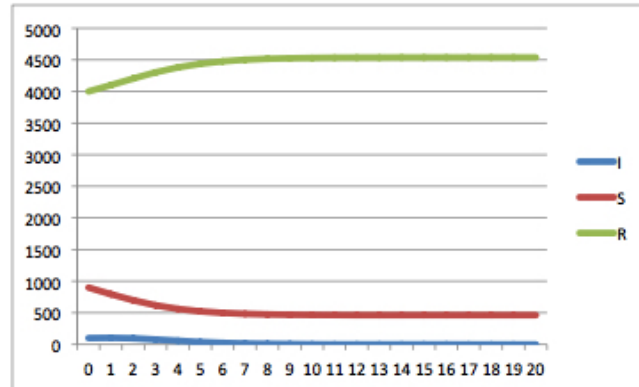
I suscettibili rappresentano la maggioranza della popolazione: l'infezione si diffonde e contagia l'intera popolazione



I suscettibili rappresentano la metà della popolazione: ancora, l'infezione si diffonde e contagia praticamente l'intera popolazione



I suscettibili rappresentano il 20% della popolazione: in questo caso, l'infezione non si diffonde e il numero totale di infettati rimane basso



Si ritiene che - in genere e con larga approssimazione - almeno il 20-30% della popolazione debba essere recettiva perché abbia luogo una epidemia. Ne consegue che l'infezione non diffonderà se il 70-80% della popolazione è immune.

2.2 Sistemi a tempo continuo

Consideriamo ora un modello a tempo continuo.

Siano $S(t)$ e $I(t)$ il numero di suscettibili e infettivi al tempo t e cerchiamo di stabilire il numero di nuove infezioni nell'intervallo di tempo $(t, t + \Delta t)$.

Poniamo

- $c(t)$ il tasso di contatto di ogni individuo al tempo t ; ossia $c(t) \Delta t$ è il numero medio di persone "contattate" nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ da ogni individuo;
- ρ è la probabilità che un "contatto" risulti in un'infezione se uno dei due individui è suscettibile e l'altro è infetto.

Notare che non abbiamo definito esattamente cosa sia un “contatto” (una stretta di mano? essere nella stessa stanza? ...); dipenderà dalla malattia e dal modello.
 Notare inoltre che abbiamo supposto che il tasso di contatto possa dipendere dal tempo t (implicita oppure esplicitamente).
 Potrà esservi una dipendenza esplicita (ad es. stagionalità), oppure una implicita tramite altre variabili (ad es., potrebbe dipendere dalla densità di popolazione che potrebbe variare nel tempo).

Cerchiamo ora di stabilire il numero di nuove infezioni in $(t, t + \Delta t)$.

Si possono infettare solo i suscettibili $S(t)$; ognuno di essi avrà $c(t) \Delta t$ contatti; di questi una frazione $I(t)/N(t)$ [$N(t)$ è il numero totale di individui] sarà con individui infettivi; una frazione ρ di questi contatti causerà un'infezione. Di conseguenza il numero di nuove infezioni sarà

$$S(t)c(t)\Delta t \frac{I(t)}{N(t)}\rho + o(\Delta t) \quad (1)$$

dove $o(\Delta t)$ è stato aggiunto per precisare che le espressioni precedenti valgono in prima approssimazione per Δt piccolo.

2.3 Modello SIR a popolazione chiusa

Partiamo dal caso semplice in cui non vi sono nascite né morti e quindi la popolazione rimane costante. Inoltre, ignoriamo il periodo di incubazione e supponiamo che tutti gli individui che guariscono rimangano immuni per sempre. Si tratterà quindi di un modello $S \rightarrow I \rightarrow R$ in popolazione chiusa (né nascite, né morti). Possiamo quindi porre

$$S(t) + I(t) + R(t) = N. \quad (2)$$

Aggiungiamo infine l'ulteriore semplificazione che $c(t)$ sia una costante c .



Suscettibili

Dalle ipotesi, abbiamo che l'unica modifica possibile del numero di suscettibili avviene a causa delle infezioni. Usando (1), possiamo allora scrivere

$$S(t + \Delta t) = S(t) - \rho c S(t) \frac{I(t)}{N} \Delta t + o(\Delta t). \quad (3)$$

Portando $S(t)$ a sinistra, dividendo per Δt e mandando Δt a 0, otteniamo

$$\frac{d}{dt} S(t) = -\beta S(t) I(t), \quad \text{avendo posto } \beta = \rho \frac{c}{N}. \quad (4)$$

Guarigioni

Per scrivere un'equazione per $I(t)$, dobbiamo considerare anche le guarigioni.

Supporremo che le guarigioni avvengano al tasso costante γ . Questo significa che ogni infettivo ha probabilità $\gamma \Delta t$ di guarire nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ (notare ancora che ciò rappresenta una prima approssimazione e andrebbe aggiunto un termine $o(\Delta t)$). Il numero totale di guarigioni nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ è quindi $I(t)\gamma \Delta t + o(\Delta t)$.

L'ipotesi che il tasso di guarigione sia costante è molto forte e di solito in contrasto con l'evidenza empirica. Abbandonarla obbligherebbe però ad uscire dal campo delle equazioni differenziali ordinarie, con molte maggiori complicazioni matematiche.

Infetti

Possiamo allora scrivere un'equazione per $I(t)$:

$$I(t + \Delta t) = I(t) + \rho c S(t) \frac{I(t)}{N} \Delta t - I(t) \gamma \Delta t + o(\Delta t). \quad (5)$$

Portando $I(t)$ a sinistra, dividendo per Δt e mandando Δt a 0, otteniamo

$$\frac{d}{dt} I(t) = \beta S(t) I(t) - \gamma I(t). \quad (6)$$

Rimossi

Coloro che escono dalla classe I vengono posti nella classe R ('rimossi') che comprende gli infetti guariti, i morti e quelli posti in quarantena (non ci interessa distinguerli). Possiamo quindi aggiungere l'equazione

$$\frac{d}{dt} R(t) = \gamma I(t) \quad (7)$$

che non è necessaria per l'analisi della dinamica (che è indipendente dal numero di individui rimossi), ma può servire per avere un bilancio del numero totale di individui infettati: se si pone per comodità $R(0) = 0$, $R(t)$ rappresenta il numero totale di individui che sono guariti (o morti) dall'infezione dal tempo 0 (scelto come inizio dell'epidemia).

Riassumendo, abbiamo ottenuto il modello

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} S(t) = -\beta S(t) I(t) \\ \frac{d}{dt} I(t) = -\gamma I(t) + \beta S(t) I(t) \end{cases} \quad (8)$$

a cui andranno aggiunte delle condizioni iniziali $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$. Porremo spesso $N = S_0 + I_0$.

Si osserva facilmente che il sistema (8) ammette una unica soluzione locale e risulta $S(t) > 0$ e $I(t) > 0$. Siccome poi sommando le equazioni (8) si ha

$$\frac{d}{dt} (S(t) + I(t)) = -\gamma I(t) < 0 \quad (9)$$

risulta $S(t) + I(t) \leq S_0 + I_0$, il che garantisce la globalità della soluzione.

Osserviamo ancora che risulta

$$\frac{d}{dt} S(t) < 0, \quad (10)$$

per cui

$$S(t) \searrow S_\infty \quad \text{per } t \rightarrow \infty. \quad (11)$$

Da (9) abbiamo che anche $S(t) + I(t)$ è decrescente, per cui $S(t) + I(t) \searrow U_\infty$ e di conseguenza

$$I(t) \rightarrow I_\infty = U_\infty - S_\infty \quad \text{per } t \rightarrow \infty. \quad (12)$$

D'altra parte da (9) si ha anche

$$\gamma \int_0^t I(s) ds = S_0 + I_0 - (S(t) + I(t)) \leq S_0 + I_0 \quad (13)$$

per cui

$$\int_0^{\infty} I(s) ds < +\infty.$$

Da questo e (12) si ha

$$I(t) \rightarrow 0 \quad \text{per } t \rightarrow \infty. \quad (14)$$

Dunque l'epidemia si estingue in ogni caso e il numero dei suscettibili si riduce al valore S_{∞} .

Stime su S_{∞}

Per ciò che riguarda il valore di S_{∞} risulta (dalla prima delle (8) e da (13))

$$S_{\infty} \geq S_0 e^{-\frac{\beta}{\gamma}(S_0 + I_0)} > 0$$

per cui l'epidemia si estingue, ma non per totale assenza di suscettibili.

Per avere informazioni più precise su S_{∞} , si può osservare che vale

$$\frac{d}{dt} [\gamma \log(S(t)) - \beta(S(t) + I(t))] = 0$$

e quindi

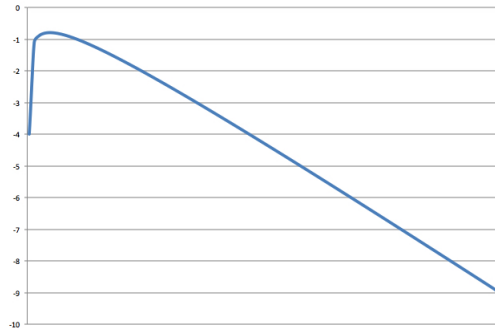
$$\gamma \log(S(t)) - \beta(S(t) + I(t)) = \gamma \log(S(0)) - \beta(S(0) + I(0)).$$

Mandando $t \rightarrow \infty$ si ottiene l'identità

$$\gamma \log(S_{\infty}) - \beta(S_{\infty}) = \gamma \log(S(0)) - \beta(S(0) + I(0)). \quad (15)$$

Consideriamo la funzione

$$\gamma \log(z) - \beta z$$



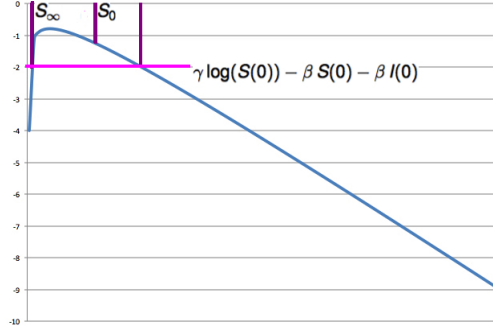
è crescente in $(0, \gamma/\beta)$, decrescente in $(\gamma/\beta, +\infty)$ e soddisfa

$$\lim_{z \rightarrow 0} \gamma \log(z) - \beta z = -\infty, \quad \lim_{z \rightarrow +\infty} \gamma \log(z) - \beta z = -\infty.$$

Di conseguenza è facile osservare che, qualunque sia S_0 , l'equazione

$$\gamma \log(S_{\infty}) - \beta(S_{\infty}) = \gamma \log(S(0)) - \beta S(0) - \beta I(0). \quad (16)$$

ha due soluzioni, una minore e una maggiore di S_0 . Poiché abbiamo già visto che $S(t)$ è decrescente, dovrà essere $S_{\infty} < S_0$ e quindi l'equazione (16) individua univocamente S_{∞} .



Soglia

Il fenomeno più importante dal punto di vista qualitativo è il cosiddetto fenomeno di soglia. Se infatti

$$S_0 \leq T = \frac{\gamma}{\beta} \quad (17)$$

risulta $S(t) < \frac{\gamma}{\beta}$ per ogni $t > 0$ e quindi

$$\frac{d}{dt}I(t) < 0 \quad \text{per } t > 0.$$

In questo caso l'epidemia non si innesca e il numero di infettivi si estingue decrescendo.

Nel caso invece di

$$S_0 > T = \frac{\gamma}{\beta}$$

risulta inizialmente

$$\frac{d}{dt}I(t) > 0$$

e l'epidemia si sviluppa, raggiunge un massimo per poi decrescere ed estinguersi.

Numero di riproduzione

La condizione (17) si può anche scrivere come

$$R_e = R_0 \frac{S_0}{N} \leq 1, \quad \text{dove } R_0 = \frac{\beta}{\gamma} N. \quad (18)$$

Il numero R_0 si può interpretare come il numero medio di individui infettati da un infetto all'inizio dell'epidemia in una popolazione di N individui tutti suscettibili, mentre R_e è lo stesso numero quando la frazione iniziale di suscettibili è S_0/N .

Infatti βN [ovvero βS_0] è il tasso a cui un infetto infetta nuovi suscettibili, se il loro numero è fissato a N [o a S_0]; $1/\gamma$ è la durata media del periodo di infettività; di conseguenza R_0 , il prodotto di queste due quantità, è il numero di individui contagiati da un infetto durante il suo periodo di infettività.

Se $R_e < 1$, ogni infetto produrrà in media meno di un altro infetto; coloro che sono stati contagiati dai primi ne produrranno in media meno di un altro a testa, quindi un totale di R_e^2 ; andando avanti, si vede che l'epidemia si spegnerà velocemente.

Se invece $R_e > 1$ ogni infetto produrrà in media più di un infetto; costoro ne produrranno anch'essi più di un altro, dando luogo ad una reazione a catena con crescita esponenziale del numero di infetti.

Tale crescita dovrà però rallentare perché le prime infezioni faranno diminuire il numero di suscettibili, e quindi i successivi infetti non avranno più a disposizione S_0 suscettibili, ma un numero minore, e quindi produrranno meno di R_0 nuovi infetti; quando i suscettibili saranno scesi sotto il valore γ/β , ogni nuovo infetto produrrà in media meno di un nuovo infetto e quindi l'epidemia si fermerà.

Stima dell'andamento di una epidemia

Spesso in un'epidemia si può osservare una prima fase di crescita esponenziale, in cui i nuovi casi crescono proporzionalmente a e^{rt} per qualche $r > 0$. Analizzando i dati in scala logaritmica, è facile ottenere una stima abbastanza precisa di r .

Dalla stima di r è possibile ricavare, supponendo corretto il modello (8) e noto il parametro γ , una stima di R_e .

Infatti, risolvendo la seconda di (8), si ha

$$I(t) = I_0 \exp \left\{ \int_0^t (\beta S(\tau) - \gamma) d\tau \right\} \approx I_0 \exp \{(\beta S_0 - \gamma)t\} \quad (19)$$

poiché nella fase iniziale la variazione in $S(t)$ sarà molto piccola rispetto al valore iniziale S_0 . Abbiamo quindi che il tasso di crescita esponenziale è

$$r = \beta S_0 - \gamma = \gamma(R_e - 1).$$

Chiaramente $r > 0$ se e solo se $R_e > 1$. Da questa formula possiamo ottenere una stima sul numero di riproduzione $R_e = 1 + r/\gamma$ per l'epidemia.