

Chapter 1

Modelli a più siti

1.1 Introduzione

Supponiamo che ci siano n siti (ad es., città) in cui la popolazione vive. Gli individui risiedono stabilmente in uno di essi, ma possono essere infettati anche da individui che risiedono in un sito diverso (ciò può essere dovuto a spostamenti di breve termine, ovvero (anche se ciò appare poco realistico) per la trasmissione aerea o acquea degli agenti infettanti).

Dobbiamo definire secondo quale legge avvengono nuove infezioni in ognuno dei siti. Siano $(S_i(t), I_i(t)), i = 1, \dots, n$ i suscettibili e gli infettivi in ognuno dei siti. In generale, possiamo definire c_i (che potrebbe dipendere dal tempo e dalle densità di popolazione) il tasso di contatto degli individui nel sito i (ossia ogni individuo residente in i contatta in media c_i individui nell'unità di tempo) e q_{ij} la frazione di tali contatti che sono con individui di j . Sia ρ (come prima) la probabilità che un suscettibile si infetti in un contatto con infettivo, e infine siano $(N_i(t)), i = 1, \dots, n$ le densità di popolazione nei vari siti.

Va osservato che, poiché ragionevolmente, i contatti sono reciproci, i valori del vettore c e della matrice q non potranno essere completamente arbitrari. In ogni caso dovranno valere le relazioni

$$N_i(t)c_iq_{ij} = N_j(t)c_jq_{ji} \quad \forall i, j = 1, \dots, n.$$

Tornando al tasso di infezione, la probabilità che un suscettibile del sito i si infetti nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$ si può calcolare nel modo seguente: la probabilità che esso sia infettato da un infettivo del sito j è uguale alla probabilità di contattare un individuo di j in tale intervallo (che in prima approssimazione è uguale al numero medio di individui di j contattati: $c_i\Delta tq_{ij}$) moltiplicati per la probabilità che esso sia infettivo ($I_j(t)/N_j(t)$) e per la probabilità di infezione per contatto (ρ); otteniamo quindi $\rho c_i\Delta tq_{ij}I_j(t)/N_j(t)$. Tale probabilità andrà sommata su tutti i j per dare la probabilità che un suscettibile del sito i sia infettato nell'intervallo $(t, t + \Delta t)$. Abbiamo quindi che il numero medio di individui del sito i contagiati nell'intervallo

$(t, t + \Delta t)$ è uguale a

$$\rho S_i(t) c_i \sum_{j=1}^n q_{ij} \frac{I_j(t)}{N_j(t)}. \quad (1.1)$$

Fissata la legge per le nuove infezioni, potremmo riprendere ognuno dei modelli precedenti, ma ci limiteremo al modello SIR a popolazione aperta senza mortalità indotta dalla malattia. Supporremo allora che in ognuno dei siti la densità di popolazione N_i sia costante, con tasso di fertilità uguale alla mortalità μ_i . Poniamo allora, per semplicità di notazione:

$$\beta_{ij} = \rho c_i q_{ij} \frac{1}{N_j} \quad \text{e} \quad \Lambda_i = \mu_i N_i.$$

Non è difficile arrivare al seguente sistema di equazioni:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} S_i(t) &= \Lambda_i - S_i \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j - \mu_i S_i \\ \frac{d}{dt} I_i(t) &= S_i \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j - (\mu_i + \gamma) I_i \end{cases} \quad (1.2)$$

Un'analisi più completa di questo modello si può trovare sul libro di Thieme¹ e nella bibliografia citata. Qui mostro solo i punti essenziali.

1.2 L'equilibrio senza infetti

Come sempre, studiamo gli equilibri di (1.2). E' chiaro che vi è un equilibrio senza infetti in cui tutti sono suscettibili, ossia $I_i = 0$ e $S_i = \Lambda_i / \mu_i = N_i$ per ogni i :

$$E_0 = \begin{pmatrix} N_1 \\ \vdots \\ N_n \\ 0 \\ \vdots 0 \end{pmatrix}.$$

La stabilità di E_0 si studia linearizzando (1.2). Lo Jacobiano è dato da

$$J_0 = \begin{pmatrix} -M & J_{12} \\ 0 & B - D \end{pmatrix} \quad (1.3)$$

dove le matrici $(n \times n)$ M , B e D sono

$$M = \text{diag} \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_n \end{pmatrix} \quad (B)_{ij} = N_i \beta_{ij} \quad \text{e} \quad D = M + \gamma I.$$

¹Thieme, H. *Mathematics in Population Biology*, Princeton Univ. Press (2003)

La matrice J_{12} non è specificata perché è irrilevante per la stabilità. Infatti, essendo J_0 triangolare a blocchi, i suoi autovalori sono gli autovalori di $-M$ e gli autovalori di $B - D$. Essendo $-M$ diagonale, i suoi autovalori sono $-\mu_1, \dots, -\mu_n$ tutti negativi. Di conseguenza E_0 sarà asintoticamente stabile se tutti gli autovalori di $B - D$ hanno parte reale negativa.

Per scrivere quest'ultima condizione in modo alternativo, uso il risultato del Corollario 2, oltre alla notazione introdotta nel prossimo paragrafo. Applicandolo, si ottiene

Teorema 1 E_0 è asintoticamente stabile se e solo se

$$R_0 := \rho(BD^{-1}) < 1. \quad (1.4)$$

Discuteremo più avanti dell'interpretazione biologica di R_0 .

1.3 Cenni sulla teoria di Perron-Frobenius

Ricordo che $\sigma(A)$ è l'insieme degli autovalori di A (lo 'spettro' di A):

$$\sigma(A) = \{\lambda \in (C) : \exists v \neq 0 \text{ t.c. } Av = \lambda v\}.$$

Definiamo $\rho(A)$ (il 'raggio spettrale di A ') e $s(A)$ (il 'limite spettrale' di A) come:

$$\rho(A) = \max_{\lambda \in \sigma(A)} |\lambda| \quad s(A) = \max_{\lambda \in \sigma(A)} \Re \lambda.$$

Ricordo che vale

$$\rho(A) = \lim_{k \rightarrow \infty} \sqrt[k]{\|A^k\|}.$$

Informalmente, possiamo scrivere

$$\|A^k\| \approx (\rho(A))^k$$

per k grande.

In \mathbb{R}^n è definito un ordine parziale:

$$v \leq w \text{ se } v_i \leq w_i \text{ } i = 1 \dots n;$$

scriverò $v > 0$ se $v \geq 0$ e $v \neq 0$; $v \gg 0$ se $v_i > 0$ per $i = 1 \dots n$.

Sono noti (dalla teoria di Perron-Frobenius) i seguente risultati:

Teorema 2 Sia $A \geq 0$ una matrice ($n \times n$) nonnegativa. Allora

1. $\rho(A) = s(A)$ è un autovalore;
2. un autovettore v relativo a $\rho(A)$ è nonnegativo;

3. Si ha

$$\rho(A) = \inf\{r \in \mathbb{R} : \exists v \gg 0 \text{ t.c. } Av \leq rv\} = \sup\{r \in \mathbb{R} : \exists v > 0 \text{ t.c. } Av \geq rv\}. \quad (1.5)$$

Ricordo la definizione

Definizione 1 $A \geq 0$ si dice *riducibile* se esiste una matrice di permutazione P tale che

$$PAP^t = \begin{pmatrix} B & 0 \\ C & D \end{pmatrix}$$

dove B e D sono matrici quadrate.

A si dice *irriducibile* se non è riducibile.

In altre parole, A è riducibile se possiamo trovare un insieme non-vuoto (e con complementare non vuoto) S di indici tali che $a_{ij} = 0$ per $i \in S$ e $j \notin S$.

Ci sono moltissime definizioni equivalenti di irriducibilità. Ne elenco alcune:

- $A \geq 0$ è irriducibile se e solo se $(I + A)^n \gg 0$.
- $A \geq 0$ è irriducibile se e solo se per ogni coppia (i, j) esiste $q > 0$ tale che $a_{ij}^{(q)} > 0$. [$a_{ij}^{(q)}$ denota l'elemento (i, j) della matrice A^q]

La definizione più intuitiva di irriducibilità si ottiene costruendo un grafo orientato associato alla matrice nonnegativa A : i nodi del grafo sono gli elementi dell'insieme $\{1, \dots, n\}$; si traccia il lato da i a j se $a_{ij} > 0$.

Si ha che A è irriducibile se e solo se per ogni coppia di nodi i e j esiste un cammino che va da i a j .

Per le matrici irriducibili la tesi del Teorema 2 può essere rafforzata:

Teorema 3 Sia $A \geq 0$ irriducibile. Allora

1. $\rho(A) = s(A)$ è un autovalore semplice;
2. l'autovettore (unico a meno di multipli scalari) v relativo a $\rho(A)$ soddisfa $v \gg 0$ [oppure $v \ll 0$];
3. Non esiste alcun altro autovettore nonnegativo di A ;
4. Tutti gli autovalori λ tali che $|\lambda| = \rho(A)$ sono semplici.

L'ultima definizione che diamo è la seguente:

Definizione 2 La matrice $A \geq 0$ si dice *primitiva* se esiste $m > 0$ tale che $A^m \gg 0$.

Riguardando le definizioni equivalenti di irriducibilità, è evidente che una matrice primitiva è irriducibile.

Per le matrici primitive, si ha una conclusione più forte:

Teorema 4 Sia $A \geq 0$ irriducibile. Allora

$$\forall \lambda \in \sigma(A) \setminus \{\rho(A)\} \text{ si ha } |\lambda| < \rho(A) \iff A \text{ è primitiva.}$$

La dimostrazione di tutti questi teoremi, oltre al loro inquadramento in un contesto più ampio, si può trovare in molti libri, ad es. Minc, “Nonnegative matrices”.

Infine un corollario dei teoremi precedenti riguarda le matrici i cui elementi fuori dalla diagonale sono nonnegativi. Applicando i teoremi precedenti a $A + sI$, dove $s \geq \max\{d_i, i = 1, \dots, n\}$, si ha subito

Corollario 1 Sia $A = B - D$, dove $B \geq 0$ e $D \geq 0$ diagonale. Allora $s(A)$ è un autovalore, con un autovettore corrispondente $v \geq 0$. Inoltre

$$s(A) = \inf\{r \in \mathbb{R} : \exists v \gg 0 \text{ t.c. } Av \leq rv\} = \sup\{r \in \mathbb{R} : \exists v > 0 \text{ t.c. } Av \geq rv\}. \quad (1.6)$$

Se B è irriducibile, $s(A)$ è un autovalore semplice, l'autovettore (unico a meno di multipli scalari) v corrispondente soddisfa $v \gg 0$ [oppure $v \ll 0$] e non esiste alcun altro autovettore nonnegativo di A .

Applicando le caratterizzazioni (1.5) e (1.6) si ha poi il seguente risultato, che è quello che applicheremo più spesso:

Corollario 2 Sia $A = B - D$, dove $B \geq 0$ e $D \geq 0$ diagonale e invertibile (e quindi $d_i > 0$ per $i = 1 \dots n$). Allora si ha

$$s(A) < [>]0 \iff \rho(BD^{-1}) = \rho(D^{-1}B) < [>]1.$$

E' possibile generalizzare il corollario al caso in cui $A = B - M$, dove $B \geq 0$ e M è una M -matrice non singolare, definita come

Definizione 3 M si dice M -matrice se $M = cI - K$, dove $K \geq 0$, $c \geq \rho(K)$ e I è la matrice identità.

Abbiamo infatti il seguente risultato:

Corollario 3 Sia $A = B - M$, dove $B \geq 0$ e M è una M -matrice. Allora si ha

$$s(A) < [>]0 \iff \rho(BM^{-1}) = \rho(M^{-1}B) < [>]1.$$

Sia quindi $A = -M = K - cI$. Per definizione di M -matrice ($\rho(K) < c$) si ha

$$s(A) = \rho(K) - c < 0 \implies 0 \notin \sigma(A)$$

ovvero la matrice $A = -M$ è invertibile.

1.4 L'equilibrio endemico

Per trovare eventuali equilibri endemici, poniamo uguale a 0 il secondo membro di (1.2). Dalle prime equazioni otteniamo

$$S_i = \frac{\Lambda_i}{\mu_i + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}. \quad (1.7)$$

Dalle seconde

$$S_i = \frac{(\mu_i + \gamma) I_i}{\sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}. \quad (1.8)$$

Eguagliando (1.7) e (1.8), si ha

$$I_i = \frac{\Lambda_i \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}{(\mu_i + \gamma)(\mu_i + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j)}$$

ossia il vettore $I = (I_1, \dots, I_n)$ deve essere un punto fisso di F , dove

$$F_i(I) = \frac{\Lambda_i \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}{(\mu_i + \gamma)(\mu_i + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j)}. \quad (1.9)$$

Non è possibile risolvere esplicitamente l'equazione $F(I) = I$ e nemmeno semplificarla, a meno che la matrice β non abbia una struttura speciale, ad es. $\beta_{ij} = a_i b_j$ [Esercizio: discutere questo caso.]

E' possibile però applicare un teorema di punto fisso. Useremo il teorema seguente, presentato in un articolo di Hethcote e Thieme (1985), che è un caso particolare dei teoremi per operatori positivi studiati da Krasnoselskii.

Teorema 5 *Sia $F : \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}_+^n$ con $F(0) = 0$, continua, limitata [ossia esista $M \in \mathbb{R}$ tale che $|F(v)| < M$ per ogni $v \in \mathbb{R}_+^n$] non-decrescente [ossia $u \leq v \Rightarrow F(u) \leq F(v)$], sublineare ([ossia per ogni $v \in \mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ e per ogni $r \in (0, 1)$, esista $\varepsilon > 0$ tale che $F(rv) \geq (1 + \varepsilon)rF(v)$] e inoltre $F'(0)$ [esista e] sia irriducibile.*

Allora esiste $v \gg 0$ punto fisso di F se e solo se $\rho(F'(0)) > 1$. Inoltre F non ha punti fissi sul bordo di \mathbb{R}_+^n tranne 0.

Notare che nel libro citato di Thieme "Mathematics in Population Biology" questo risultato viene dimostrato per il caso specifico di F data da (1.9). Le argomentazioni usate lì si estendono facilmente al caso di una F che soddisfa le ipotesi di questo Teorema.

Mostriamo ora che F definita in (1.9) soddisfa tutte le ipotesi del Teorema 5. Per notare la limitatezza e la non-decrescenza, basta scrivere $F_i(I_1, \dots, I_n) = g_i(\varphi_i(I_1, \dots, I_n))$ con $g_i(z) = \frac{\Lambda_i z}{(\mu_i + \gamma)(\mu_i + z)}$ e $\varphi_i(I_1, \dots, I_n) = \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j$. Basta calcolare $g'_i(z)$ per vedere che g_i è una funzione crescente, mentre ovviamente φ_i è una funzione non-decrescente di tutti i suoi argomenti. E' altrettanto chiaro che $g_i(z) < \frac{\Lambda_i}{(\mu_i + \gamma)}$ per ogni $z > 0$. La continuità è ovvia, visto che il denominatore in (1.9) non si annulla mai per $I \in \mathbb{R}_+^n$.

Per quanto riguarda la sublinearità, scegliamo $I \in \mathbb{R}_+^n \setminus \{0\}$ e $r \in (0, 1)$, e calcoliamo

$$\frac{F_i(rI)}{rF_i(I)} = \frac{\mu_i + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}{\mu_i + r \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j} = 1 + \varepsilon_i$$

con

$$\varepsilon_i = (1 - r) \frac{\sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j}{\mu_i + r \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j} > 0.$$

Basta scegliere $\varepsilon = \min_{i=1 \dots n} \varepsilon_i$ per verificare la condizione di sublinearità.

Infine $F'(0) = D^{-1}B$ con B e D definite dopo (1.3). Per poter applicare il Teorema 5 basterà supporre che B sia irriducibile. La condizione di irriducibilità, ricordando quella legata al grafo, è molto naturale dal punto di vista epidemiologico: se B fosse riducibile, studieremmo separatamente la diffusione dell'epidemia nei sottogruppi che non comunicano.

Riunendo l'analisi della stabilità di E_0 con l'applicazione del Teorema 5 a F definita in (1.9), otteniamo:

Teorema 6 *Sia B irriducibile e $R_0 = \rho(D^{-1}B) = \rho(BD^{-1})$.*

1. *Se $R_0 < 1$, E_0 è localmente asintoticamente stabile, e non vi è alcun equilibrio positivo.*
2. *Se $R_0 > 1$, E_0 è instabile ed esiste un unico equilibrio positivo E^* .*

Si può inoltre dimostrare (vedi l'articolo di Hethcote-Thieme o il libro, più recente, richiamato sopra)

1. *Se $R_0 \leq 1$, E_0 è globalmente asintoticamente stabile (ossia per ogni condizione iniziale $(S(0), I(0)) \in \mathbb{R}^{2n_+}$ si ha $\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = E_0$).*
2. *Se $R_0 > 1$, E^* è localmente asintoticamente stabile.*

Infine è stato recentemente dimostrato² che, se $R_0 > 1$, tale equilibrio è globalmente attrattivo. La dimostrazione (abbastanza laboriosa) si basa sul fatto che la funzione (basata sulla classica funzione introdotta da Volterra per il modello preda-predatore)

$$V(S, I) = \sum_{i=1}^n v_i (S_i - S_i^* \log(S_i) + I_i - I_i^* \log(I_i))$$

è una funzione di Liapunov se i coefficienti v_i sono scelti opportunamente.

Il parametro R_0 si può interpretare, analogamente al caso di popolazioni omogenee, come il “numero di riproduzione” dell'epidemia in una popolazione all'equilibrio senza infetti (vedi il libro di Diekmann e Heesterbeek per una discussione approfondita). Infatti $(d_j)^{-1} = \frac{1}{\mu_j + \gamma}$ rappresenta la durata media dell'infezione per un infetto

²H. Guo, M.Y. Li, and Z. Shuai, Global stability of the endemic equilibrium of multigroup SIR epidemic models, *Can. Appl. Math. Q.* 14: 259–284 (2006)

del gruppo j ; poiché il tasso a cui esso infetta suscettibili del gruppo i (quando ve ne sono N_i) è $N_i\beta_{ij}$ si vede che $(BD^{-1})_{ij}$ rappresenta il numero medio di suscettibili del gruppo i infettati da un infetto del gruppo j in una popolazione all'equilibrio E_0 .

Se ora, anziché introdurre un infetto, introduciamo un vettore $v = (v_1, \dots, v_n)$ di infetti, essi produrranno (in media) il vettore $BD^{-1}v$ di infetti. Ognuno di questi “nuovi” infetti produrrà a sua volta dei nuovi infetti secondo la stessa procedura (almeno fin tanto che gli infetti sono pochi rispetto alla popolazione complessiva) producendo complessivamente il vettore $(BD^{-1})^2v$ di infezioni ‘secondarie’; e così via si produrrà il vettore $(BD^{-1})^k v$ di infetti k -ari, continuando a trascurare la diminuzione dei suscettibili. Come abbiamo notato prima, $|(BD^{-1})^k|$ cresce come R_0^k , ricordando che $R_0 = \rho(BD^{-1})$; viene naturale considerare R_0 come il fattore di crescita ‘medio’ dell’epidemia, anche se una moltiplicazione degli infetti per R_0 si ha soltanto se il vettore dell’introduzione iniziale degli infetti è uguale all’autovettore corrispondente a R_0 . In ogni caso, se $R_0 < 1$, l’epidemia declina, anche trascurando la diminuzione dei suscettibili; se invece $R_0 > 1$, l’epidemia inizialmente cresce in modo esponenziale, poi la diminuzione dei suscettibili farà diminuire o invertire la crescita; in questo caso (modello *SIR* a popolazioni costanti) sembra che l’epidemia vada sempre ad un equilibrio endemico.

Esercizio: calcolare R_0 nel caso $\beta_{ij} = a_i b_j$ e nel caso $\beta_{ij} = a_i b_j$ for $i \neq j$ e $\beta_{ii} = a_i b_i + \eta_i$.

In questo modello possiamo pensare che i gruppi N_i corrispondono non a diversi siti, ma siano diversi gruppi sociali nello stesso sito.

In questo senso questo modello era stato usato per descrivere la dinamica iniziale dell’infezione da HIV, dove i gruppi corrispondevano a parti della popolazione con tassi diversi c_i di contatti sessuali. Sotto l’ipotesi di mixing omogeneo (ossia tutti si incontrano con tutti secondo l’offerta), avremmo che le proporzioni di contatti

$$q_{ij} = \frac{c_j N_j}{\sum_{k=1}^n c_k N_k}.$$

Esercizio: Derivare l’espressione risultante per β_{ij} (come all’inizio del capitolo) e calcolare R_0 . Mostrare che non basta conoscere il tasso medio di contatto

$$\bar{c} = \frac{\sum_{k=1}^n c_k N_k}{\sum_{k=1}^n N_k}$$

per conoscere R_0 .

Questo esempio è stato riscoperto più di recente nell’ambito degli “scale-free networks”.