

Nicolas Bacaër

con

Bruno Felice Filippo Flora

e con

Elisa Affili, Bruno Buonomo,
Alberto d'Onofrio, Ezio Venturino

Matematica ed epidemie



Matematica ed epidemie

Nicolas Bacaër

con

Bruno Felice Filippo Flora

e con

Elisa Affili, Bruno Buonomo,
Alberto d'Onofrio, Ezio Venturino

Nicolas Bacaër (*Institut de recherche pour le développement*)
nicolas.bacaer@ird.fr

Bruno Felice Filippo Flora (Studio d'Ingegneria Clinica)
bruno.flora@pecprofessionisti.com

Elisa Affili (Università di Bologna)
elisa.affili@unibo.it

Bruno Buonomo (Università degli Studi di Napoli Federico II)
buonomo@unina.it

Alberto d'Onofrio (Università di Trieste)
alberto.d'onofrio@units.it

Ezio Venturino (Università di Torino)
ezio.venturino@unito.it

I lettori che desiderano acquistare la versione cartacea di questo libro possono inviare un messaggio a nicolas.bacaer@ird.fr.

Foto di copertina: Giuseppe Arcimboldo, *Quattro stagioni* (1563) © Museo del Louvre.

Titre original: Mathématiques et épidémies
© Cassini, Paris, 2021

Pour l'édition italienne:
© Nicolas Bacaër, Paris, 2022
ISBN: 979-10-343-9842-3
Dépôt légal: novembre 2022

Prefazione

«Quanti prima di allora rifiutavano la lingua di Roma, adesso aspiravano all'eloquenza. [...] Nella loro inesperienza chiamavano tutto questo civiltà, mentre non era che un aspetto del loro asservimento.»

Tacito, *Agricola*

La modellazione delle epidemie è diventata un tema di attualità con la pandemia del 2020 causata da un coronavirus. Nozioni tecniche come il parametro \mathcal{R}_0 sono apparse nel discorso dei responsabili politici. La questione della stagionalità è inoltre emersa con la seconda ondata epidemica. La difficoltà di ottenere previsioni affidabili non è sfuggita a nessuno.

Ci sono essenzialmente due approcci per modellare le epidemie. Il primo, basato su modelli matematici relativamente semplici, offre due vantaggi. Il primo è che i modelli possono essere analizzati matematicamente in modo da trarre delle conclusioni indipendentemente dai valori dei parametri. Il secondo vantaggio è che i parametri, che sono pochi, possono essere ragionevolmente stimati dai dati epidemici reali. Questo può essere usato per fare previsioni o per anticipare le conseguenze di vari interventi di salute pubblica tra i quali si esita a scegliere. Questo approccio è il più antico: si vedano per esempio i capitoli 5, 14 e 18 di Cassini che presentano rispettivamente il modello di Daniel Bernoulli per il vaiolo, il modello di Ross per la malaria e il modello generale di Kermack e McKendrick. Può essere accompagnato da simulazioni al computer, ma questo non era ovviamente il caso di questi esempi storici.

Il secondo approccio si basa su modelli «complessi» che possono essere simulati ma dai quali non si possono trarre conclusioni analiticamente. Solo l'avvento dei computer veloci ha reso possibile questo approccio. Alcuni di questi modelli hanno un gran numero di equazioni e parametri che li rendono sempre più realistici, ma si è obbligati a fissare a priori molti parametri che sono spesso conosciuti in modo molto approssimativo prima di cercare

di estrarre altri parametri dai dati. Le equazioni stesse hanno a volte una forma «matematica» come le equazioni differenziali, a volte una forma «informatica» come delle regole seguite da «agenti». Ma questa distinzione non è essenziale, poiché le equazioni matematiche sono anche codificate in un programma per computer. Si noti che i risultati del modello non sono generalmente riproducibili se il programma stesso non è liberamente disponibile. Alcuni di questi modelli hanno solo un piccolo numero di parametri, ma la loro natura stocastica e spazializzata li rende molto difficili da analizzare: ci si accontenta delle simulazioni.

Questo libro è un'introduzione alla modellazione matematica delle epidemie nel senso del primo approccio. L'enfasi è principalmente sull'approccio analitico, ma ci sono anche alcune stime di parametri per epidemie reali con trasmissione diretta (coronavirus, morbillo...) o con trasmissione da parte di un insetto vettore (peste, leishmaniosi, chikungunya...). Ad eccezione del primo lavoro sulla modellazione matematica di un'epidemia, quello di Daniel Bernoulli, pochi libri dedicati alla modellazione delle epidemie sono in francese. Ci sono solo alcuni capitoli isolati¹, per esempio in [1, 2, 3, 18, 26, 35, 38, 41, 50, 60, 74, 86]. Per l'approccio con modelli «complessi», si può consultare per esempio [76].

Una nozione centrale è quella di «riproduttività», chiamata \mathcal{R}_0 . Per dirla semplicemente, diciamo che è il numero medio di casi secondari infettati da ciascuno dei primi casi all'inizio di un'epidemia. Per esempio, con $\mathcal{R}_0 = 2$, una persona infetta altre due persone, che poi ne infettano altre due ciascuna, etc., il che porta ad una progressione geometrica, cioè esponenziale, del numero di casi. Poiché si tratta di una media, il numero \mathcal{R}_0 non è generalmente un numero intero. L'epidemia può svilupparsi solo se $\mathcal{R}_0 > 1$.

C'è una nozione simile in demografia: le nascite sono gli analoghi delle infezioni, le morti gli analoghi delle guarigioni. Il numero \mathcal{R}_0 è quindi il rapporto tra le nascite in due generazioni successive. Il confronto tra questo \mathcal{R}_0 demografico, che è peraltro precedente (lavoro di Böckh negli anni 1880), e il suo analogo epidemiologico sarà fatto solo in seguito. Da un punto di vista matematico, possono anche essere messi in relazione col parametro critico dei processi di ramificazione o processo di Bienaymé-Galton-Watson, con la sua storia tortuosa.

La notazione ormai classica \mathcal{R}_0 è dovuta a Lotka (1880–1949), che l'ha chiamata la riproduttività (più esattamente la riproduttività netta, «*reproductivité nette*») nel suo libro dedicato alla demografia matematica pubblicato a Parigi nel 1939 [52]. Questo termine raro, derivato da riproduttivo, apparve

¹I libri in italiano includono [11, 19, 34, 43, 53, 68]. Articoli e rapporti in italiano includono [21, 23, 36, 37, 84].

intorno al 1832 e designava la «proprietà di produrre altri corpi simili a se stessi, inerente ai corpi viventi» [72]. Lotka ne modifica quindi leggermente il significato prendendo come definizione il numero che misura quantitativamente questa proprietà. Va notato che al Congresso Internazionale sulla Popolazione tenutosi a Parigi nel 1937, Lotka parlava ancora dell'«indice di Böckh \mathcal{R}_0 » [51]. Il termine «riproduttività» appare nel dizionario di Littré e nel Trésor de la langue française, ma non nella maggior parte dei dizionari attuali. Abbiamo pensato che fosse appropriato usarlo al posto del «tasso di riproduzione di base» usato in epidemiologia o del «tasso di riproduzione netto» usato in demografia. La parola «tasso» è effettivamente ambigua. Nella maggior parte dei casi, si riferisce a:

- o una quantità la cui dimensione è l'inverso di un tempo, come i tassi di crescita, di natalità o di interesse, che sono dati per anno; questi tassi assumono un valore diverso se si cambia l'unità di tempo;
- o una percentuale, tra 0 e 1, senza dimensione, come per il tasso di disoccupazione o il tasso di astensione.

La confusione tra i due deriva dal fatto che l'unità di tempo «per anno» è spesso implicita nel primo uso. Ma il numero \mathcal{R}_0 non corrisponde a nessuno di questi due casi: è un numero adimensionale, che può essere maggiore o minore di 1. Per questo alcuni autori preferiscono l'espressione «numero di riproduzione». L'espressione «tasso di riproduzione» si è tuttavia diffusa, soprattutto in Francia. L'alienazione linguistica prevalente non favorisce la riflessione terminologica. Questo libro offre l'opportunità di provare a correggere questa situazione, soprattutto perché abbiamo un termine ben formato che è anche il termine originale. Nel seguito useremo quindi solo «tasso» per designare un parametro la cui dimensione è l'inverso di un tempo, mentre \mathcal{R}_0 sarà la «riproduttività».

Per l'aneddoto, Lotka era di nazionalità americana ma era cresciuto in Francia. Il francese era la sua lingua madre, essendo sua madre di origine alsaziana. Sulla vita di Lotka, si può consultare [83, 88, 89] o [3, capitoli 17 e 24].

L'interesse di questa nozione di riproduttività è duplice. Da un lato, si mostrerà che per diversi modelli relativamente semplici con coefficienti costanti, la dimensione finale di un'epidemia, cioè il numero di persone colpite infine dalla malattia, dipende essenzialmente da due soli parametri: la dimensione della popolazione e questa riproduttività. Poiché la riproduttività può essere stimata dall'inizio di un'epidemia, questo dà l'impressione che sia possibile prevedere le dimensioni di un'epidemia, almeno nel caso peggiore in cui non si faccia nulla per fermarla. In pratica il problema è ovviamente molto più

complesso [44], il difetto principale risiede nell'assunzione di una miscela omogenea della popolazione.

La riproduttività \mathcal{R}_0 è anche legata allo sforzo necessario per prevenire un'epidemia o per sradicare un'endemia, cioè una malattia che è presente in modo permanente. In molti modelli, questo richiede di dividere i contatti per almeno \mathcal{R}_0 o di dividere la popolazione che probabilmente prenderà la malattia per \mathcal{R}_0 , che può essere fatto vaccinando una frazione $1 - 1/\mathcal{R}_0$ della popolazione. Per esempio, con $\mathcal{R}_0 = 2,5$, troviamo $1 - 1/\mathcal{R}_0 = 60\%$. La conoscenza di \mathcal{R}_0 ci permette quindi di stimare il numero minimo di dosi di vaccino necessarie per ottenere l'immunità collettiva. La riproduttività aiuta a spiegare qualitativamente perché alcune malattie sono più difficili da sradicare di altre, anche con un vaccino: la loro riproduttività è particolarmente alta. Questo è il caso del morbillo, per il quale le stime collocano \mathcal{R}_0 tra 15 e 20, il che comporta una copertura vaccinale minima di circa il 95%, una cifra difficile da raggiungere.

Da un punto di vista matematico, ci rendiamo subito conto che la riproduttività \mathcal{R}_0 , dietro l'apparente semplicità della sua definizione nei modelli più banali, può essere ragionevolmente definita come l'autovalore di una certa matrice o operatore solo in modelli con una struttura più realistica. L'instabilità della popolazione rispetto all'introduzione di pochi casi infetti è infatti tipicamente un problema di autovalori. Il punto di partenza del nostro lavoro nell'epidemiologia matematica è stata la constatazione che c'era una confusione sulla definizione della riproduttività nel caso molto comune in cui la stagionalità gioca un ruolo nella trasmissione, specialmente per le malattie invernali in Europa e per le malattie trasmesse dagli insetti in Africa. Gli specialisti si sono poi approssimativamente divisi in due gruppi.

Da un lato, c'erano coloro che erano più inclini alla matematica e sapevano che in un modello con coefficienti periodici, la stabilità dipende da un solo numero, per esempio il moltiplicatore di Floquet dominante [16, capitolo 9] nel caso di sistemi di equazioni differenziali. Tuttavia, il «numero medio di casi secondari» dipende ovviamente dalla stagione. Il consiglio era quindi di abbandonare la nozione di \mathcal{R}_0 nel quadro periodico.

D'altra parte, c'erano quelli che erano più inclini alla statistica e alle applicazioni in epidemiologia. Non hanno esitato a parlare di un « \mathcal{R}_0 » o « \mathcal{R} » che varia giornalmente, settimanalmente o mensilmente, per calcolarlo congelando i valori dei parametri (così che la tecnica si applica anche a sistemi i cui coefficienti variano nel tempo senza essere periodici), per tracciarlo in funzione del tempo (ad esempio per l'epidemia da coronavirus del 2020) o per rappresentare mappe di rischio mensili, soprattutto per le malattie trasmesse da vettori legate al cambiamento climatico. Tuttavia, mostreremo nel

§ 18.2.4 un esempio in cui il sistema sembrerebbe andare verso l'estinzione dell'epidemia in ogni momento se congelassimo i suoi coefficienti, ma in cui un'epidemia si verifica comunque.

Abbiamo quindi cercato di convincere questi colleghi che la riproduttività poteva effettivamente essere definita per i modelli periodici senza mancare di rigore matematico:

- \mathcal{R}_0 è l'autovalore di un certo operatore su uno spazio di funzioni periodiche;
- è un numero che non dipende dal tempo;
- Se si vuole un indice di rischio epidemico che varia con le stagioni, allora la probabilità di estinzione è più appropriata di ciò che è stato proposto finora.

Se il primo gruppo di scienziati sembra essere per lo più convinto, la maggior parte degli specialisti del secondo gruppo persistono ad usare « \mathcal{R}_0 » in modo matematicamente inesatto. Questo uso sembra anche avere un carattere un po' tautologico: non è meglio dire che il numero settimanale di casi è aumentato di tante % rispetto alla settimana precedente, il che è indubbiamente vero e che tutti possono capire, piuttosto che dire che \mathcal{R}_0 o \mathcal{R} vale tale e tale numero maggiore di 1 tale e tale giorno? Questa seconda affermazione non solo ha una base matematica dubbia, ma è spesso accompagnata da una precisione esagerata di due cifre dopo la virgola, una pratica qualificata in [48, p. 234] come «pseudo-scientifica».

I vari capitoli di questo libro corrispondono ad articoli pubblicati negli ultimi quindici anni, i cui riferimenti precisi si possono trovare sul sito www.ummisco.ird.fr/perso/bacaer. Sono stati inclusi anche alcuni promemoria, in particolare nei primi capitoli. Un riassunto all'inizio di ogni capitolo dà un'idea del punto principale. Tranne che nella prima parte, è stata soprattutto un'occasione per rivisitare alcune questioni classiche dell'epidemiologia matematica ma in un quadro periodico e alla luce della nuova definizione proposta per la riproduttività di \mathcal{R}_0 . Non è quindi un corso nel senso tradizionale del termine. C'è qualche ripetizione tra i capitoli. Il vantaggio, tuttavia, è che ogni capitolo può essere letto in modo relativamente indipendente dagli altri. Il materiale è peraltro piuttosto recente e non si troverà in nessun altro libro. La bibliografia è stata sfolta per mantenere solo ciò che è veramente utile per la comprensione del testo. Uno sforzo particolare è stato fatto per indicare le fonti in francese. I progressi della traduzione automatica hanno già permesso di uscire dall'attuale uniformità linguistica [9]. I capitoli sono stati raggruppati per tema piuttosto che cronologicamente. Alcuni capitoli sono scritti in uno stile matematico con proposizioni e dimostrazioni ben definite; altri sono meno rigorosi.

La prima parte riguarda i modelli a coefficienti costanti o a coefficienti parzialmente costanti. Questa parte può essere usata come un'introduzione alla modellazione epidemica poiché include, per esempio, il modello S-I-R di Kermack e McKendrick, lo studio della dimensione finale dell'epidemia e il modello S-E-I-R. I primi due capitoli si concentrano sul problema trascurato della stima della data del picco epidemico. Il capitolo 3 propone una definizione della riproducibilità \mathcal{R}_0 come tasso asintotico di crescita per generazione. Il capitolo 4 si concentra sull'inizio dell'epidemia da coronavirus in Francia, ma cerca di ottenere formule generali quando il tasso di contatto subisce un salto improvviso dopo un confinamento. Il capitolo 5 serve come introduzione ai modelli epidemici stocastici.

A partire da questi elementi di base, si può immaginare un gran numero di modelli, il cui grado di raffinatezza dipenderà dalla domanda pratica che ci si pone, dalla disponibilità di dati e dalle caratteristiche biologiche e sociali della malattia infettiva. Per esempio, la popolazione può essere stratificata per età, per sesso (per le malattie sessualmente trasmissibili), per gruppi a rischio o per regione. Di seguito, verrà affrontato il ruolo della stagionalità.

La seconda parte si occupa di modelli deterministici con coefficienti periodici. La stagionalità è infatti evidente per molte epidemie. Viene dato uno studio dettagliato del parametro \mathcal{R}_0 nel caso periodico. Ci sono anche studi sulla chikungunya nell'isola della Riunione, sulla leishmaniosi in Marocco e su una storica epidemia di peste in India. Gli ultimi tre capitoli di questa parte trattano la dimensione finale di un'epidemia, sempre nel caso periodico.

La terza e ultima parte si occupa di modelli stocastici con coefficienti periodici. La discussione ruota principalmente intorno al calcolo della probabilità di estinzione di un'epidemia. Viene presentata un'applicazione al caso del morbillo in Francia. L'ultimo capitolo si occupa del tempo necessario perché un'epidemia si estingua. Bisogna notare che questi due temi sono stati studiati anche nel caso in cui l'ambiente non è periodico ma casuale [5, 6, 7, 8, 10].

Ringrazio i colleghi senza i quali molti di questi capitoli non sarebbero stati possibili: Souad Guernaoui e El Hadi Ait Dads a Marrakech, Rachid Ouifki a Stellenbosch (Sudafrica), Xamxinur Abdurahman a Ürümqi (Cina), Gabriela Gomes, Carlota Rebelo e Alessandro Margheri a Lisbona, Hisashi Inaba a Tokyo, Claude Lobry a Nizza, Tewfik Sari a Montpellier e Frédéric Hamelin a Rennes. Alcune di queste collaborazioni sono state rese possibili da un finanziamento dell'*Institut de recherche pour le développement*. Alcune parti del libro sono state insegnate a Marrakech, Tlemcen e Tokyo, per cui ringrazio anche Ali Moussaoui, Hiroshi Nishiura e ancora Hisashi Inaba. Alice Sinatra ha corretto la traduzione della prefazione.

Indice

I	Modelli epidemici con coefficienti costanti	1
1	Modello S-I-R	2
1.1	Equazioni	2
1.2	Dimensione finale dell'epidemia	5
1.3	Picco epidemico	9
1.3.1	Occorrenza del picco epidemico	11
1.3.2	Studio della funzione $f(\mathcal{R}_0)$	15
1.3.3	Nota	17
1.4	Approssimazione quando la riproduttività è vicina a 1	18
2	Modello S-E-I-R	22
2.1	Equazioni	22
2.2	Picco epidemico	25
2.3	Appendice: sistemi differenziali lineari cooperativi	28
3	Riproduttività	32
3.1	Sistemi di equazioni differenziali	32
3.2	Un'equazione differenziale parziale	40
3.3	Appendice: matrici non negative	43
4	Inizio dell'epidemia da coronavirus in Francia	45
4.1	Un modello	45
4.2	Seconda fase con intervento drastico	49
4.3	Una generalizzazione	53
4.4	Stima del parametro di riduzione	56
4.5	Appendice: un periodo infettivo non esponenziale	57
5	Modelli stocastici	59
5.1	Probabilità di estinzione delle epidemie	59
5.1.1	Processi di ramificazione	59

5.1.2	Esempi	61
5.2	Modello S-I-S	64
II	Modelli deterministici con coefficienti periodici	70
6	Modelli matriciali periodici	71
6.1	Riproduttività	71
6.2	Sensibilità del tasso di crescita	81
6.3	Disuguaglianze tra riproduttività e tasso di crescita	85
6.4	Una funzione monotona	87
7	Modelli periodici in tempo continuo	90
7.1	Riproduttività	90
7.2	Sistemi differenziali	100
7.3	Tasso di crescita	109
7.4	Una funzione monotona	112
7.5	Appendice: sistemi cooperativi periodici	116
7.6	Appendice: teorema di Krein-Rutman	117
8	Una malattia trasmessa da vettori con stagionalità	118
8.1	Un'epidemia di leishmaniosi in Marocco	118
8.2	Modello	120
8.3	Analisi	122
8.4	Simulazione e stima della riproduttività	125
9	Approssimazione della riproduttività	130
9.1	Un'epidemia di chikungunya alla Riunione	130
9.2	Promemoria della definizione di riproduttività	134
9.3	Metodi numerici per il calcolo della riproduttività	137
9.3.1	Discretizzazione del problema integrale agli autovalori	137
9.3.2	Serie di Fourier: il caso generale periodico	137
9.3.3	Serie di Fourier: il caso sinusoidale	139
9.3.4	Applicazione della teoria di Floquet	143
9.4	Malattie trasmesse da vettori	144
9.4.1	Malaria	144
9.4.2	Chikungunya nella Riunione	146
9.5	Altre applicazioni	151
9.6	Appendice	152
10	Modelli con un semplice fattore periodico	154
10.1	Introduzione	154
10.2	Calcoli	157

10.3	Formule approssimate	159
10.4	Un modello S-E-I-S con un periodo di latenza fisso	160
10.5	Conclusione	166
11	Risonanza del tasso di crescita	167
11.1	Introduzione	167
11.2	Teoria perturbativa: formule del primo ordine	170
11.2.1	Tasso di crescita iniziale come autovalore	170
11.2.2	Formule perturbative di primo ordine per il tasso di crescita	172
11.3	Formula del secondo ordine e risonanza	175
11.4	Esempi	177
11.4.1	Modello periodico S-I-R	177
11.4.2	Modello S-I-R con un periodo di infezione fisso	178
11.4.3	Modello periodico S-E-I-R	180
11.4.4	Modello S-E-I-R con un periodo di latenza fisso	182
11.4.5	Modello S-E-I-R con un periodo di latenza distribuito secondo una distribuzione Gamma	184
11.5	Mille e un modello periodico	186
11.6	Appendice: il valore riproduttivo totale	187
12	Il modello di Kermack e McKendrick per la peste a Bombay	188
12.1	Una stima fuorviante	188
12.2	Peste bubbonica a Bombay	190
12.3	Valori dei parametri	191
12.4	Stagionalità	194
12.5	Riproduttività di un tipo con stagionalità	202
12.6	Dinamica lento-veloce e il modello S-I-R	206
12.7	Conclusione	207
13	Dimensione finale delle epidemie con stagionalità	208
13.1	Modello periodico S-I-R	208
13.2	Simulazioni numeriche	211
13.3	Teoremi di soglia	216
13.3.1	Sistema periodico S-I-R	216
13.3.2	Sistema periodico S-E-I-R	219
14	Dimensione finale delle epidemie in un ambiente periodico di piccola ampiezza	223
14.1	Un'epidemia di dengue nell'isola della Riunione	223
14.2	Formula esatta per il coefficiente di correzione	226
14.3	Formule approssimative	228

15	Dimensione finale delle epidemie in un ambiente periodico ad alta frequenza	232
15.1	Introduzione	232
15.2	Alcune simulazioni	233
15.3	Prossimità delle dimensioni finali	236
16	Modelli per le malattie endemiche	240
16.1	Persistenza in un modello endemico	240
16.2	Due patogeni in competizione	243
16.3	Appendice: sistemi positivi	245
III	Modelli stocastici con coefficienti periodici	246
17	Probabilità di estinzione in un ambiente periodico	247
17.1	Individui infetti di una popolazione monospecie	247
17.2	Individui infetti di popolazioni multispecie	251
17.3	Un semplice modello epidemico per il morbillo in Francia	260
17.4	Reintroduzione della specie nella biologia della conservazione	266
17.5	Conclusione	268
17.6	Appendice: sistemi cooperativi periodici	269
18	Probabilità di estinzione in un ambiente periodico lento	271
18.1	Individui infetti di una popolazione monospecie	271
18.1.1	Calcolo preliminare	273
18.1.2	Limite $T \rightarrow 0$	274
18.1.3	Limite $T \rightarrow +\infty$	274
18.1.4	Esempio	276
18.1.5	Legame con le traiettorie di <i>canard</i>	278
18.2	Individui infetti di popolazioni multispecie	280
18.2.1	Modello	281
18.2.2	Esempio	284
18.2.3	Generalizzazione	288
18.2.4	Conclusione	289
19	Modello stocastico S-I-S in un ambiente periodico	291
19.1	Modello	291
19.2	Calcoli analitici	293
19.2.1	Equazione alle derivate parziali di Hamilton-Jacobi	293
19.2.2	Orbita eteroclina	300
19.3	Calcoli numerici	309
19.4	Osservazioni	314
19.5	Appendice	315

Parte I

Modelli epidemici con coefficienti costanti

Capitolo 1

Modello S-I-R

In questo capitolo viene studiato il comportamento asintotico, quando la dimensione della popolazione è sufficientemente grande, del tempo necessario perché un'epidemia raggiunga il suo picco, nell'ipotesi che la diffusione dell'epidemia sia descritta da un sistema di equazioni differenziali ordinarie di tipo S-I-R.

1.1 Equazioni

Consideriamo una popolazione di dimensione N soggetta a una malattia infettiva. Denotiamo con:

- $S(t)$, il numero di individui suscettibili di essere infettati al tempo t ; si usa questo termine, «individuo suscettibile», sebbene l'aggettivo possa essere confuso con l'altro significato, «individuo facile a offendersi»;
- $I(t)$, il numero di individui infetti (e al contempo infettivi) al tempo t ;
- $R(t)$, il numero di individui che escono dal processo di trasmissione al tempo t , a causa dell'adozione di misure di protezione, della guarigione o della morte; si suppone che gli individui guariti siano immuni e conservino l'immunità senza limiti di tempo.

La popolazione totale al tempo t è data da:

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

Le diverse classi di individui sono anche chiamate compartimenti (fig. 1.1), ma ciò non significa che gli individui siano fisicamente separati; individui di compartimenti diversi possono infatti entrare in contatto all'interno della popolazione.

Si suppone che la popolazione totale sia costante e sufficientemente grande. Inoltre, si assume che sia ragionevole modellare l'evoluzione dell'epidemia tramite un sistema di equazioni differenziali ordinarie piuttosto che tramite un processo stocastico. Infatti, quando il numero di individui è abbastanza grande, si può in qualche modo ignorare il fatto che questo numero deve essere un intero e assumere invece che vari con continuità. Possiamo anche trascurare per il momento gli effetti che possono determinarsi all'inizio dell'epidemia, quando il numero di individui infetti è ancora piccolo. Torneremo su questi punti nel capitolo 5 e nella terza parte del libro.

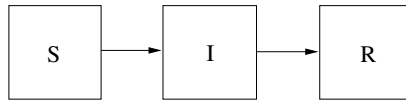


Figura 1.1: I compartimenti del modello S-I-R.

Denotiamo con a il tasso di contatto effettivo e assumiamo che sia una costante positiva. Esso è il prodotto di due quantità: il numero di contatti per unità di tempo e la probabilità di trasmissione durante un contatto tra un individuo infetto e un individuo non infetto. L'unità del tasso a è dunque l'inverso di un tempo, come impone l'uso della parola «tasso».

Denotiamo inoltre con la costante positiva b il tasso al quale gli individui lasciano il compartimento I ed entrano nel compartimento R. Ciò significa che ogni individuo nel compartimento I ha una probabilità $b dt$ di spostarsi nel compartimento R durante un intervallino di tempo dt qualsiasi. Questo implica che il tempo trascorso nel compartimento I è una variabile casuale distribuita secondo una distribuzione esponenziale con parametro b , la cui media è data da:

$$\int_0^{+\infty} e^{-bx} dx = \frac{1}{b}.$$

Questa ipotesi può sembrare irrealistica ma semplifica la presentazione. Il caso delle distribuzioni generali sarà discusso in diverse occasioni, a partire dal § 3.2.

Un'ulteriore ipotesi è che i contatti siano casuali, così che quando un individuo non infetto incontra un'altro individuo, la probabilità che quell'individuo sia infetto è uguale a I/N , cioè pari alla proporzione di persone infette nella popolazione. Ogni individuo nel compartimento S ha quindi una probabilità $a \times (I/N) \times dt$ di essere infettato durante un intervallino di tempo dt .

Tutti questi presupposti portano al famoso modello S-I-R di Kermack e McKendrick (1927) per un'epidemia [3, capitolo 18]:

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = aS \frac{I}{N} - bI, \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI. \quad (1.3)$$

Questa è in realtà una versione semplificata del modello originale, nel quale è invece inclusa una generica distribuzione per il tempo trascorso nel compartimento I.

Consideriamo ora le condizioni iniziali:

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0 \quad (1.4)$$

con $0 < I_0 < N$. Il numero I_0 è in generale molto più piccolo di N , circostanza che si denota con $I_0 \ll N$.

Un esempio è riportato in figura 1.2. Sono stati utilizzati il software Scilab e la sua funzione per la soluzione numerica di sistemi differenziali con $N = 65 \times 10^6$ (la popolazione della Francia), $I_0 = 1$, $a = 1/2$ al giorno e $b = 1/4$ al giorno. All'inizio dell'epidemia, una persona infettiva contagia quindi, in media, una persona ogni due giorni ($1/a$). La durata media dell'infezione, $1/b$, è di 4 giorni. La riproduttività \mathcal{R}_0 è, in questo caso molto semplice, il numero medio di casi secondari che una persona infetta all'inizio dell'epidemia, cioè il prodotto $a \times (1/b)$. Cioè

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b},$$

che dà $\mathcal{R}_0 = 2$.

Si noti che $\lambda = a - b$ è il tasso di crescita dell'epidemia nelle sue prime fasi, poiché in tal caso abbiamo $S(t) \approx N$ e

$$\frac{dI}{dt} \approx (a - b)I.$$

Le quantità $I(t)$ e $R(t)$ crescono quindi all'inizio come $e^{\lambda t}$. Il tasso λ può essere stimato da dati epidemiologici, per esempio riportando i dati in scala logaritmica e misurando la pendenza. Se la durata media dell'infezione $1/b$ è nota, o perché si tratta di una malattia nota in precedenza o, nel caso di una nuova malattia, grazie all'attenta osservazione di un certo numero di casi

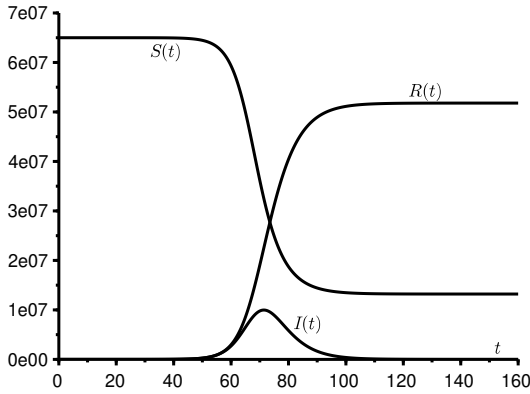


Figura 1.2: Una simulazione del modello S-I-R con il tempo t in giorni sull'asse delle ascisse.

per i quali è stato possibile identificare la data di infezione, allora è possibile ricavare il tasso di contatto effettivo $a = \lambda + b$ e la riproduttività $\mathcal{R}_0 = a/b = 1 + \lambda/b$.

Nota 1.1. Le proporzioni

$$x(t) = S(t)/N, \quad y(t) = I(t)/N, \quad z(t) = R(t)/N$$

sono soluzioni del sistema

$$\frac{dx}{dt} = -axy, \quad \frac{dy}{dt} = axy - by, \quad \frac{dz}{dt} = by,$$

con $x(0) = S(0)/N = 1 - I_0/N$, $y(0) = I_0/N$ e $z(0) = 0$. Questo mostra, per esempio, che alcune proprietà del modello, come l'istante di tempo in cui avviene il picco epidemico, dipendono solo dai parametri I_0 e N attraverso il rapporto I_0/N .

1.2 Dimensione finale dell'epidemia

Proposizione 1.2. *Il sistema (1.1)-(1.4) ammette un'unica soluzione definita per ogni $t > 0$. Inoltre, $S(t) > 0$, $I(t) > 0$ e $R(t) > 0$ per ogni $t > 0$.*

Dimostrazione. Il teorema di Cauchy-Lipschitz [59, teorema 16.5.5] assicura l'esistenza e l'unicità di una soluzione del sistema (1.1)-(1.4) su un intervallo massimale $[0; T[$. Dall'equazione (1.1) abbiamo, per ogni t tale che $0 < t < T$,

$$S(t) = S(0) \exp \left(-\frac{a}{N} \int_0^t I(u) du \right) > 0$$

perché $S(0) > 0$. Poiché l'equazione (1.2) si può scrivere

$$\frac{dI}{dt} = (aS/N - b)I,$$

abbiamo anche

$$I(t) = I(0) \exp \left(\frac{a}{N} \int_0^t S(u) du - bt \right) > 0$$

perché $I(0) > 0$. Infine

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du > 0$$

per $0 < t < T$. Inoltre

$$\frac{d}{dt}(S + I + R) = 0$$

quindi $S(t) + I(t) + R(t) = S(0) + I(0) + R(0) = N$. Abbiamo quindi $0 < S(t) < N$, $0 < I(t) < N$ e $0 < R(t) < N$ per ogni t tale che $0 < t < T$. Poiché le soluzioni rimangono limitate nell'intervallo massimale $[0; T[$, segue che $T = +\infty$ [16, corollario 3.34]. Il sistema (1.1)-(1.4) ammette quindi un'unica soluzione definita per ogni $t > 0$. \square

Nel seguito denotiamo con $\log(\cdot)$ il logaritmo neperiano.

Proposizione 1.3. *La funzione $S(t)$ è strettamente decrescente e converge a un limite S_∞ . La funzione $R(t)$ è strettamente crescente e converge a un limite R_∞ . La funzione $I(t)$ tende a 0 quando $t \rightarrow +\infty$. Si ha: $S_\infty + R_\infty = N$. Assumiamo poi $x_0 = S(0)/N$. La dimensione finale dell'epidemia è tale che $x_\infty = S_\infty/N$ è l'unica soluzione nell'intervallo $]0; 1[$ dell'equazione*

$$\phi(x) \stackrel{\text{def}}{=} 1 - x + \frac{b}{a} \log \frac{x}{x_0} = 0. \quad (1.5)$$

Se $a > b$, allora questa soluzione è nel sottointervallo $]0; b/a[$.

Dimostrazione. Dalla proposizione 1.2, abbiamo $S(t) > 0$ e $I(t) > 0$. Pertanto

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} < 0.$$

La funzione $S(t)$ è quindi strettamente decrescente, minorata da 0 e converge a un limite S_∞ quando $t \rightarrow +\infty$. Allo stesso modo,

$$\frac{dR}{dt} = bI > 0.$$

La funzione $R(t)$ è quindi strettamente crescente, maggiorata da N e converge a un limite R_∞ quando $t \rightarrow +\infty$. Dalle equazioni (1.1) e (1.3) deduciamo che

$$\frac{dR}{dt} = bI = -\frac{bN}{aS} \frac{dS}{dt}.$$

Pertanto

$$R(t) = -\frac{bN}{a} \log \frac{S(t)}{S(0)}. \quad (1.6)$$

Al limite, si ha $S_\infty > 0$ e

$$R_\infty = -\frac{bN}{a} \log \frac{S_\infty}{S(0)}.$$

Dal momento che $I(t) = N - S(t) - R(t)$, anche la funzione $I(t)$ converge a un limite I_∞ quando $t \rightarrow +\infty$. Ma se fosse $I_\infty > 0$, si avrebbe

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} +\infty,$$

il che è impossibile essendo $R(t) < N$. Quindi $I_\infty = 0$ e $S_\infty + R_\infty = N$. Così

$$S_\infty = N - R_\infty = N + \frac{bN}{a} \log \frac{S_\infty}{S(0)}.$$

Questa equazione determina S_∞ e quindi anche la dimensione finale dell'epidemia R_∞ . Dividendo per N, otteniamo dalla definizione (1.5) della funzione $\phi(x)$: $\phi(x_\infty) = 0$ e $0 < x_\infty < 1$. Ora

$$\phi'(x) = -1 + \frac{b}{ax}.$$

Distinguiamo due casi. In primo luogo, supponiamo $a \leq b$. Allora $\phi'(x) > 0$ nell'intervallo $]0; 1[$, cioè la funzione $\phi(x)$ è strettamente crescente in questo intervallo. Inoltre, $\phi(x) \rightarrow -\infty$ se $x \rightarrow 0^+$ e

$$\phi(1) = \frac{b}{a} \log \frac{1}{x_0} > 0$$

essendo $0 < x_0 < 1$. Quindi esiste un'unica $x^* \in]0; 1[$ tale che $\phi(x^*) = 0$. Quindi, $x_\infty = x^*$.

Supponiamo ora $a > b$. Allora $\phi'(x) > 0$ se $0 < x < b/a$, e $\phi'(x) < 0$ se $b/a < x < 1$. Cioè la funzione ϕ è strettamente crescente nell'intervallo $]0; b/a[$ e strettamente decrescente nell'intervallo $]b/a; 1[$. Abbiamo

$$\phi(b/a) = 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b/a}{x_0} > 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b}{a}.$$

Poniamo $\chi(x) = 1 - x + x \log x$. Si ha $\chi'(x) = \log x < 0$ se $x \in]0; 1[$ e $\chi(1) = 0$. Quindi $\chi(x) > 0$ se $x \in]0; 1[$ e $\phi(b/a) > \chi(b/a) > 0$. Segue che $\phi(x) \rightarrow -\infty$ se $x \rightarrow 0^+$ e $\phi(1) > 0$. Quindi esiste un'unica $x^* \in]0; 1[$ tale che $\phi(x^*) = 0$. Inoltre $x^* \in]0; b/a[$ e $x_\infty = x^*$. \square

Nota 1.4. L'equazione (1.5) può anche essere scritta come

$$x = x_0 \exp\left(-\frac{a}{b}(1-x)\right),$$

oppure, con $z = 1 - x$,

$$1 - z = x_0 \exp\left(-\frac{a}{b}z\right).$$

Se $a > b$, allora $z_\infty = R_\infty/N = 1 - x_\infty > 1 - b/a$.

Nota 1.5. La soluzione x_∞ dipende dai parametri a e b solo attraverso il rapporto adimensionale $\mathcal{R}_0 = a/b$. Derivando l'equazione (1.5), troviamo

$$-\frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} - \frac{1}{(\mathcal{R}_0)^2} \log \frac{x_\infty}{x_0} + \frac{1}{\mathcal{R}_0 x_\infty} \frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} = 0.$$

Così

$$\frac{dx_\infty}{d\mathcal{R}_0} = \frac{\log \frac{x_\infty}{x_0}}{\mathcal{R}_0(1/x_\infty - \mathcal{R}_0)} < 0.$$

Dal momento che $z_\infty = R_\infty/N = 1 - x_\infty$, vediamo che la frazione finale di individui che ha subito l'infezione è una funzione strettamente crescente di \mathcal{R}_0 . Maggiore è la riproduttività \mathcal{R}_0 , maggiore è la dimensione finale dell'epidemia R_∞ .

Proposizione 1.6. *Se $a < b$, allora*

$$R_\infty \leq \frac{I_0}{1 - a/b}$$

e $R_\infty/N \rightarrow 0$ quando $I_0/N \rightarrow 0$.

Dimostrazione. Poiché $S(t)/N < 1$, abbiamo dall'equazione (1.2)

$$\frac{dI}{dt} \leq (a - b)I < 0.$$

Quindi $I(t) \leq I(0)e^{(a-b)t}$ e

$$R_\infty = b \int_0^{+\infty} I(u) du \leq \frac{bI(0)}{b-a}. \quad \square$$

Nota 1.7. Assumiamo $I_0 \ll N$. Se $a < b$, allora $z_\infty = R_\infty/N \approx 0$ dalla proposizione precedente. Se $a > b$, allora dalla nota 1.4, ponendo $x_0 \approx 1$, si ottiene

$$1 - z_\infty \approx \exp\left(-\frac{a}{b}z_\infty\right)$$

e $z_\infty \neq 0$. La figura 1.3 illustra queste formule e mostra come z_∞ varia in funzione di $\mathcal{R}_0 = a/b$. Se $\mathcal{R}_0 < 1$, l'epidemia, in senso stretto, non avviene. Se $\mathcal{R}_0 > 1$ e $\mathcal{R}_0 \approx 1$, allora sviluppando l'esponenziale e arrestando lo sviluppo al secondo ordine, si ha:

$$1 - z_\infty \approx 1 - \mathcal{R}_0 z_\infty + \frac{(\mathcal{R}_0 z_\infty)^2}{2},$$

da cui

$$z_\infty \approx 2(\mathcal{R}_0 - 1). \quad (1.7)$$

Per esempio, una riproduttività $\mathcal{R}_0 = 1,05$ porta a una dimensione finale dell'epidemia R_∞/N vicina al 10% (più precisamente 9,4%).

1.3 Picco epidemico

Abbiamo visto nella dimostrazione della proposizione 1.6 che la funzione $I(t)$ è decrescente se $a < b$. In questo caso, non c'è un picco epidemico e la dimensione finale dell'epidemia è molto piccola rispetto alla popolazione totale N se la condizione iniziale $I(0)$ è essa stessa molto piccola rispetto a N , il che è generalmente quanto accade in pratica.

In questo paragrafo, ci limitiamo quindi al caso in cui $a > b$ o più precisamente al caso in cui $a(1 - I_0/N) > b$, che è quasi lo stesso se $I_0/N \ll 1$. Notiamo per inciso che

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b} > \frac{1}{1 - I_0/N} > 1.$$

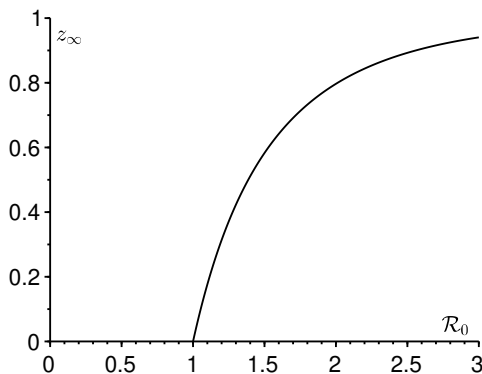


Figura 1.3: La frazione finale della popolazione colpita dall'epidemia, $z_\infty = R_\infty/N$, in funzione della riproduttività $\mathcal{R}_0 = a/b$ quando $I_0 \ll N$.

Allora abbiamo

$$\frac{dI}{dt}(0) = [a(1 - I_0/N) - b]I_0 > 0.$$

La funzione $S(t)$ è strettamente decrescente e decresce da $S(0) = N - I_0 = N(1 - I_0/N) > Nb/a$ a S_∞ nell'intervallo $]0; +\infty[$. E si ha $S_\infty < Nb/a$ secondo la proposizione 1.3. Pertanto, esiste un unico $\tau > 0$ tale che

$$S(\tau) = Nb/a.$$

Poiché

$$\frac{dI}{dt} = (aS/N - b)I. \quad (1.8)$$

e $I(t) > 0$ per ogni $t > 0$, segue che $dI/dt > 0$ e dunque la funzione $I(t)$ è strettamente crescente nell'intervallo $]0; \tau[$. Allora $dI/dt < 0$ e la funzione $I(t)$ è strettamente decrescente nell'intervallo $]\tau; +\infty[$. Chiamiamo $I(\tau)$ il *picco epidemico*:

$$I(\tau) = \max_{t>0} I(t).$$

Il valore del picco è facilmente determinabile. Infatti, con la relazione (1.6), abbiamo

$$S(\tau) = \frac{Nb}{a}, \quad R(\tau) = -\frac{Nb}{a} \log \frac{S(\tau)}{S(0)}, \quad N = S(\tau) + I(\tau) + R(\tau).$$

Otteniamo

$$\frac{I(\tau)}{N} = 1 - \frac{S(\tau)}{N} - \frac{R(\tau)}{N} = 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \left(\frac{N}{N - I_0} \frac{b}{a} \right).$$

Se $I_0/N \ll 1$, allora

$$\frac{I(\tau)}{N} \approx 1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{b}{a} = 1 - \frac{1 + \log \mathcal{R}_0}{\mathcal{R}_0}.$$

Se inoltre $\mathcal{R}_0 \approx 1$, allora uno sviluppo limitato all'ordine 2 del logaritmo dà

$$\frac{I(\tau)}{N} \approx 1 - \frac{1 + (\mathcal{R}_0 - 1) - (\mathcal{R}_0 - 1)^2/2}{\mathcal{R}_0} \approx \frac{(\mathcal{R}_0 - 1)^2}{2}.$$

1.3.1 Occorrenza del picco epidemico

Il momento in cui occorre il picco epidemico è più difficile da ottenere. Dalla relazione (1.6)

$$\frac{dS}{dt} = -a \frac{S}{N} (N - S - R) = -a \frac{S}{N} \left(N - S + \frac{Nb}{a} \log[S(t)/S(0)] \right).$$

Poiché $S(t)$ è strettamente monotona, abbiamo

$$\tau = \int_0^\tau dt = \int_{S(0)}^{Nb/a} \frac{dS}{-a \frac{S}{N} \left(N - S + \frac{Nb}{a} \log[S/S(0)] \right)}.$$

Sia $s = S/N$. Allora

$$\tau = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{ds}{s \left(1 - s + \frac{b}{a} \log[s/(1 - I_0/N)] \right)}. \quad (1.9)$$

Studieremo il comportamento asintotico di questo integrale quando $N \rightarrow +\infty$ mentre tutti gli altri parametri sono fissati, incluso I_0 .

Proposizione 1.8. *Il momento τ di occorrenza del picco epidemico si ottiene, quando $N \rightarrow +\infty$, dalla formula*

$$\tau = \frac{1}{a-b} \left\{ \log \frac{N}{I_0} + \log \left[\left(1 - \frac{b}{a} \right) \log \frac{a}{b} \right] + \int_0^{\log \frac{a}{b}} \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - \frac{b}{a}u)} du \right\} + o(1)$$

che può essere riscritta come

$$\tau = \frac{1}{a-b} \left\{ \log \frac{N}{I_0} + f(\mathcal{R}_0) \right\} + o(1) \quad (1.10)$$

dove $\mathcal{R}_0 = a/b > 1$.

Dimostrazione. Poniamo

$$\varepsilon = -\frac{b}{a} \log(1 - I_0/N).$$

Abbiamo $\varepsilon > 0$. Allora $\tau = \tau_1 + \tau_2$ con

$$\tau_1 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \left(\frac{1}{1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s} - \frac{1}{\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s} \right) \frac{ds}{s},$$

$$\tau_2 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{ds}{s [\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s]}.$$

Riducendo allo stesso denominatore,

$$\tau_1 = \frac{1}{a} \int_{\frac{b}{a}}^{1 - \frac{I_0}{N}} \frac{-1 + s - \log s}{[\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s] (1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s)} \frac{ds}{s}.$$

Abbiamo

$$\varepsilon \sim \frac{b I_0}{a N} \rightarrow 0$$

quando $N \rightarrow +\infty$. Osserviamo che l'integrale che interviene quando si passa formalmente al limite $N \rightarrow +\infty$, cioè

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \frac{-1 + s - \log s}{-(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s)} \frac{ds}{s},$$

è a priori un integrale generalizzato in $s = 1$. Ma la funzione integranda si estende per continuità perché

$$\log s = s - 1 - \frac{(s-1)^2}{2} + o((s-1)^2)$$

nelle vicinanze di $s = 1$, in modo che

$$\frac{-1 + s - \log s}{-(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s) s} \xrightarrow{s \rightarrow 1} \frac{1}{2(1 - b/a)}.$$

In particolare, questo integrale è convergente. Per $b/a < s < 1$, sia

$$\psi(s) = \frac{-1 + s - \log s}{-(a-b)(\log s) (1 - s + \frac{b}{a} \log s) s},$$

$$\psi_N(s) = \frac{1}{a} \frac{-1 + s - \log s}{[\varepsilon - (1 - \frac{b}{a}) \log s] (1 + \varepsilon - s + \frac{b}{a} \log s) s}.$$

Abbiamo: $0 < \psi_N(s) < \psi(s)$ e $\psi_N(s) \rightarrow \psi(s)$ quando $N \rightarrow +\infty$. Poiché

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds$$

è un integrale convergente, il teorema di convergenza dominata [59, teorema 10.1.34] mostra che

$$\int_{\frac{b}{a}}^1 \psi_N(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds.$$

Inoltre,

$$0 \leq \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi_N(s) ds \leq \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} 0.$$

Così

$$\tau_1 = \int_{\frac{b}{a}}^{1-\frac{I_0}{N}} \psi_N(s) ds = \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi_N(s) ds - \int_{1-\frac{I_0}{N}}^1 \psi_N(s) ds \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \int_{\frac{b}{a}}^1 \psi(s) ds$$

e

$$\tau_1 = \frac{1}{a-b} \int_{\frac{b}{a}}^1 \frac{-1+s-\log s}{-(\log s)(1-s+\frac{b}{a}\log s)} \frac{ds}{s} + o(1), \quad N \rightarrow +\infty.$$

Con il cambio di variabile $s = e^{-u}$, otteniamo

$$\tau_1 = \frac{1}{a-b} \int_0^{\log \frac{a}{b}} \frac{-1+e^{-u}+u}{u(1-e^{-u}-\frac{b}{a}u)} du + o(1).$$

Inoltre, l'integrale τ_2 può essere calcolato esplicitamente:

$$\begin{aligned} \tau_2 &= \frac{1}{a} \left[\frac{\log \left\{ \varepsilon - \left(1 - \frac{b}{a}\right) \log s \right\}}{-\left(1 - \frac{b}{a}\right)} \right]_{\frac{b}{a}}^{1-\frac{I_0}{N}} \\ &= \frac{1}{a-b} \left[\log \left\{ \varepsilon - \left(1 - \frac{b}{a}\right) \log \frac{b}{a} \right\} - \log \left\{ -\log \left(1 - \frac{I_0}{N}\right) \right\} \right] \\ &= \frac{\log \frac{N}{I_0} + \log \left[\left(1 - \frac{b}{a}\right) \log \frac{a}{b} \right]}{a-b} + o(1). \end{aligned}$$

Sommando i due risultati, otteniamo la formula della proposizione. \square

La figura 1.4 mostra come questa formula approssimi bene il momento τ di occorrenza del picco epidemico previsto dal modello. Il software gratuito Scilab è stato utilizzato per il calcolo numerico degli integrali. Il parametro b è stato scelto in modo che il periodo infettivo duri in media $1/b = 4$ giorni.

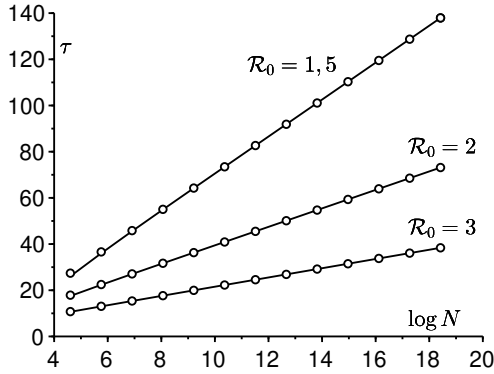


Figura 1.4: Il momento τ di occorrenza del picco epidemico del modello S-I-R, in giorni dall'inizio dell'epidemia, in funzione di $\log N$ secondo la formula esatta (1.9) [linee solide] e secondo la formula approssimata (1.10) [piccoli cerchi]. Valori dei parametri: $I_0 = 1$, $b = 1/4$ al giorno, $\mathcal{R}_0 = a/b \in \{1,5; 2; 3\}$.

Nota 1.9. La formula (1.10) rimane invariata se partiamo dalla condizione iniziale $S(0) = N - i - r$, $I(0) = i$ e $R(0) = r$, con $i > 0$, $r \geq 0$, $i + r < N$ e $a(1 - \frac{i+r}{N}) > b$. Infatti, lasciamo che $\widehat{N} = N - r = N(1 - r/N)$, $\widehat{R}(t) = R(t) - r$ e $\widehat{a} = a\widehat{N}/N = a(1 - r/N)$. Allora

$$\frac{dS}{dt} = -\widehat{a}S \frac{I}{\widehat{N}}, \quad \frac{dI}{dt} = \widehat{a}S \frac{I}{\widehat{N}} - bI, \quad \frac{d\widehat{R}}{dt} = bI,$$

con $S(0) = \widehat{N} - i$, $I(0) = i$ e $\widehat{R}(0) = 0$ e ci siamo ricondotti al caso trattato sopra. Pertanto

$$\tau = \frac{1}{\widehat{a} - b} \left\{ \log \frac{\widehat{N}}{i} + f(\widehat{a}/b) \right\} + o(1), \quad \widehat{N} \rightarrow +\infty.$$

Ma poiché $\widehat{N} \rightarrow +\infty$ è equivalente a $N \rightarrow +\infty$, come $\log \widehat{N} = \log N + O(1/N)$ e come $\widehat{a} = a + O(1/N)$, si ricade in

$$\tau = \frac{1}{a - b} \left\{ \log \frac{N}{i} + f(a/b) \right\} + o(1), \quad N \rightarrow +\infty.$$

1.3.2 Studio della funzione $f(\mathcal{R}_0)$

La figura 1.5 mostra come varia la funzione $f(\mathcal{R}_0)$ della proposizione 1.8 in funzione di \mathcal{R}_0 :

- la funzione $f(\mathcal{R}_0)$ sembra essere crescente; questo non è ovvio, anche quando si calcola la derivata;
- abbiamo: $f(\mathcal{R}_0) = 0$ per $\mathcal{R}_0 \approx 2,1$.
- per valori di \mathcal{R}_0 non troppo vicini a 1, diciamo tra 1,5 e 10, il che è un intervallo ragionevole per molte malattie infettive, il termine $f(\mathcal{R}_0)$ sembra abbastanza piccolo rispetto al primo termine $\log(N/I_0)$ della formula (1.10). Con $I_0 = 1$ e, ad esempio, una popolazione $N = 10^5$, abbiamo $\log(N/I_0) \approx 11,5$ mentre $|f(\mathcal{R}_0)|$ rimane inferiore a 2.

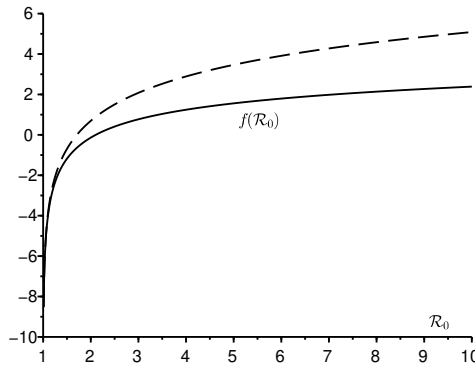


Figura 1.5: $f(\mathcal{R}_0)$ in funzione di \mathcal{R}_0 [linea continua] e l'approssimazione (1.11) in prossimità di $\mathcal{R}_0 = 1$ [linea tratteggiata].

Proposizione 1.10.

$$f(\mathcal{R}_0) = \log \left[2(\mathcal{R}_0 - 1)^2 \right] + o(1), \quad \mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+. \quad (1.11)$$

Dimostrazione. Quando $\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+$, $\log \mathcal{R}_0 = (\mathcal{R}_0 - 1)(1 + o(1))$ e

$$\log \left[\left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) \log \mathcal{R}_0 \right] = \log \left[(\mathcal{R}_0 - 1)^2 \right] + o(1) = 2 \log(\mathcal{R}_0 - 1) + o(1).$$

Nei pressi di $u = 0^+$,

$$\begin{aligned} \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)} &= \frac{u^2/2 + o(u^2)}{u(u - u^2/2 + o(u^2) - u/\mathcal{R}_0)} \\ &= \frac{1 + o(1)}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u + o(u)}. \end{aligned}$$

Si ha

$$\begin{aligned} \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \frac{du}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u} &= \left[-\log \{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u\} \right]_0^{\log \mathcal{R}_0} \\ &= -\log \frac{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - \log \mathcal{R}_0}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0)} \\ &= -\log \left[1 - \frac{\log \mathcal{R}_0}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0)} \right] \\ &\xrightarrow{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+} -\log(1/2) = \log 2 \end{aligned}$$

Sia

$$\zeta(u) = \frac{-1 + e^{-u} + u}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)} - \frac{1}{2(1 - 1/\mathcal{R}_0) - u}.$$

Resta da dimostrare che

$$\int_0^{\log \mathcal{R}_0} \zeta(u) du \xrightarrow{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+} 0.$$

Riducendo allo stesso denominatore, notiamo che

$$\zeta(u) = (1 - 1/\mathcal{R}_0) \frac{e^{-u} - 1 + u - u^2/2}{u(1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0)(1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2)}.$$

Secondo la formula di Taylor-Lagrange, per ogni $u > 0$, esiste $\theta \in]0; 1[$ tale che

$$e^{-u} = 1 - u + \frac{u^2}{2} - \frac{u^3}{6} e^{-\theta u}.$$

Quindi per ogni $u > 0$,

$$\begin{aligned} \left| e^{-u} - 1 + u - \frac{u^2}{2} \right| &\leq \frac{u^3}{6}, \\ 1 - e^{-u} - u/\mathcal{R}_0 &= u - \frac{u^2}{2} + \frac{u^3}{6} e^{-\theta u} - u/\mathcal{R}_0 \\ &> u - \frac{u^2}{2} - u/\mathcal{R}_0 = u(1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2). \end{aligned}$$

Notiamo che per $0 < u < \log \mathcal{R}_0$

$$1 - 1/\mathcal{R}_0 - u/2 > 1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2 \underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\sim} (\mathcal{R}_0 - 1)/2 > 0.$$

Per \mathcal{R}_0 vicino a 1, abbiamo $1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2 > 0$. Così,

$$\begin{aligned} \left| \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \zeta(u) du \right| &\leq \frac{1 - 1/\mathcal{R}_0}{[1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2]^2} \int_0^{\log \mathcal{R}_0} \frac{u}{6} du \\ &= \frac{1 - 1/\mathcal{R}_0}{[1 - 1/\mathcal{R}_0 - (\log \mathcal{R}_0)/2]^2} \frac{(\log \mathcal{R}_0)^2}{12} \\ &\underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\sim} \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{3} \underset{\mathcal{R}_0 \rightarrow 1^+}{\rightarrow} 0. \end{aligned} \quad \square$$

1.3.3 Nota

La quantità τ non è una funzione monotonicamente decrescente del tasso di contatto effettivo a , come si potrebbe pensare a priori. La figura 1.6 illustra questo con alcuni esempi numerici.

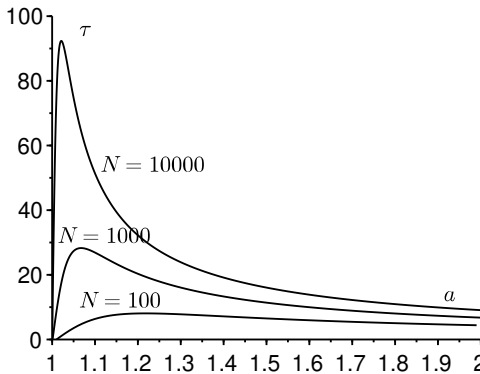


Figura 1.6: Il momento τ di occorrenza del picco epidemico secondo la formula esatta (1.9) in funzione del tasso di contatto effettivo a per $a > b/(1 - \frac{1}{N})$ se $I_0 = 1$ e $N \in \{100; 1000; 10000\}$. L'unità di tempo è stata scelta in modo che $b = 1$.

Per capire questa figura senza essere veramente rigorosi, supponiamo che N sia grande e \mathcal{R}_0 vicino a 1 ma con $N(\mathcal{R}_0 - 1)^2$ non troppo piccolo.

Combinando le formule approssimate (1.10) e (1.11), troviamo

$$\tau \approx \frac{\log \left[\frac{N}{I_0} 2(a/b - 1)^2 \right]}{a - b}.$$

Così

$$\frac{\partial \tau}{\partial a} \approx \frac{2 - \log \left[\frac{N}{I_0} 2(a/b - 1)^2 \right]}{(a - b)^2}.$$

Si noti che $\frac{\partial \tau}{\partial a} \approx 0$ se

$$\frac{a}{b} \approx 1 + e \sqrt{\frac{I_0}{2N}},$$

dove e è la base dei logaritmi neperiani. Con questo valore di a , diciamo a^* , il corrispondente valore del massimo di τ è

$$\tau_{\max} \approx \frac{2}{a^* - b} = \frac{2}{be} \sqrt{\frac{2N}{I_0}}.$$

La quantità τ non è quindi sempre una funzione decrescente del tasso di contatto, ma ciò si osserva solo per valori di \mathcal{R}_0 che sono vicini a 1.

1.4 Approssimazione quando la riproduttività è vicina a 1

Consideriamo di nuovo il caso in cui $\mathcal{R}_0 = a/b \approx 1$ con $\mathcal{R}_0 > 1$. Supponiamo che la condizione iniziale I_0/N sia piccola. Secondo l'approssimazione (1.7), anche la dimensione finale dell'epidemia R_∞/N è piccola. Poiché la funzione $R(t)$ è crescente, ciò significa che la funzione $R(t)/N$ rimane piccola per ogni $t \geq 0$. L'equazione (1.6) mostra che $S(t) = S(0)e^{-aR(t)/(Nb)}$. Pertanto

$$\frac{dR}{dt} = bI = b(N - S - R) = b \left[N - S(0)e^{-aR/(Nb)} - R \right].$$

Uno sviluppo troncato all'ordine 2 dell'esponenziale $e^{-x} = 1 - x + x^2/2 + o(x^2)$ porta a

$$\frac{dR}{dt} \approx b \left[N - S(0) \left(1 - \frac{aR}{Nb} + \frac{a^2 R^2}{2N^2 b^2} \right) - R \right].$$

Poiché $S(0) = N - I_0$, segue

$$\frac{dR}{dt} \approx bI_0 + \left(\frac{aS(0)}{N} - b \right) R - \frac{S(0)a^2}{2bN^2} R^2. \quad (1.12)$$

Prima di enunciare il prossimo lemma, ricordiamo che $\cosh(\cdot)$ e $\tanh(\cdot)$ indicano il coseno iperbolico e la tangente iperbolica.

Lemma 1.11. *Siano $\alpha < 0$, $\beta > 0$ e $\gamma > 0$, e*

$$\Delta = \beta^2 - 4\alpha\gamma, \quad \tau = \frac{2}{\sqrt{\Delta}} \operatorname{artanh}\left(\frac{\beta}{\sqrt{\Delta}}\right).$$

La soluzione dell'equazione di Riccati

$$\frac{dR}{dt} = \alpha R^2 + \beta R + \gamma$$

con la condizione iniziale $R(0) = 0$ è

$$R(t) = \frac{-\beta - \sqrt{\Delta} \tanh\left(\frac{\sqrt{\Delta}(t - \tau)}{2}\right)}{2\alpha},$$

in modo che

$$\frac{dR}{dt} = \frac{-\Delta/(4\alpha)}{\cosh^2\left(\frac{\sqrt{\Delta}(t - \tau)}{2}\right)}.$$

Dimostrazione. Le ipotesi implicano $\Delta > 0$. Poniamo che

$$R_{\pm} = \frac{-\beta \pm \sqrt{\Delta}}{2\alpha}, \quad R(t) = R_- + r(t).$$

Allora

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \frac{dR}{dt} = \alpha(R_- + r)^2 + \beta(R_- + r) + \gamma \\ &= \alpha R_-^2 + \beta R_- + \gamma + (\beta + 2\alpha R_-)r + \alpha r^2 \\ &= (\beta + 2\alpha R_-)r + \alpha r^2 = -\sqrt{\Delta}r + \alpha r^2. \end{aligned}$$

Poniamo $\delta = \sqrt{\Delta}$ e $\rho = 1/r$. Allora

$$\frac{d\rho}{dt} = -\frac{1}{r^2} \frac{dr}{dt} = \frac{\delta}{r} - \alpha = \delta\rho - \alpha.$$

Questo porta a

$$\rho(t) = \rho(0)e^{\delta t} + \frac{\alpha}{\delta} \left(1 - e^{\delta t}\right).$$

Ritornando alle variabili $r(t)$ e $R(t)$ e tenendo conto che $R(0) = 0$, otteniamo

$$R(t) = R_- + \frac{1}{-\frac{e^{\delta t}}{R_-} + \frac{\alpha}{\delta} (1 - e^{\delta t})}.$$

Sostituendo la R_- con la sua espressione, otteniamo

$$R(t) = \frac{-\beta - \delta}{2\alpha} + \frac{\delta/\alpha}{1 + \frac{\delta - \beta}{\delta + \beta} e^{\delta t}}.$$

Ora, utilizzando una formula di trigonometria iperbolica [59, § 8.5.3], si ha

$$\tau = \frac{2}{\delta} \operatorname{artanh} \left(\frac{\beta}{\delta} \right) = \frac{1}{\delta} \log \left(\frac{1 + \beta/\delta}{1 - \beta/\delta} \right) = \frac{1}{\delta} \log \left(\frac{\delta + \beta}{\delta - \beta} \right).$$

Così

$$\begin{aligned} R(t) &= \frac{-\beta - \delta}{2\alpha} + \frac{\delta/\alpha}{1 + e^{\delta(t-\tau)}} = -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \left(1 - \frac{2}{1 + e^{\delta(t-\tau)}} \right) \\ &= -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \frac{e^{\delta(t-\tau)} - 1}{e^{\delta(t-\tau)} + 1} = -\frac{\beta}{2\alpha} - \frac{\delta}{2\alpha} \tanh[\delta(t-\tau)/2]. \end{aligned}$$

La derivata di $R(t)$ si deduce immediatamente. □

Torniamo ora all'equazione approssimata (1.12). Abbiamo

$$\alpha = -\frac{S(0)a^2}{2bN^2} < 0, \quad \beta = \frac{aS(0)}{N} - b > 0, \quad \gamma = bI_0 > 0.$$

Così

$$I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{N}{2} \frac{[N/S(0)](\Delta/a^2)}{\cosh^2\left(\sqrt{\Delta}(t-\tau)/2\right)},$$

con

$$\Delta = \left(\frac{aS(0)}{N} - b \right)^2 + 2a^2 \frac{S(0)I(0)}{N^2}, \quad \tau = \frac{2}{\sqrt{\Delta}} \operatorname{artanh} \left(\frac{\frac{aS(0)}{N} - b}{\sqrt{\Delta}} \right).$$

Notiamo che questa approssimazione di $I(t)$ è una curva a campana simmetrica con un massimo in $t = \tau$, il che giustifica a posteriori l'uso di τ nel lemma 1.11. Kermack e McKendrick hanno ottenuto questa approssimazione nel 1927 [3, capitolo 18].

Assumiamo più precisamente $\mathcal{R}_0 = a/b \approx 1$, $\mathcal{R}_0 > 1$ e $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$. Poiché abbiamo anche $I_0/N \ll \mathcal{R}_0 - 1$, otteniamo

$$\begin{aligned}\alpha &= -\frac{a^2}{2bN}(1 - I_0/N) \approx -\frac{a}{2N}, \\ \beta &= (a - b) \left(1 - \frac{I_0/N}{1 - b/a}\right) \approx a - b, \\ \Delta &= [a(1 - I_0/N) - b]^2 + 2a^2(I_0/N)(1 - I_0/N) \\ &\approx (a - b)^2 + 2ab(I_0/N) \approx (a - b)^2.\end{aligned}$$

Così

$$I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{N}{2} \frac{(a/b - 1)^2}{\cosh^2[(a - b)(t - \tau)/2]}. \quad (1.13)$$

Otteniamo, come nel § 1.3, che $I(\tau)/N \approx (\mathcal{R}_0 - 1)^2/2$. Inoltre,

$$\tanh(\sqrt{\Delta} \tau/2) = \frac{\beta}{\sqrt{\Delta}} \approx \frac{1 - \frac{I_0/N}{1 - b/a}}{1 + ab \frac{I_0/N}{(a - b)^2}} \approx 1 - ab \frac{I_0/N}{(a - b)^2} \approx 1 - \frac{I_0/N}{(a/b - 1)^2}.$$

Deduciamo che la tangente iperbolica è vicina a 1, così che

$$\tanh(\sqrt{\Delta} \tau/2) \approx 1 - 2e^{-\sqrt{\Delta} \tau}.$$

Così

$$\tau \approx \frac{1}{a - b} \log \left(\frac{2N}{I_0} (a/b - 1)^2 \right).$$

Questa è la stessa espressione del § 1.3.3, come dovrebbe essere.

Capitolo 2

Modello S-E-I-R

Questo capitolo è dedicato allo studio di una epidemia la cui diffusione è descritta da un sistema di equazioni differenziali ordinarie di tipo S-E-I-R. Nell'ipotesi che la popolazione N sia sufficientemente grande, viene proposta la congettura che il picco epidemico abbia luogo al momento τ dato da $\tau \sim (\log N)/\lambda_+$, dove λ_+ è il più grande autovalore del sistema linearizzato.

2.1 Equazioni

Il modello S-E-I-R include l'ipotesi che esista una fase latente prima che gli individui infetti diventino contagiosi. Denotiamo con E il numero di individui nella fase latente (E sta per «esposti»). Tenuto conto di quanto fatto nel capitolo 1, ciò si traduce nel seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (2.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = aS \frac{I}{N} - cE, \quad (2.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad (2.3)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI, \quad (2.4)$$

dove i parametri a e b sono gli stessi del modello S-I-R trattato nel capitolo 1 e il parametro c è il tasso al quale gli individui infetti latenti diventano infettivi ($c > 0$). Le condizioni iniziali sono

$$S(0) = N - n_E - n_I, \quad E(0) = n_E, \quad I(0) = n_I, \quad R(0) = 0, \quad (2.5)$$

con $n_E \geq 0$, $n_I \geq 0$ e $0 < n_E + n_I < N$.

Anche se in questo modello è considerata la fase di latenza, accade che, al pari del caso del modello S-I-R, all'inizio di un'epidemia un individuo appena infettato infetterà in media un numero \mathcal{R}_0 di casi secondari prima di entrare nel comparto R, dato da

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b}.$$

Il numero iniziale di persone infette $n_E + n_I$ è solitamente molto piccolo rispetto alla popolazione totale N . All'inizio di un'epidemia, abbiamo quindi $S(t) \approx N$, per cui

$$\frac{dE}{dt} \approx aI - cE, \quad \frac{dI}{dt} \approx cE - bI.$$

Le funzioni $E(t)$ e $I(t)$ crescono o diminuiscono come $e^{\lambda_+ t}$, dove λ_+ è il più grande autovalore della matrice

$$M = \begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}.$$

Proposizione 2.1. *Il sistema (2.1)-(2.4) ammette un'unica soluzione definita per ogni $t > 0$. Inoltre, $S(t) > 0$, $E(t) > 0$, $I(t) > 0$ e $R(t) > 0$ per ogni $t > 0$.*

Dimostrazione. Come per il modello S-I-R, il teorema di Cauchy-Lipschitz assicura l'esistenza e l'unicità di una soluzione del sistema (2.1)-(2.4) con condizioni iniziali (2.5) su un intervallo massimale $[0; T[$. Abbiamo anche

$$S(t) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{N} \int_0^t I(u) du\right) > 0$$

per ogni $0 < t < T$. Introduciamo ora

$$X(t) = \begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix}, \quad F(t) = \begin{pmatrix} -c & aS(t)/N \\ c & -b \end{pmatrix}.$$

Abbiamo

$$\frac{dX}{dt} = F(t)X(t).$$

Nel seguito, le disuguaglianze \leq e \geq tra vettori o matrici indicheranno che esiste una analoga disuguaglianza per tutte le rispettive componenti. Abbiamo $X(0) \geq 0$ e, dal momento che $n_E + n_I > 0$, $X(0) \neq 0$. Poiché i termini non diagonali della matrice $F(t)$ sono positivi, si può applicare la proposizione 2.8 riportata in appendice e si ha: per ogni $t \in]0; T[$, $E(t) > 0$ e $I(t) > 0$. Inoltre, poiché

$$R(t) = b \int_0^t I(u) du,$$

abbiamo anche $R(t) > 0$ per ogni $t \in]0; T[$. Dal momento che

$$\frac{d}{dt}(S + E + I + R) = 0,$$

abbiamo

$$S(t) + E(t) + I(t) + R(t) = S(0) + E(0) + I(0) + R(0) = N \quad (2.6)$$

e

$$0 < S(t) < N, \quad 0 < E(t) < N, \quad 0 < I(t) < N, \quad 0 < R(t) < N$$

per ogni $0 < t < T$. Analogamente alla dimostrazione della proposizione 1.2, segue che $T = +\infty$, cioè il sistema ammette un'unica soluzione, definita per ogni $t > 0$. \square

Proposizione 2.2. *La funzione $S(t)$ è strettamente decrescente e converge a un limite S_∞ che è lo stesso della proposizione 1.3. La funzione $R(t)$ è strettamente crescente e converge a un limite R_∞ , con $S_\infty + R_\infty = N$. Inoltre, $E(t) \rightarrow 0$ e $I(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow +\infty$.*

Dimostrazione. Come per il modello S-I-R, abbiamo

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} < 0.$$

La funzione $S(t)$ è quindi strettamente decrescente, minorata da 0 e converge a un limite S_∞ quando $t \rightarrow +\infty$. Allo stesso modo,

$$\frac{dR}{dt} = bI > 0.$$

La funzione $R(t)$ è quindi strettamente crescente, maggiorata da N e converge a un limite R_∞ quando $t \rightarrow +\infty$. Si ha inoltre

$$\frac{d}{dt}(I + R) = cE > 0.$$

Quindi la funzione $I(t) + R(t)$ è crescente, maggiorata da N e converge verso un limite. Quindi anche la $I(t)$ converge a un limite I_∞ . Ma

$$b \int_0^t I(u) du = R(t) \leq N.$$

Quindi deve essere $I_\infty = 0$. Anche la funzione $E(t) = N - S(t) - I(t) - R(t)$ converge a un limite E_∞ . Tenuto conto che

$$c \int_0^t E(u) du = I(t) + R(t) - I(0) \leq N,$$

segue $E_\infty = 0$. Dall'equazione (2.6) si ottiene, al limite, che

$$S_\infty + R_\infty = N.$$

Dalle equazioni (2.1) e (2.4), segue

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{bN}{aS} \frac{dS}{dt}.$$

Come per il modello S-I-R, abbiamo

$$R(t) = -\frac{bN}{a} \log \frac{S(t)}{S(0)}. \quad (2.7)$$

La dimensione finale dell'epidemia R_∞ è quindi ancora data dalla proposizione 1.3. \square

2.2 Picco epidemico

Chiariamo innanzitutto la definizione di picco epidemico che stiamo per adottare. Osserviamo che

$$\frac{d}{dt}(E+I) = (aS/N - b)I, \quad (2.8)$$

e supponiamo che

$$S(0)/N = 1 - (n_E + n_I)/N > b/a.$$

Se $a > b$, questa disuguaglianza è vera per N sufficientemente grande. Abbiamo inoltre che $I(t) > 0$ per ogni $t > 0$. La funzione $S(t)$ è strettamente decrescente e decresce da $S(0) > Nb/a$ a S_∞ nell'intervallo $[0; +\infty[$, dove $S_\infty < Nb/a$, in virtù della proposizione 1.3. Quindi, esiste un unico $\tau > 0$ tale che

$$S(\tau) = Nb/a.$$

Dall'equazione (2.8) segue che la funzione $E(t) + I(t)$ è strettamente crescente nell'intervallo $[0; \tau]$ e poi strettamente decrescente nell'intervallo $[\tau; +\infty[$. Chiamiamo τ il tempo nel quale avviene il picco epidemico. Di solito tale tempo non corrisponde al massimo di $I(t)$ o $E(t)$.

Dall'equazione (2.7), abbiamo anche che

$$E(\tau) + I(\tau) = N - S(\tau) - R(\tau) = N - S(\tau) + \frac{bN}{a} \log \frac{S(\tau)}{S(0)}.$$

Poiché $S(\tau) = Nb/a$, si ha

$$E(\tau) + I(\tau) = N \left(1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log \frac{Nb}{aS(0)} \right), \quad (2.9)$$

che fornisce il valore del picco epidemico.

Lemma 2.3. *Sia M una matrice quadrata di ordine 2 con coefficienti reali. Supponiamo che i due autovalori λ_1 e λ_2 di tale matrice siano distinti. Allora*

$$\exp(M) = \frac{\lambda_1 e^{\lambda_2} - \lambda_2 e^{\lambda_1}}{\lambda_1 - \lambda_2} \mathcal{I} + \frac{e^{\lambda_1} - e^{\lambda_2}}{\lambda_1 - \lambda_2} M,$$

dove \mathcal{I} è la matrice identità di ordine 2.

Dimostrazione. Poniamo

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}.$$

Secondo il teorema di Cayley-Hamilton [59, teorema 3.2.7], la matrice D^2 e quindi anche le potenze superiori di D possono essere scritte come combinazione lineare della matrice identità \mathcal{I} e della matrice D . Lo stesso vale per $\exp(D)$. Determiniamo ora i numeri x e y tali che $\exp(D) = x\mathcal{I} + yD$. Questo porta al sistema

$$e^{\lambda_1} = x + y\lambda_1, \quad e^{\lambda_2} = x + y\lambda_2,$$

la cui soluzione è

$$x = \frac{\lambda_1 e^{\lambda_2} - \lambda_2 e^{\lambda_1}}{\lambda_1 - \lambda_2}, \quad y = \frac{e^{\lambda_1} - e^{\lambda_2}}{\lambda_1 - \lambda_2}.$$

Esiste una matrice invertibile P tale che $M = P^{-1}DP$. Pertanto

$$\exp(M) = \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{M^n}{n!} = P^{-1} \exp(D) P = P^{-1} (x\mathcal{I} + yD) P = x\mathcal{I} + yM. \quad \square$$

La seguente proposizione fornisce un limite inferiore per il tempo τ nel quale avviene il picco epidemico.

Proposizione 2.4. *Esiste una costante $K \in \mathbb{R}$, che dipende da a , b , c , n_E e n_I (ma non da N), tale che*

$$\tau \geq \frac{\log N}{\lambda_+} + K.$$

Dimostrazione. Poiché $S/N \leq 1$, abbiamo

$$\frac{dE}{dt} \leq -cE + aI, \quad \frac{dI}{dt} = cE - bI.$$

Poniamo

$$X(t) = \begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix}, \quad M = \begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}, \quad Y(t) = e^{tM} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix}.$$

Ricordiamo che le disuguaglianze \leq e \geq tra vettori o matrici significano che esiste un'analoga disuguaglianza per tutte le rispettive componenti. Abbiamo

$$\frac{dX}{dt} \leq MX(t), \quad \frac{dY}{dt} = MY(t), \quad X(0) = Y(0).$$

I termini non diagonali della matrice M sono positivi. Per il corollario 2.6 riportato in appendice, segue che $X(t) \leq Y(t)$ per ogni $t \geq 0$, cioè

$$\begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix} \leq e^{tM} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix}.$$

Per il lemma 2.3, la matrice esponenziale $\exp(tM)$ si calcola esplicitamente con gli autovalori della matrice M , che sono

$$\lambda_{\pm} = \frac{-b - c \pm \sqrt{(b-c)^2 + 4ac}}{2}.$$

Pertanto

$$e^{tM} = \begin{pmatrix} \frac{e^{\lambda_+ t} + e^{\lambda_- t}}{2} + \frac{b-c}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t}}{2} & \frac{a(e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t})}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \\ \frac{c(e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t})}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} & \frac{e^{\lambda_+ t} + e^{\lambda_- t}}{2} + \frac{c-b}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t}}{2} \end{pmatrix}$$

per ogni $t \geq 0$. Deduciamo dunque

$$\begin{aligned} E(\tau) + I(\tau) &\leq (1 \quad 1) e^{\tau M} \begin{pmatrix} n_E \\ n_I \end{pmatrix} \\ &\leq \left(\frac{e^{\lambda_+ \tau} + e^{\lambda_- \tau}}{2} + \frac{b+c}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ \tau} - e^{\lambda_- \tau}}{2} \right) n_E \\ &\quad + \left(\frac{e^{\lambda_+ \tau} + e^{\lambda_- \tau}}{2} + \frac{2a+c-b}{\sqrt{(b-c)^2 + 4ac}} \frac{e^{\lambda_+ \tau} - e^{\lambda_- \tau}}{2} \right) n_I. \end{aligned}$$

Poiché $\lambda_- < \lambda_+$, esiste una costante $k > 0$, che dipende da a, b, c, n_E e n_I (ma non da N), tale che

$$E(\tau) + I(\tau) \leq k e^{\lambda_+ \tau}.$$

Quando $S(0)/N < 1$, l'equazione (2.9) che fornisce il valore del picco epidemico mostra che

$$N \left(1 - \frac{b}{a} + \frac{b}{a} \log(b/a) \right) \leq E(\tau) + I(\tau) \leq k e^{\lambda_+ \tau}.$$

Segue dunque il limite inferiore che si voleva ottenere. \square

Questo limite inferiore suggerisce la congettura

$$\tau \sim \frac{\log N}{\lambda_+}, \quad N \rightarrow +\infty.$$

Come esempio, abbiamo scelto $c = 1/3$ al giorno, $b = 1/4$ al giorno, $n_E = 1$, $n_I = 0$, e tre valori del tasso di contatto effettivo a in modo che $a/b \in \{1,5; 2; 3\}$. Un periodo infettivo che dura in media 4 giorni segue quindi una fase latente che dura in media 3 giorni. Sono stati presi diversi valori per la popolazione totale N tra 10^2 e 10^8 . Il sistema S-E-I-R è stato risolto con il software gratuito Scilab ed è stato trovato il tempo τ corrispondente al massimo di $E + I$. La figura 2.1 mostra un confronto tra i valori di $(\log N)/\lambda_+$ e quelli di τ al variare di $\log N$. Le pendenze sembrano coincidere, cosa che accadrebbe se la congettura fosse vera. La figura suggerisce anche che il termine successivo nell'espansione asintotica di τ è ancora una costante, che è negativa quando $\mathcal{R}_0 = a/b$ è prossimo a 1 e diventa positiva quando \mathcal{R}_0 aumenta. Appare però difficile determinare questa costante in funzione dei parametri del modello.

2.3 Appendice: sistemi differenziali lineari cooperativi

Le disuguaglianze \leq e \geq tra vettori significano che sussiste un'analogia disuguaglianza per tutte le rispettive componenti.

Proposizione 2.5. *Sia $m \geq 2$ un intero, J un intervallo di \mathbb{R} , $M : J \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$ una funzione continua tale che*

$$\forall i \neq j, \forall t \in J, \quad M_{i,j}(t) \geq 0,$$

e $G : J \rightarrow \mathbb{R}^m$ una funzione continua tale che

$$\forall t \in J, \quad G(t) \geq 0.$$

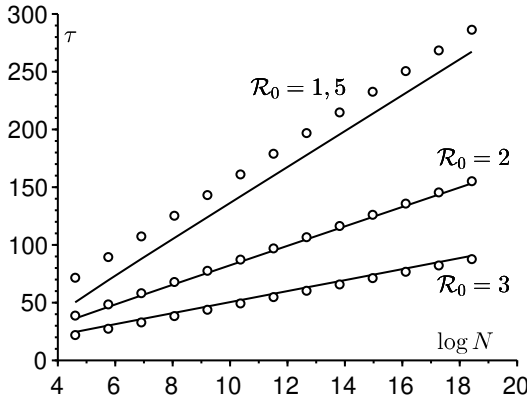


Figura 2.1: Valori di $(\log N)/\lambda_+$ [cerchi] e del tempo τ di occorrenza del picco epidemico del modello S-E-I-R in funzione di $\log N$, come determinato dalle simulazioni numeriche [linee solide].

Sia $t_0 \in J$ e $X_0 \in \mathbb{R}^m$ tale che $X_0 \geq 0$. Sia $X : J \rightarrow \mathbb{R}^m$ la soluzione del sistema differenziale lineare

$$\forall t \in J, \quad \frac{dX}{dt} = M(t)X + G(t)$$

con $X(t_0) = X_0$. Allora $X(t) \geq 0$ per ogni $t \in J$ con $t \geq t_0$.

Dimostrazione. Ricordiamo che la soluzione $X(t) = (X_1(t), \dots, X_m(t))$ è ben definita per ogni $t \in J$ [16, teorema 2.3]. Assumiamo innanzitutto che tutte le componenti della condizione iniziale X_0 siano positive. Le componenti della soluzione $X(t)$ rimangono tutte positive almeno in un piccolo intervallo di tempo contenente t_0 . Ragioniamo per assurdo. Supponiamo che l'insieme

$$\mathcal{E} = \{t \in J \mid t > t_0, \exists i, 1 \leq i \leq m, X_i(t) = 0\}$$

sia non vuoto. Sia $t_+ = \inf \mathcal{E}$. Allora $t_+ > t_0$ ed esiste i tale che $X_i(t_+) = 0$. Inoltre, per $1 \leq j \leq m$ e $t \in]t_0; t_+[$, si ha $X_j(t) > 0$. Così per $t \in]t_0; t_+[$,

$$\frac{dX_i}{dt} = M_{i,i}(t)X_i(t) + \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t) + G_i(t) \geq M_{i,i}(t)X_i(t),$$

$$\frac{d}{dt} \left[\exp \left(- \int_{t_0}^t M_{i,i}(s) ds \right) X_i(t) \right] \geq 0,$$

$$\exp \left(- \int_{t_0}^t M_{i,i}(s) ds \right) X_i(t) \geq X_i(t_0).$$

Al tendere di t verso t_+ , otteniamo $0 \geq X_i(t_0)$, il che è impossibile poiché $X_i(t_0) > 0$. Quindi $X_j(t) > 0$ per $1 \leq j \leq m$ e per ogni $t \in J$ tale che $t > t_0$.

Se abbiamo solo $X_0 \geq 0$, allora consideriamo per esempio la sequenza di soluzioni $X^{(n)}(t)$ dello stesso sistema differenziale ma con la condizione iniziale $X_i^{(n)}(t_0) = X_{0,i} + 1/n$ per $1 \leq i \leq m$. Da quanto sopra, $X_i^{(n)}(t) > 0$ per ogni i e ogni $t \in J \cap]t_0; +\infty[$. La continuità di una soluzione rispetto alla condizione iniziale [16, teorema 3.39] mostra che per ogni i e ogni $t \in J \cap]t_0; +\infty[$,

$$X_i(t) = \lim_{n \rightarrow +\infty} X_i^{(n)}(t) \geq 0. \quad \square$$

Corollario 2.6. Sia $m \geq 2$ un intero, J un intervallo di \mathbb{R} , $M: J \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$ una funzione continua tale che

$$\forall i \neq j, \forall t \in J, \quad M_{i,j}(t) \geq 0,$$

e $H: J \rightarrow \mathbb{R}^m$ una funzione continua. Supponiamo che $X: J \rightarrow \mathbb{R}^m$ e $Y: J \rightarrow \mathbb{R}^m$ siano funzioni continue e differenziabili tali che

$$\forall t \in J, \quad \frac{dX}{dt} \leq M(t)X(t) + H(t), \quad \frac{dY}{dt} \geq M(t)Y(t) + H(t)$$

e $X(t_0) \leq Y(t_0)$. Allora $X(t) \leq Y(t)$ per ogni $t \in J$ tale che $t \geq t_0$.

Dimostrazione. Poniamo $Z(t) = Y(t) - X(t)$ e

$$G(t) = M(t)X(t) + H(t) - \frac{dX}{dt} + \frac{dY}{dt} - M(t)Y(t) - H(t).$$

Allora $Z(t_0) \geq 0$, $G(t) \geq 0$ e

$$\frac{dZ}{dt} = \frac{dY}{dt} - \frac{dX}{dt} = M(t)Z(t) + G(t).$$

Per la proposizione 2.5, $Z(t) \geq 0$ e quindi $X(t) \leq Y(t)$ per ogni $t \in J$ tale che $t \geq t_0$. \square

Definizione 2.7. Una matrice quadrata M tale che $M_{i,j} \geq 0$ per tutte le $i \neq j$ si dice irriducibile se per tutte le $i \neq j$ esiste un intero $p \geq 1$ e una sequenza k_0, k_1, \dots, k_p tale che $k_0 = i$, $k_p = j$, $k_\ell \neq k_{\ell+1}$ per tutte le $0 \leq \ell \leq p-1$ e

$$M_{k_0, k_1} \times M_{k_1, k_2} \times \dots \times M_{k_{p-1}, k_p} > 0.$$

Proposizione 2.8. *Sussistano le stesse ipotesi della proposizione 2.5. Supponiamo inoltre che $X_0 \neq 0$ e la matrice $M(t_0)$ siano irriducibili. Allora $X_i(t) > 0$ per ogni $t \in J$ tale che $t > t_0$ e per $1 \leq i \leq m$.*

Dimostrazione. Per la proposizione 2.5, $X(t) \geq 0$ per ogni $t \in J$ tale che $t \geq t_0$. Si ha che per ogni i e ogni $t \in J$ tale che $t > t_0$,

$$\frac{dX_i}{dt} - M_{i,i}(t)X_i(t) = \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t) + G_i(t) \geq \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t)X_j(t).$$

Pertanto

$$\frac{d}{dt} \left[\exp \left(- \int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) X_i(t) \right] \geq \exp \left(- \int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) \sum_{j \neq i} M_{i,j}(t) X_j(t)$$

e

$$\begin{aligned} X_i(t) &\geq \exp \left(\int_{t_0}^t M_{i,i}(u) du \right) X_i(0) \\ &\quad + \sum_{j \neq i} \int_{t_0}^t \exp \left(\int_s^t M_{i,i}(u) du \right) M_{i,j}(s) X_j(s) ds. \end{aligned}$$

Per ipotesi, esiste j_0 tale che $X_{j_0}(t_0) > 0$. Pertanto

$$X_{j_0}(t) \geq \exp \left(\int_{t_0}^t M_{j_0,j_0}(u) du \right) X_{j_0}(0) > 0$$

per ogni $t \in J$ tale che $t > t_0$.

Sia $i \neq j_0$. Poiché la matrice $M(t_0)$ è irriducibile, esiste un intero $p \geq 1$ e una sequenza k_0, k_1, \dots, k_p tale che $k_0 = i, k_p = j_0, k_\ell \neq k_{\ell+1}$ per ogni $0 \leq \ell \leq p-1$ e $M_{k_0,k_1}(t_0) \times M_{k_1,k_2}(t_0) \times \dots \times M_{k_{p-1},k_p}(t_0) > 0$. Ognuno dei fattori di questo prodotto è positivo. Poiché la funzione $t \mapsto M(t)$ è continua, esiste $\varepsilon > 0$ tale che per ogni $t \in]t_0; t_0 + \varepsilon[$,

$$M_{k_0,k_1}(t) > 0, \quad M_{k_1,k_2}(t) > 0, \quad \dots \quad M_{k_{p-1},k_p}(t) > 0.$$

Pertanto

$$X_{k_{p-1}}(t) \geq \int_{t_0}^t \exp \left(\int_s^t M_{k_{p-1},k_{p-1}}(u) du \right) M_{k_{p-1},j_0}(s) X_{j_0}(s) ds > 0$$

per ogni $t \in J$ tale che $t > t_0$. Deduciamo allo stesso modo per ogni $t \in I$ tale che $t > t_0$ che $X_{k_{p-2}}(t) > 0, \dots, X_{k_1}(t) > 0$ e infine $X_{k_0}(t) = X_i(t) > 0$. \square

Capitolo 3

Riproduttività

Per i modelli epidemici con compartimenti multipli e un ambiente costante, la riproduttività \mathcal{R}_0 viene spesso determinata come il raggio spettrale di una cosiddetta matrice di prossima generazione. Questa nozione si estende anche ai modelli strutturati in base al tempo dall'infezione.

3.1 Sistemi di equazioni differenziali

Molti modelli matematici delle epidemie hanno la forma di un sistema di equazioni differenziali ordinarie non lineari, come nei capitoli 1 e 2. All'inizio dell'epidemia, gli individui infetti (che possono essere di m tipi diversi ($m \geq 1$), ad esempio E e I nel modello S-E-I-R) rappresentano una frazione trascurabile della popolazione, così che il modello può essere linearizzato per ottenere un sistema lineare che regola l'evoluzione dei soli compartimenti infetti. Tale sistema è di solito della forma

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = (\mathbf{A} - \mathbf{B} - \mathbf{C})\mathbf{I}, \quad (3.1)$$

dove:

- la componente $I_k(t)$ del vettore $\mathbf{I} = (I_1, \dots, I_m)$ denota il numero di individui infetti del tipo k ;
- l'elemento

$$A_{i,j} \geq 0$$

della matrice di infezione \mathbf{A} è il tasso al quale un individuo infetto di tipo j produce nuovi individui infetti di tipo i ;

- B è una matrice diagonale e

$$B_{j,j} \geq 0$$

è il tasso al quale individui infetti del tipo j cessano di essere tali;

- la matrice di trasferimento C è tale che

$$\forall i \neq j, -C_{i,j} \geq 0$$

rappresenta il tasso con cui un individuo infetto di tipo j diventa infetto di tipo i e

$$C_{j,j} = -\sum_{i \neq j} C_{i,j} \geq 0;$$

- gli autovalori della matrice

$$D = B + C$$

hanno tutti parte reale positiva.

Per ogni matrice M , denotiamo con $\text{Sp}(M)$ il suo spettro, cioè l'insieme dei suoi autovalori. Denotiamo

$$\rho(M) = \max \{ |\lambda| : \lambda \in \text{Sp}(M) \}$$

il suo raggio spettrale e con

$$\sigma(M) = \max \{ \text{Re}(\lambda) : \lambda \in \text{Sp}(M) \}$$

il suo modulo di stabilità.

Il comportamento asintotico del sistema differenziale lineare (3.1) dipende dallo spettro della matrice

$$M = A - D.$$

La soluzione $I = 0$ è asintoticamente stabile se e solo se

$$\sigma(M) < 0$$

[16, teorema 6.13]. Per esempio, in assenza di infezione ($A = 0$), il sistema si riduce a

$$\frac{dI}{dt} = -DI.$$

Poiché $\sigma(-D) < 0$, le soluzioni di quest'ultimo sistema convergono a 0.

Gli epidemiologi preferiscono spesso utilizzare un altro indice come soglia rispetto al modulo di stabilità, ovvero la riproduttività \mathcal{R}_0 che cercheremo di spiegare nel quadro del modello linearizzato (3.1).

Supponiamo che la popolazione infetta al tempo iniziale $t = 0$ appartenga alla generazione 0. Sia $I^{(n)}(t)$ la popolazione infetta che appartiene alla generazione n al tempo t . Si ha, per ogni $t > 0$ e per ogni $n \geq 0$

$$I^{(0)}(0) = I(0), \quad \frac{dI^{(0)}}{dt} = -DI^{(0)}(t), \quad (3.2)$$

$$I^{(n+1)}(0) = 0, \quad \frac{dI^{(n+1)}}{dt} = AI^{(n)}(t) - DI^{(n+1)}(t). \quad (3.3)$$

Quest'ultima equazione significa che le persone infettate appartenenti alla generazione $n + 1$ sono state infettate da persone della generazione n .

Proposizione 3.1. *Per ogni $n \geq 0$ e per ogni $t \geq 0$,*

$$I^{(n+1)}(t) = \int_0^t e^{-xD} AI^{(n)}(t-x) dx.$$

Dimostrazione. Dall'equazione (3.3) si ha

$$\frac{d}{dt} \left(e^{tD} I^{(n+1)}(t) \right) = e^{tD} \left[DI^{(n+1)}(t) + \frac{dI^{(n+1)}}{dt} \right] = e^{tD} AI^{(n)}(t).$$

Dal momento che $I^{(n+1)}(0) = 0$, segue integrando che

$$I^{(n+1)}(t) = \int_0^t e^{-(t-s)D} AI^{(n)}(s) ds. \quad \square$$

Sia $\|\cdot\|$ una norma matriciale subordinata a una norma vettoriale che continuiamo a denotare allo stesso modo.

Proposizione 3.2. *Esistono $\alpha > 0$ e $\beta > 0$ tali che per ogni $n \geq 0$ e per ogni $t \geq 0$,*

$$\|I^{(n)}(t)\| \leq \alpha^{n+1} \|A\|^n \frac{t^n}{n!} e^{-\beta t} \|I(0)\|.$$

Dimostrazione. Poiché $\sigma(-D) < 0$, [16, lemma 6.15] mostra che esistono $\alpha > 0$ e $\beta > 0$ tali che per ogni $x \geq 0$,

$$\|e^{-xD}\| \leq \alpha e^{-\beta x}.$$

Abbiamo

$$\|I^{(0)}(t)\| = \|e^{-tD}I(0)\| \leq \|e^{-tD}\| \|I(0)\| \leq \alpha e^{-\beta t} \|I(0)\|$$

e la disuguaglianza della proposizione è vera per $n = 0$. Per induzione, supponiamo che sia vero per $n - 1$ con $n \geq 1$. Allora

$$\begin{aligned} \|I^{(n)}(t)\| &\leq \int_0^t \|e^{-xD}AI^{(n-1)}(t-x)\| dx \\ &\leq \int_0^t \|e^{-xD}\| \|A\| \|I^{(n-1)}(t-x)\| dx \\ &\leq \|A\| \int_0^t \alpha e^{-\beta x} \alpha^n \|A\|^{n-1} \frac{(t-x)^{n-1}}{(n-1)!} e^{-\beta(t-x)} \|I(0)\| dx \\ &\leq \alpha^n \|A\|^{n+1} e^{-\beta t} \int_0^t \frac{(t-x)^{n-1}}{(n-1)!} dx \|I(0)\| \\ &= \alpha^n \|A\|^{n+1} e^{-\beta t} \frac{t^n}{n!} \|I(0)\|. \quad \square \end{aligned}$$

Da questa proposizione segue che la serie

$$\sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t)$$

è convergente e la sua somma $I(t)$ è una soluzione del sistema (3.1) con la condizione iniziale $I(0)$.

Proposizione 3.3. *Poniamo*

$$\begin{aligned} h^{(n)}(t) &= AI^{(n)}(t), \\ K(x) &= Ae^{-xD}. \end{aligned}$$

Allora per ogni $n \geq 0$ e ogni $t \geq 0$,

$$\begin{aligned} h^{(n+1)}(t) &= \int_0^t K(x)h^{(n)}(t-x) dx, \\ \|h^{(n)}(t)\| &\leq \alpha^{n+1} \|A\|^{n+1} \frac{t^n}{n!} e^{-\beta t} \|I(0)\| \end{aligned}$$

e $h^{(0)}(t) = K(t)I(0)$.

Il vettore $h^{(n)}(t)$ è il vettore delle nuove infezioni per unità di tempo dovute alla generazione n al tempo t , cioè l'incidenza.

Dimostrazione. Si ha

$$\begin{aligned} h^{(n+1)}(t) &= \mathbf{A}\mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \mathbf{A} \int_0^t e^{-x\mathbf{D}} \mathbf{A}\mathbf{I}^{(n)}(t-x) dx \\ &= \int_0^t \mathbf{A} e^{-x\mathbf{D}} h^{(n)}(t-x) dx. \end{aligned}$$

Inoltre,

$$h^{(0)}(t) = \mathbf{A}\mathbf{I}^{(0)}(t) = \mathbf{A}e^{-t\mathbf{D}}\mathbf{I}(0). \quad \square$$

Le nozioni di matrice non negativa e di vettore non negativo sono richiamate nell'appendice 3.3. Assumiamo $\mathbf{I}(0) \geq 0$.

Proposizione 3.4. Per ogni $x \geq 0$, le matrici $e^{-x\mathbf{D}}$, $\mathbf{K}(x) = \mathbf{A}e^{-x\mathbf{D}}$, \mathbf{D}^{-1} e $\mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}$ sono non negative e

$$\int_0^{+\infty} e^{-x\mathbf{D}} dx = \mathbf{D}^{-1}.$$

Inoltre, $h^{(n)}(t) \geq 0$ per ogni $n \geq 0$ e ogni $t \geq 0$.

Dimostrazione. Sia $x \geq 0$ e sia $\mathbf{Q}(x) = e^{-x\mathbf{D}}$. Allora

$$\frac{d\mathbf{Q}}{dx} = -\mathbf{D}\mathbf{Q}(x)$$

e $\mathbf{Q}(0) = \mathcal{I}$ (la matrice identità). Poiché $-\mathbf{D}_{i,j} = -\mathbf{C}_{i,j} \geq 0$ se $i \neq j$, la proposizione 2.5 applicata a ciascuno dei vettori unitari mostra che $\mathbf{Q}(x) \geq 0$ per ogni $x \geq 0$. Poiché $\mathbf{A} \geq 0$, anche la matrice $\mathbf{K}(x) = \mathbf{A}\mathbf{Q}(x)$ è non negativa.

Integrando, otteniamo

$$\mathbf{Q}(x) - \mathbf{Q}(0) = \mathbf{Q}(x) - \mathcal{I} = -\mathbf{D} \int_0^x \mathbf{Q}(y) dy.$$

Dal momento che $\sigma(-\mathbf{D}) < 0$, si ha che $\mathbf{Q}(x) \rightarrow 0$ quando $x \rightarrow +\infty$ [16, lemma 6.15]. Quindi l'integrale è convergente e

$$\mathcal{I} = \mathbf{D} \int_0^{+\infty} \mathbf{Q}(y) dy.$$

Poiché $\mathbf{Q}(x) \geq 0$, abbiamo

$$\mathbf{D}^{-1} = \int_0^{+\infty} \mathbf{Q}(x) dx \geq 0.$$

La nonnegatività del vettore $h^{(n)}(t)$ segue dalla proposizione 3.3. □

Proposizione 3.5. *Poniamo*

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(n) &= \int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt, \\ \mathcal{K} &= \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx = \mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}. \end{aligned}$$

Allora per ogni $n \geq 0$,

$$\mathbf{H}(n) = \mathcal{K}^{n+1} \mathbf{I}(0).$$

Il vettore $\mathbf{H}(n)$ è il vettore delle incidenze dovute alla generazione n . La matrice non negativa \mathcal{K} è chiamata «la matrice di generazione successiva».

Dimostrazione. Tenendo conto della proposizione 3.3, si ha

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(n+1) &= \int_0^{+\infty} h^{(n+1)}(t) dt \\ &= \int_0^{+\infty} \int_0^t \mathbf{K}(x) h^{(n)}(t-x) dx dt \\ &= \int_0^{+\infty} \int_x^{+\infty} \mathbf{K}(x) h^{(n)}(t-x) dt dx \\ &= \left(\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx \right) \left(\int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt \right) = \mathcal{K} \mathbf{H}(n). \end{aligned}$$

Inoltre,

$$\mathbf{H}(0) = \int_0^{+\infty} h^{(0)}(t) dt = \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t) \mathbf{I}(0) dt = \mathcal{K} \mathbf{I}(0). \quad \square$$

Definizione 3.6. *La riproductività \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice \mathcal{K} :*

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K}) = \rho(\mathbf{A}\mathbf{D}^{-1}).$$

Proposizione 3.7. *Supponiamo che la matrice $\mathbf{M} = \mathbf{A} - \mathbf{D}$ sia irriducibile e che $\mathbf{A} \neq 0$. Allora la funzione $r :]0; +\infty[\rightarrow \mathbb{R}$ definita da*

$$r(\lambda) = \sigma(\mathbf{A}/\lambda - \mathbf{D})$$

è continua e strettamente decrescente. Se $\mathcal{R}_0 > 0$, allora \mathcal{R}_0 è l'unica soluzione dell'equazione $r(\lambda) = 0$.

Dimostrazione. Esiste $k \in \mathbb{R}$ tale che la matrice $-\mathbf{D} + k\mathcal{I}$ è non negativa. Allora la matrice $\mathbf{A}/\lambda - \mathbf{D} + k\mathcal{I}$ è non negativa per ogni $\lambda > 0$. Pertanto

$$r(\lambda) + k = \sigma(\mathbf{A}/\lambda - \mathbf{D} + k\mathcal{I}) = \rho(\mathbf{A}/\lambda - \mathbf{D} + k\mathcal{I})$$

(per il corollario 3.18). La continuità del raggio spettrale [73, teorema 3.16] implica quindi quella della funzione $r(\lambda)$.

Sia $0 < \lambda_1 < \lambda_2$. Poiché la matrice A è non negativa, abbiamo $A/\lambda_1 \geq A/\lambda_2$. Quindi $A/\lambda_1 - D \geq A/\lambda_2 - D$ e $r(\lambda_1) \geq r(\lambda_2)$ data la proposizione 3.26. La matrice $A - D$ è irriducibile. Quindi la matrice $A/\lambda_1 - D$ è anche irriducibile perché per tutte le $i \neq j$,

$$A_{i,j}/\lambda - D_{i,j} > 0 \Leftrightarrow [A_{i,j} > 0 \text{ o } -D_{i,j} > 0] \Leftrightarrow A_{i,j} - D_{i,j} > 0.$$

Data la proposizione 3.27, $r(\lambda_1) = r(\lambda_2)$ implicherebbe $A/\lambda_1 - D = A/\lambda_2 - D$, il che è impossibile poiché $A \neq 0$. Quindi $r(\lambda_1) > r(\lambda_2)$.

Supponiamo $\mathcal{R}_0 > 0$. La matrice $\mathcal{K} = AD^{-1}$ è non negativa. Data la proposizione 3.17, esiste un vettore $u \neq 0$ tale che $AD^{-1}u = \mathcal{R}_0u$ e $u \geq 0$. Poniamo $v = D^{-1}u$. Allora $v \neq 0$ e $Av = \mathcal{R}_0Dv$. Inoltre, $v \geq 0$ poiché $D^{-1} \geq 0$ e $u \geq 0$. Poiché $\mathcal{R}_0 > 0$, abbiamo: $(A/\mathcal{R}_0 - D)v = 0$. La matrice $A/\mathcal{R}_0 - D$ è irriducibile. Quindi $\sigma(A/\mathcal{R}_0 - D) = 0$ (per la proposizione 3.25). □

Corollario 3.8. *Supponiamo che la matrice $M = A - D$ sia irriducibile e che $\mathcal{R}_0 > 0$. Allora*

$$\begin{aligned} \sigma(A - D) < 0 &\Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = \rho(AD^{-1}) < 1, \\ \sigma(A - D) = 0 &\Leftrightarrow \mathcal{R}_0 = 1, \\ \sigma(A - D) > 0 &\Leftrightarrow \mathcal{R}_0 > 1. \end{aligned}$$

Dimostrazione. Si ha $r(1) = \sigma(A - D)$ e $r(\mathcal{R}_0) = 0$. La funzione $r(\lambda)$ è strettamente decrescente. Pertanto

$$r(1) < 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 > \mathcal{R}_0,$$

$$r(1) = 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 = \mathcal{R}_0,$$

$$r(1) > 0 = r(\mathcal{R}_0) \Leftrightarrow 1 < \mathcal{R}_0. \quad \square$$

Nota 3.9. Se $H(n) = (H_1(n), \dots, H_m(n))$, diciamo

$$g(n) = \sum_{i=1}^m H_i(n).$$

Questa espressione rappresenta l'incidenza totale alla generazione n . Se la matrice \mathcal{K} è primitiva (definizione 3.23), allora la proposizione 3.24 mostra

che $H(n)/(\mathcal{R}_0)^n$ converge quando $n \rightarrow +\infty$ a un autovettore con componenti positive della matrice \mathcal{K} . Così \mathcal{R}_0 è il tasso asintotico di crescita per generazione:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \sqrt[n]{g(n)} = \mathcal{R}_0.$$

Più precisamente, abbiamo

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{g(n+1)}{g(n)} = \mathcal{R}_0.$$

Nota 3.10. Se la matrice di infezione A è divisa per un numero $k > 0$, allora anche la riproduttività $\mathcal{R}_0 = \rho(AD^{-1})$ è divisa per questo numero k . In particolare, la nuova riproduttività sarà strettamente inferiore a 1 se e solo se $k > \mathcal{R}_0$. La riproduttività è quindi il fattore minimo per il quale la matrice di infezione A , cioè i tassi di contatto, deve essere divisa affinché l'equilibrio senza malattia diventi stabile, cioè affinché l'epidemia sia evitata.

Nota 3.11. Se c'è un solo tipo di persona infetta ($m = 1$), allora

$$H(n+1) = \mathcal{R}_0 H(n).$$

In questo caso particolare, \mathcal{R}_0 non è solo il tasso asintotico di crescita per generazione ma anche il numero medio di casi secondari infettati da un primo caso. Questa è la definizione usuale di riproduttività.

Nota 3.12. Se la struttura della popolazione infetta non è rappresentata dall'insieme $\{1, \dots, m\}$ ma per esempio dall'intervallo $[0; +\infty[$ come in alcuni modelli epidemici strutturati per età, allora la teoria è molto simile: \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale di un operatore integrale di prossima generazione con un nucleo non negativo $\mathcal{K}(x, y)$ e

$$H(n+1, x) = \int_0^{+\infty} \mathcal{K}(x, y) H(n, y) dy.$$

Sotto certe condizioni, il teorema di Krein-Rutman 7.26 mostra che la sequenza $H(n, \cdot)/(\mathcal{R}_0)^n$ converge a una funzione propria non negativa dell'operatore integrale. Di nuovo, \mathcal{R}_0 è il tasso asintotico di crescita per generazione.

Esempi.

1. Per il modello S-I-R del capitolo 1, abbiamo: $m = 1$, $A = a$, $B = b$ e $C = 0$. Così $\mathcal{R}_0 = a/b$.

2. Per il modello S-E-I-R del capitolo 2, abbiamo: $m = 2$,

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & b \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}.$$

Così

$$\begin{aligned} AD^{-1} &= \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & b \end{pmatrix}^{-1} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1/c & 0 \\ 1/b & 1/b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a/b & a/b \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

e abbiamo $\mathcal{R}_0 = a/b$.

3.2 Un'equazione differenziale parziale

Supponiamo che ci sia un solo tipo di persona infetta, ma che sia necessario considerare il tempo trascorso dal momento dell'infezione. Sia $I(t, x)$ la densità di persone, al tempo t , infettate da x unità di tempo. Sia $a(x)$ il tasso di contatto effettivo e $b(x)$ il tasso al quale gli individui infetti smettono di trasmettere l'infezione. Le funzioni $a(x)$ e $b(x)$ sono assunte come continue, limitate e non negative. Si suppone inoltre che esista $\beta > 0$ tale che $b(x) \geq \beta$ per ogni x sufficientemente grande. Nell'approssimazione lineare all'inizio di un'epidemia, abbiamo per ogni $x > 0$ e $t > 0$,

$$I(0, x) = I_0(x), \tag{3.4}$$

$$I(t, 0) = \int_0^{+\infty} a(x) I(t, x) dx, \tag{3.5}$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -b(x) I(t, x). \tag{3.6}$$

Questa equazione differenziale alle derivate parziali è talvolta chiamata equazione di McKendrick-von Foerster [3, capitolo 18].

Supponiamo che la popolazione infetta al tempo iniziale $t = 0$ appartenga alla generazione 0. Sia $I^{(n)}(t, x)$ la popolazione infetta appartenente alla generazione n al tempo t . Si ha, per $t > 0$ e $x > 0$

$$I^{(0)}(0, x) = I_0(x),$$

$$I^{(0)}(t, 0) = 0,$$

$$\frac{\partial I^{(0)}}{\partial t} + \frac{\partial I^{(0)}}{\partial x} = -b(x) I^{(0)}(t, x)$$

e per ogni $n \geq 0$

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(n+1)}(0, x) &= 0, \\ \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0) &= \int_0^{+\infty} a(x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx, \\ \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial x} &= -b(x) \mathbf{I}^{(n+1)}(t, x). \end{aligned}$$

Le persone infette appartenenti alla generazione $n + 1$ sono state infettate da persone della generazione n . Con queste definizioni,

$$\mathbf{I}(t, x) = \sum_{n \geq 0} \mathbf{I}^{(n)}(t, x)$$

è una soluzione del sistema (3.4)-(3.6) con la condizione iniziale $\mathbf{I}(0, x)$.

Proposizione 3.13. *Poniamo*

$$h^{(n)}(t) = \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0), \quad \mathbf{K}(x) = a(x) \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right).$$

Allora per ogni $n \geq 0$,

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^t \mathbf{K}(x) h^{(n)}(t-x) dx$$

e

$$h^{(0)}(t) = \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) \mathbf{I}_0(x-t) dx$$

Il vettore $h^{(n)}(t)$ è l'incidenza dovuta alla generazione n al tempo t .

Dimostrazione. Abbiamo

$$\begin{aligned} h^{(n)}(t) &= \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0) \\ &= \int_0^{+\infty} a(x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx \\ &= \int_0^t a(x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx + \int_t^{+\infty} a(x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx \\ &= \int_0^t a(x) \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right) \mathbf{I}^{(n)}(t-x, 0) dx \\ &\quad + \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) \mathbf{I}^{(n)}(0, x-t) dx. \end{aligned}$$

Pertanto

$$h^{(0)}(t) = \int_t^{+\infty} a(x) \exp\left(-\int_{x-t}^x b(y) dy\right) I_0(x-t) dx$$

e per ogni $n \geq 1$,

$$h^{(n)}(t) = \int_0^t K(x) h^{(n-1)}(t-x) dx. \quad \square$$

Il termine

$$\exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right)$$

è la probabilità che un individuo sia ancora infetto dopo x unità di tempo. E' possibile considerare una grande varietà di distribuzioni come modello del periodo di infezione.

Proposizione 3.14. *Supponiamo che*

$$H(n) = \int_0^{+\infty} h^{(n)}(t) dt, \quad \mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} K(x) dx.$$

Allora per ogni $n \geq 0$,

$$H(n+1) = \mathcal{R}_0 H(n).$$

Dimostrazione. Esattamente come nella prova della proposizione 3.5, otteniamo

$$H(n+1) = \left(\int_0^{+\infty} K(x) dx\right) H(n). \quad \square$$

Nota 3.15. Se le funzioni $a(x)$ e $b(x)$ sono costanti (denotiamole a e b), allora

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} a e^{-bx} dx = \frac{a}{b}$$

e

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t,x) dx$$

è una soluzione di

$$\frac{dI}{dt} = (a-b)I.$$

Infatti,

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \int_0^{+\infty} \frac{\partial I}{\partial t}(t,x) dx = - \int_0^{+\infty} \frac{\partial I}{\partial x}(t,x) dx - b \int_0^{+\infty} I(t,x) dx \\ &= I(t,0) - bI(t) = aI(t) - bI(t). \end{aligned}$$

3.3 Appendice: matrici non negative

Definizione 3.16. Una matrice M si dice non negativa se $M_{i,j} \geq 0$ per ogni i e j . Allo stesso modo, un vettore v è non negativo se $v_i \geq 0$ per ogni i .

Ricordiamo una serie di proprietà delle matrici non negative. Per le dimostrazioni, si veda ad esempio [73, capitolo 4] e, per le proposizioni 3.17 e 3.22, anche [81, capitolo 5].

Proposizione 3.17. Sia M una matrice quadrata non negativa. Il raggio spettrale $\rho(M)$ è un autovalore della matrice M ed esiste un autovettore non negativo associato. In altre parole,

$$\exists v \geq 0, v \neq 0, Mv = \rho(M)v.$$

Corollario 3.18. Sia M una matrice quadrata non negativa. Vale l'uguaglianza $\rho(M) = \sigma(M)$.

Teorema 3.19. (Perron-Frobenius). Sia M una matrice quadrata irriducibile non negativa. Si ha $\rho(M) > 0$ e $\rho(M)$ è un autovalore semplice della matrice M . Inoltre, esiste un autovettore associato le cui componenti sono tutte positive.

Proposizione 3.20. Una matrice quadrata irriducibile non negativa non può avere due autovettori non negativi linearmente indipendenti.

Date due matrici M e N , denotiamo con $M \leq N$ il caso in cui $M_{i,j} \leq N_{i,j}$ per ogni i e j .

Proposizione 3.21. Siano M e N due matrici quadrate non negative. Se $M \leq N$, allora $\rho(M) \leq \rho(N)$.

Proposizione 3.22. Siano M e N due matrici quadrate non negative. Supponiamo che la matrice N sia irriducibile. Se $M \leq N$ e $\rho(M) = \rho(N)$, allora $M = N$.

Definizione 3.23. Sia M è una matrice quadrata non negativa. M è primitiva se esiste un intero $p \geq 1$ tale che tutti gli elementi della matrice M^p sono positivi.

Proposizione 3.24. Sia M una matrice quadrata primitiva. Esistono vettori v e w i cui elementi sono tutti positivi e tali che

$$Mv = \rho(M)v, \quad {}^t M w = \rho(M)w, \quad {}^t v w = 1.$$

Inoltre,

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \left(\frac{M}{\rho(M)} \right)^n = v {}^t w.$$

Da queste proposizioni, possiamo facilmente dedurre alcune proprietà delle matrici quadrate in cui i coefficienti al di fuori della diagonale sono non negativi.

Proposizione 3.25. *Sia M una matrice quadrata tale che $M_{i,j} \geq 0$ per ogni $i \neq j$. Supponiamo che M sia irriducibile. Allora le seguenti affermazioni sono equivalenti:*

- esiste un vettore $v \neq 0$ tale che $Mv = 0$ e $v \geq 0$;
- $\sigma(M) = 0$.

Dimostrazione. Esiste $k \in \mathbb{R}$ tale che $M + k\mathcal{I}$ è una matrice non negativa. Date le proposizioni 3.20 e il corollario 3.18, abbiamo le equivalenze:

- esiste un vettore $v \neq 0$ tale che $Mv = 0$ e $v \geq 0$;
- esiste un vettore $v \neq 0$ tale che $(M + k\mathcal{I})v = kv$ e $v \geq 0$;
- $\rho(M + k\mathcal{I}) = k$;
- $\sigma(M + k\mathcal{I}) = k$;
- $\sigma(M) = 0$. □

Proposizione 3.26. *Siano M e N matrici quadrate dello stesso ordine tali che $M_{i,j} \geq 0$ e $N_{i,j} \geq 0$ per ogni $i \neq j$. Se $M \leq N$, allora $\sigma(M) \leq \sigma(N)$.*

Dimostrazione. Esiste $k \in \mathbb{R}$ tale che $M + k\mathcal{I}$ è una matrice non negativa. Abbiamo $M + k\mathcal{I} \leq N + k\mathcal{I}$. Data la proposizione 3.21, $\rho(M + k\mathcal{I}) \leq \rho(N + k\mathcal{I})$. Per il corollario 3.18, otteniamo $\sigma(M + k\mathcal{I}) \leq \sigma(N + k\mathcal{I})$. Pertanto $\sigma(M) \leq \sigma(N)$. □

Proposizione 3.27. *Siano M e N due matrici quadrate dello stesso ordine tali che $M_{i,j} \geq 0$ e $N_{i,j} \geq 0$ per ogni $i \neq j$. Supponiamo che la matrice N sia irriducibile. Se $M \leq N$ e $\sigma(M) = \sigma(N)$, allora $M = N$.*

Dimostrazione. Esiste $k \in \mathbb{R}$ tale che $M + k\mathcal{I}$ è una matrice non negativa. Si ha $M + k\mathcal{I} \leq N + k\mathcal{I}$. Per il corollario 3.18, abbiamo

$$\rho(M + k\mathcal{I}) = \sigma(M + k\mathcal{I}) = \sigma(M) + k = \sigma(N) + k = \sigma(N + k\mathcal{I}) = \rho(N + k\mathcal{I}).$$

Dalla proposizione 3.22, abbiamo $M + k\mathcal{I} = N + k\mathcal{I}$. Pertanto $M = N$. □

Capitolo 4

Inizio dell'epidemia da coronavirus in Francia

In quest capitolo studiamo un modello matematico a due fasi S-E-I-R ispirato all'epidemia da coronavirus del 2020. Se i contatti sono ridotti a zero a partire da una certa data T vicina all'inizio dell'epidemia, la dimensione finale dell'epidemia è vicina a quella ottenuta moltiplicando il numero cumulativo di casi $R(T)$ a quella data per la riproduttività \mathcal{R}_0 dell'epidemia. Più in generale, se i contatti sono divisi al tempo T da $q > 1$ in modo che $\mathcal{R}_0/q < 1$, allora la dimensione finale dell'epidemia è vicina a $R(T)\mathcal{R}_0(1 - 1/q)/(1 - \mathcal{R}_0/q)$. I parametri del modello sono approssimativamente adattati ai dati dell'inizio dell'epidemia in Francia.

4.1 Un modello

La figura 4.1(a) mostra il numero cumulativo di casi confermati durante l'epidemia da coronavirus in Francia tra il 25 febbraio e il 29 marzo 2020; questi dati includono sia i dati dei laboratori di biologia medica sia quelli dei pazienti ospedalizzati [79]. È necessario distinguere la data del 15 marzo, a partire dalla quale sono state perentoriamente prese misure drastiche per fermare l'epidemia: chiusura di scuole, ristoranti, ecc. Per queste tre date, il numero cumulativo di casi confermati è aumentato da 13 a 5423 e poi a 40174. La figura 4.1(b) mostra gli stessi dati con una scala verticale logaritmica e linee di regressione lineare. Si possono osservare tre periodi: nel primo, fino al 6 marzo, la crescita è veloce ma piuttosto irregolare; nel secondo, fino al 15 marzo, la crescita è un po' più lenta ma regolare; nel terzo, dal 16 marzo in poi, la crescita è rallentata ma ancora regolare. Se approssimiamo con una linea retta l'insieme dei primi due periodi, dal 25 febbraio al 15 marzo,

troviamo che il numero cumulativo di casi cresce come $e^{\lambda t}$ ad un tasso di $\lambda \approx 0,31$ al giorno [linea tratteggiata con linee lunghe]. Il tempo di raddoppio è di $(\log 2)/\lambda \approx 2,2$ giorni. Se invece ci limitiamo al secondo periodo, con dati particolarmente ben allineati in scala logaritmica, otteniamo $\lambda \approx 0,225$ al giorno e un tempo di raddoppio di 3,1 giorni [linea continua]. Poiché i dati dell'inizio dell'epidemia sono disturbati da una grande quota di nuovi casi importati e da effetti stocastici, la seconda stima è probabilmente la più affidabile. Per il terzo periodo, dopo l'attuazione di misure drastiche, il tempo di raddoppio aumenta a 4,9 giorni [linea tratteggiata].

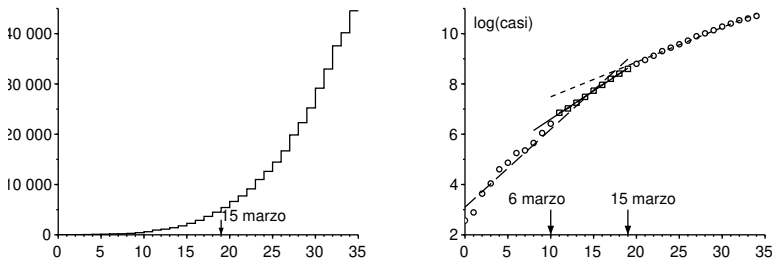


Figura 4.1: a) Numero cumulativo di casi confermati in Francia tra il 25 febbraio e il 29 marzo 2020, secondo *Santé publique France*. b) Logaritmo neperiano di questo numero e linee di regressione lineare.

Ora studieremo un modello matematico ispirato a questa epidemia. Distinguiamo la popolazione in cinque compartimenti secondo una variante del modello S-E-I-R del capitolo 2:

- probabilmente infetto (S),
- infetti in fase latente, cioè non ancora infettivi (E),
- infettivo senza protezione (I),
- rimosso dalla catena di trasmissione essendo contato come un caso confermato (R_1),
- rimosso dalla catena di trasmissione senza essere contato (R_2).

Ognuno di questi ultimi due compartimenti comprende quindi sia coloro che sono ancora infettivi ma isolati, sia coloro che non sono più infettivi perché sono guariti o sono morti. Alcuni pazienti hanno sintomi lievi e rimangono a casa senza essere testati, altri vivono in case di riposo e non sono stati

testati nonostante le complicazioni o addirittura la morte; queste sono le categorie trovate nel compartimento R_2 . Questo modello può ovviamente essere raffinato all'infinito per renderlo più realistico, ma abbiamo cercato qui di limitare il più possibile il numero di parametri sconosciuti. L'obiettivo principale è anche quello di ottenere un risultato teorico sulla dimensione finale dell'epidemia nel caso molto ottimistico in cui un contenimento particolarmente rigoroso permette di passare immediatamente al regime sub-critico, un caso più simile a quello visto in Cina.

Sia N la popolazione totale, supposta grande, in modo che

$$N = S(t) + E(t) + I(t) + R_1(t) + R_2(t).$$

Denotiamo con a il tasso di contatto effettivo, con c il tasso con il quale gli individui latentemente infetti diventano infettivi, e con b il tasso medio con cui gli individui infettivi sono isolati e quindi rimossi dalla catena di trasmissione. Sia inoltre f la frazione di individui infettivi che sono contattati tra i casi confermati al momento dell'isolamento ($0 \leq f \leq 1$); questa frazione può variare nel tempo ma per semplicità sarà assunta come costante. Il modello è

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N}, \quad (4.1)$$

$$\frac{dE}{dt} = aS \frac{I}{N} - cE, \quad (4.2)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad (4.3)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = f b I, \quad (4.4)$$

$$\frac{dR_2}{dt} = (1 - f) b I. \quad (4.5)$$

Per mettere in relazione questo con i dati della figura 4.1, il numero $R_1(t)$ è il numero cumulativo di casi confermati al tempo t . Se assumiamo $R(t) = R_1(t) + R_2(t)$, notiamo che

$$\frac{dR}{dt} = bI. \quad (4.6)$$

Con $R_1(0) = R_2(0) = 0$, si deduce

$$R_1(t) = f R(t), \quad R_2(t) = (1 - f) R(t)$$

per tutti i $t \geq 0$.

All'inizio dell'epidemia, il numero di casi rimane molto piccolo rispetto alla popolazione totale in modo che $S(t) \approx N$, che porta alla linearizzazione

$$\frac{dE}{dt} \approx aI - cE, \quad \frac{dI}{dt} \approx cE - bI.$$

I compartimenti E e I ma anche i compartimenti R_1 e R_2 tendono quindi a crescere esponenzialmente come $e^{\lambda t}$, dove λ è l'autovalore massimo della matrice

$$\begin{pmatrix} -c & a \\ c & -b \end{pmatrix}, \quad (4.7)$$

il cui polinomio caratteristico è

$$\lambda^2 + (b+c)\lambda + c(b-a) = 0. \quad (4.8)$$

Pertanto

$$\lambda = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b+c)^2 - 4c(b-a)}}{2} = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4ac}}{2}. \quad (4.9)$$

Sansonetti [77] afferma che il periodo di incubazione, cioè il periodo prima della comparsa dei sintomi, è di 5–6 giorni. Il periodo di latenza può essere un po' più breve perché si può diventare infettivi prima di mostrare i sintomi. La durata media $1/c$ nella fase latente è fissata a 4 giorni; quindi $c = 0,25$ al giorno.

Il tempo medio nel compartimento I prima dell'isolamento, che è $1/b$, è più difficile da stimare, poiché dipende da molti fattori. Dipende dalle caratteristiche biologiche del virus, dalle caratteristiche degli individui come la loro età, ma anche dalla rapidità con cui vengono isolati i casi, che varia da un paese all'altro. L'epidemia in Francia ebbe luogo quando la gente era già ben consapevole della pandemia; i pazienti non erano troppo lenti per essere isolati. Alcuni non erano affatto infettivi, altri erano infettivi da diversi giorni prima di essere stati isolati. Supponiamo che la media sia dell'ordine di 1 giorno, la forma del modello implica che la distribuzione sia esponenziale. Una media di questo ordine di grandezza si otterrebbe in un modello più raffinato se, per esempio, l'80% degli infetti rimanesse infetto per 0 giorni e il 20% rimanesse infetto per 5 giorni prima di essere isolato. In sintesi, è stato scelto $b = 1$ al giorno.

Dalla formula (4.9), si può dedurre che

$$a = \frac{(2\lambda + b + c)^2 - (b - c)^2}{4c} = (\lambda + b) \left(1 + \frac{\lambda}{c} \right). \quad (4.10)$$

che permetterebbe di calcolare numericamente il tasso di contatto effettivo a dal tasso di crescita osservato λ .

Supponiamo che le misure di salute pubblica possano dividere il tasso di contatto effettivo per un numero q maggiore di 1. Qual è il valore minimo del numero q per poter arrestare l'epidemia? Questo valore, che è la riproductività \mathcal{R}_0 , si ottiene semplicemente notando che quando a è sostituito da $a' = a/q$, il nuovo tasso di crescita dell'epidemia λ' deve essere zero, che secondo l'equazione (4.8) porta a $b - a'/\mathcal{R}_0 = 0$ e a

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a}{b} = \left(1 + \frac{\lambda}{b}\right) \left(1 + \frac{\lambda}{c}\right) \approx 2,3$$

se usiamo il valore numerico $\lambda \approx 0,225$ al giorno suggerito dalla curva epidemica della figura 4.1. Date le incertezze nei parametri b e c , questo può essere solo un valore approssimativo. Come nel capitolo 3, si sarebbe anche potuto notare che \mathcal{R}_0 era il raggio spettrale della matrice

$$\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & b \end{pmatrix}^{-1}.$$

Torniamo al modello S-E-I-R (4.1)-(4.6). Secondo la proposizione 2.2 e la nota 1.4, la dimensione finale dell'epidemia in completa assenza di intervento verifica l'equazione

$$N - R(\infty) = S(0) \exp\left(-\frac{a}{b} \frac{R(\infty)}{N}\right).$$

All'inizio dell'epidemia, ci sono solo poche persone infette nella popolazione, quindi $S(0) \approx N$. L'equazione implicita per la dimensione finale dell'epidemia può essere scritta come

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\mathcal{R}_0 \frac{R(\infty)}{N}\right). \quad (4.11)$$

Con $\mathcal{R}_0 \approx 2,3$ (più esattamente 2,33), troviamo numericamente $R(\infty)/N \approx 87\%$. Solo una frazione f di questi casi sarebbe stata contata.

4.2 Seconda fase con intervento drastico

Supponiamo che ad una certa data T , siano prese misure drastiche in modo che il nuovo tasso di contatto effettivo sia ridotto a 0 quando ci sono $R_1(T)$

casi cumulativi confermati. Per esempio, in Francia c'erano 5423 casi cumulativi confermati al 15 marzo, quando sono entrate in vigore le misure sulle scuole e sui luoghi pubblici. Possiamo allora prevedere quale sarebbe stata la nuova dimensione finale dell'epidemia sotto queste ipotesi ideali $R(\infty)$ o almeno la dimensione confermata $R_1(\infty)$?

Finché $t \leq T$ e il numero totale di casi è ancora una piccola frazione della popolazione totale, abbiamo $S(t) \approx N$ e

$$\frac{dS}{dt} = -aS \frac{I}{N} \approx -aI = -\mathcal{R}_0 b I = -\mathcal{R}_0 \frac{dR}{dt}.$$

Pertanto, integrando,

$$S(t) \approx S(0) - \mathcal{R}_0 R(t).$$

Ma se la data T non è troppo vicina a 0, il numero iniziale di persone infette, $N - S(0)$, è già trascurabile rispetto al numero $R(T)$ di casi al tempo T , così che

$$E(T) + I(T) + R(T) = N - S(T) \approx N - S(0) + \mathcal{R}_0 R(T) \approx \mathcal{R}_0 R(T). \quad (4.12)$$

Inoltre, abbiamo

$$E(t) \approx u e^{\lambda t}, \quad I(t) \approx v e^{\lambda t}, \quad R(t) \approx w e^{\lambda t},$$

dove (u, v) è un autovettore associato al più grande autovalore λ della matrice (4.7). Così

$$-cu + av = \lambda u.$$

Con l'equazione (4.10), troviamo

$$u = \frac{av}{\lambda + c} = \frac{\lambda + b}{c} v.$$

Ne segue

$$E(t) \approx \frac{\lambda + b}{c} v e^{\lambda t} \approx \frac{\lambda + b}{c} I(t), \quad I(t) = \frac{1}{b} \frac{dR}{dt} \approx \frac{\lambda}{b} R(t). \quad (4.13)$$

In particolare, queste equazioni danno approssimazioni di $E(T)$ e $I(T)$ in termini di $R(T)$.

Se i contatti sono poi ridotti a zero, abbiamo per $t > T$

$$\frac{dS}{dt} = 0, \quad \frac{dE}{dt} = -cE, \quad (4.14)$$

mentre le altre equazioni (4.3), (4.4) e (4.5) rimangono identiche. Senza dover risolvere questo sistema, è chiaro che la dimensione finale dell'epidemia sarà

$$R(\infty) = E(T) + I(T) + R(T)$$

poiché ci sono $E(T) + I(T)$ individui infetti che non sono ancora nei compartimenti R al tempo T . Così dalla formula (4.12) otteniamo

$$R(\infty) \approx \mathcal{R}_0 R(T).$$

Poiché in qualsiasi momento $R_1(t) = f R(t)$, deduciamo anche

$$R_1(\infty) \approx \mathcal{R}_0 R_1(T).$$

Così, se i contatti sono ridotti a zero a partire da una certa data vicina all'inizio dell'epidemia – abbastanza vicina in modo che l'approssimazione lineare sia ancora valida ma non così vicina che il numero iniziale di casi infetti diventi trascurabile – allora la dimensione finale (confermata o totale) dell'epidemia è vicina a quella ottenuta moltiplicando il numero cumulativo di casi (confermati o totali) a quella data per la riproduttività \mathcal{R}_0 dell'epidemia. Un risultato simile si ottiene nello stesso modo per un modello S-I-R. Nell'appendice 4.5, tuttavia, notiamo che non è più \mathcal{R}_0 che determina il rapporto $R(\infty)/R(T)$ nei modelli in cui il periodo infettivo non è distribuito esponenzialmente, ma una espressione più complicata.

Con $R_1(T) = 5423$ e $\mathcal{R}_0 \approx 2,33$, si ottiene $R_1(\infty) \approx 12600$. Sottolineiamo ancora una volta l'incertezza intorno ai parametri b e c , che si riflette nel valore di $R_1(\infty)$, così come il carattere ovviamente troppo ottimistico di una riduzione dei contatti a 0.

Si noti di passaggio l'analogia con il concetto di «potenziale di crescita» delle popolazioni in demografia [66, p. 176]. Questo è il rapporto tra la popolazione finale stazionaria e la popolazione in un certo istante se la fertilità è improvvisamente divisa in quell'istante dalla riproduttività \mathcal{R}_0 , in modo che la popolazione finisca con un tasso di crescita asintotico zero. Keyfitz ha ottenuto una formula relativamente semplice per il potenziale di crescita, che coinvolge anche \mathcal{R}_0 sebbene in modo più complicato del nostro modello S-E-I-R [66, p. 179] procedendo in modo simile al nostro calcolo, e assumendo che la popolazione in questo momento sia «stabile» nel senso di Lotka (cioè condizione data dal primo autovettore).

Si noti anche che stimare $E(T) + I(T) + R(T)$ da $R(T)$ da solo è analogo al problema sorto nei primi giorni dell'epidemia di HIV nella stima del numero di persone sieropositive dal numero di casi di AIDS riportati.

La figura 4.2 illustra questo modello a due fasi. Abbiamo preso $N = 65 \times 10^6$ (la popolazione totale della Francia) e le condizioni iniziali

$$S(0) = N - 1, \quad E(0) = 1, \quad I(0) = 0, \quad R(0) = 0. \quad (4.15)$$

Il parametro a è dato dalla formula (4.10) con $\lambda = 0,225$ al giorno, come nella figura 4.1. Poche informazioni sono disponibili sul parametro f , tranne a posteriori che un gran numero di morti dovute al virus nelle case di cura non sono state contate tra i casi confermati all'inizio dell'epidemia; fissiamo $f = 0,5$ per illustrazione. Abbiamo preso $T = 43,2$ giorni in modo che $R_1(T) \approx 5438$ sia vicino ai dati 5423 del 15 marzo. Se continuiamo la simulazione per un tempo un po' più lungo di quello riportato in figura, troviamo numericamente $R_1(\infty)/R_1(T) \approx 2,3 \approx \mathcal{R}_0$. Si noti anche che il numero di casi impiega una quindicina di giorni dopo la data T di contenimento per stabilizzarsi. Questo tempo è legato al reciproco dell'autovalore più grande della matrice

$$\begin{pmatrix} -c & 0 \\ c & -b \end{pmatrix},$$

che è $-c$ nel nostro esempio numerico.

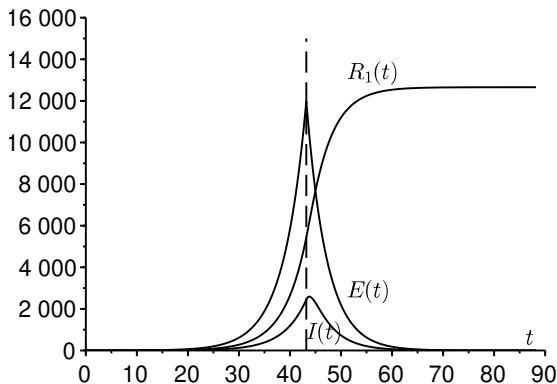


Figura 4.2: Esempio di simulazione del modello bifase. La data T di confinamento è rappresentata da una linea verticale tratteggiata.

La figura 4.3 mostra come il rapporto $R_1(\infty)/R_1(T)$ varia con il tempo T quando il tasso di contatto è ridotto a zero. C'è effettivamente un plateau dove questo rapporto è vicino a \mathcal{R}_0 . Quando $T \rightarrow 0$, abbiamo $R_1(T) \rightarrow 0$ e

$R_1(\infty) \rightarrow f(E(0) + I(0)) > 0$, quindi il rapporto $R_1(\infty)/R_1(T)$ tende a infinito. Il rapporto si avvicina a \mathcal{R}_0 quando T è dell'ordine dell'inverso della differenza tra i due autovalori della matrice (4.7). Quando invece $T \rightarrow +\infty$, allora l'intervento arriva troppo tardi; l'epidemia è già passata e $R_1(\infty)/R_1(T) \rightarrow 1$. L'ampiezza del plateau dove $R_1(\infty)/R_1(T)$ è vicino a \mathcal{R}_0 dovrebbe crescere come $\log N)/\lambda$ quando $N \rightarrow +\infty$, che è lo stesso comportamento del tempo al picco epidemico nel modello S-E-I-R con coefficienti costanti (vedasi capitolo 2).

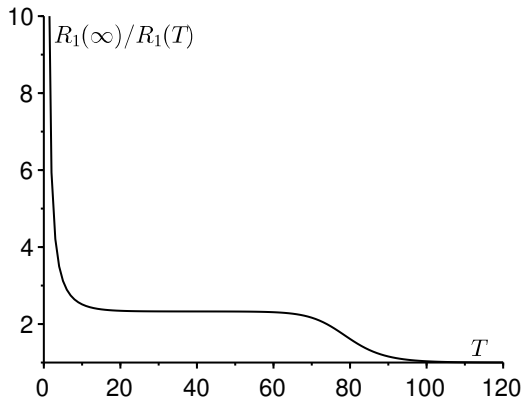


Figura 4.3: Il rapporto $R_1(\infty)/R_1(T)$ in funzione di T .

4.3 Una generalizzazione

In realtà, il tasso di contatto effettivo non può ovviamente essere zero per $t > T$. Il valore ottenuto per $R(\infty)$ può tuttavia essere considerato come un limite inferiore del valore reale poiché è certo che la dimensione finale dell'epidemia sarà maggiore con contatti non nulli che con contatti nulli per $t > T$. Tuttavia, bisogna ricordare che i modelli epidemici di tipo S-I-R o S-E-I-R con un tasso di contatto variabile non sono «monotoni»: una riduzione del tasso di contatto può talvolta portare a una dimensione finale dell'epidemia più grande (vedasi capitolo 13).

Consideriamo quindi il caso in cui il tasso di contatto non è ridotto a 0 ma semplicemente diviso per un numero $q > 1$. La riduzione a 0 corrisponde al

caso limite in cui q tende all'infinito. Abbiamo per $t > T$,

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{a}{q} S \frac{I}{N}, \quad \frac{dE}{dt} = \frac{a}{q} S \frac{I}{N} - cE, \quad (4.16)$$

mentre le equazioni (4.3), (4.4) e (4.5) rimangono identiche. Abbiamo per $t > T$

$$\frac{1}{S} \frac{dS}{dt} = -\frac{a}{qbN} \frac{dR}{dt}.$$

Integrando tra $t = T$ e $t = +\infty$, si ricava

$$\log \frac{S(\infty)}{S(T)} = -\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N},$$

dove $\mathcal{R}_0 = a/b > 1$. Poiché $S(\infty) = N - R(\infty)$, abbiamo

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} = \frac{S(T)}{N} \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right). \quad (4.17)$$

Supponiamo come nella sezione 4.2 che il tempo T non sia né troppo piccolo né troppo grande, cioè che sia nel plateau della figura 4.3. In prima approssimazione, $S(T) \approx N$ e $R(T)$ sono ancora piccoli rispetto a N . Si presentano allora due casi.

Se $1 < q < \mathcal{R}_0$, allora un argomento grafico che consiste nel tracciare il primo e il secondo membro dell'equazione (4.17) in funzione di $R(\infty)/N$ mostra che la soluzione $R(\infty)/N$ non è piccola, ma vicina alla soluzione positiva dell'equazione

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty)}{N}\right). \quad (4.18)$$

Se al contrario $q > \mathcal{R}_0$, allora la soluzione $R(\infty)/N$ dell'equazione (4.17) è piccola. Poiché $S(T) \approx N - \mathcal{R}_0 R(T)$, un'espansione del primo ordine dell'esponenziale in equazione (4.17) porta a

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N}\right] \left[1 - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}\right].$$

Considerando solo i termini di ordine più basso, troviamo

$$1 - \frac{R(\infty)}{N} \approx 1 - \frac{\mathcal{R}_0 R(T)}{N} - \frac{\mathcal{R}_0}{q} \frac{R(\infty) - R(T)}{N}.$$

Infine,

$$R(\infty) \approx R(T) \mathcal{R}_0 \frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q}. \quad (4.19)$$

Quando $q \rightarrow +\infty$, troviamo $R(\infty) \approx R(T) \mathcal{R}_0$. Notiamo anche che

$$\frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q} > 1,$$

come dovrebbe essere. Una relazione identica alla formula (4.19) lega $R_1(\infty)$ e $R_1(T)$.

La formula (4.19) è facilmente interpretabile. Gli infettati al tempo T che non sono ancora nei compartimenti R infettano in media \mathcal{R}_0/q persone suscettibili e ciascuna di queste infetterà a sua volta \mathcal{R}_0/q persone suscettibili, ecc. secondo una serie geometrica di ragione $\mathcal{R}_0/q < 1$. Così

$$\begin{aligned} R(\infty) &\approx R(T) + [E(T) + I(T)] \left[1 + \frac{\mathcal{R}_0}{q} + \left(\frac{\mathcal{R}_0}{q}\right)^2 + \left(\frac{\mathcal{R}_0}{q}\right)^3 + \dots \right] \\ &\approx R(T) + \frac{E(T) + I(T)}{1 - \mathcal{R}_0/q}. \end{aligned}$$

Ora abbiamo visto con la formula (4.12) che

$$E(T) + I(T) \approx R(T)(\mathcal{R}_0 - 1).$$

Pertanto troviamo

$$R(\infty) \approx R(T) \left[1 + \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{1 - \mathcal{R}_0/q} \right] \approx R(T) \mathcal{R}_0 \frac{1 - 1/q}{1 - \mathcal{R}_0/q}.$$

La figura 4.4 mostra la dimensione finale dell'epidemia in scala logaritmica, $\log(R(\infty)/N)$ in funzione del parametro di riduzione q , ottenuta mediante simulazione numerica del sistema (4.1)-(4.6) per $t < T$ con condizioni iniziali (4.15), e poi il sistema (4.16) per $t > T$. Come nella figura 4.2, la popolazione totale è $N = 65 \times 10^6$ e il parametro a è dato dalla formula (4.10) con $\lambda = 0,225$ al giorno; inoltre $f = 0,5$ e $T = 43,2$ giorni sono presi in modo che $R_1(T) \approx 5438$. La figura mostra anche il risultato della formula (4.19) per $q > \mathcal{R}_0$. Infine, mostra la soluzione positiva dell'equazione (4.18) per $q < \mathcal{R}_0$. Vediamo che entrambe le approssimazioni cessano di essere valide in prossimità di $q = \mathcal{R}_0$.

La dimensione finale dell'epidemia varia di diversi ordini di grandezza quando il parametro q è vicino a \mathcal{R}_0 . Essendo difficile da quantificare, anche in questo settore è difficile prevedere la dimensione finale dell'epidemia. Solo se il parametro q è significativamente più grande di \mathcal{R}_0 la previsione con la formula (4.19) diventa meno sensibile.

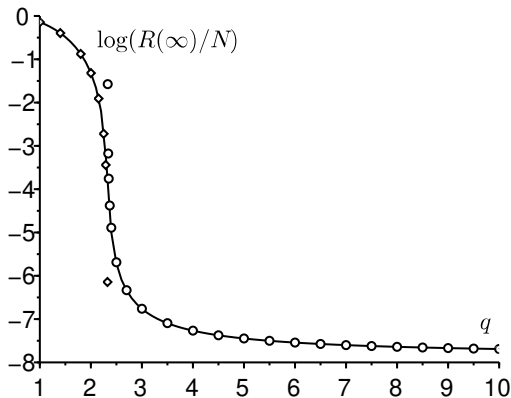


Figura 4.4: Il logaritmo della frazione finale infetta, $\log(R(\infty)/N)$, come funzione del parametro di riduzione q [linea continua], rispetto alla formula (4.19) [piccoli cerchi] valida per $q > \mathcal{R}_0$ e alla soluzione dell'equazione (4.18) [piccoli diamanti] valida per $q < \mathcal{R}_0$.

4.4 Stima del parametro di riduzione

Proviamo a stimare il parametro q adattando una simulazione del modello ai dati dal 15 marzo al 15 aprile 2020. Tuttavia, [79] avverte che «il numero di casi confermati in Francia non riflette più in modo soddisfacente la dinamica dell'epidemia», poiché «i pazienti con segni di COVID-19 non sono più sistematicamente confermati da un test biologico».

Si parte da $R_1(T) = 5423$ e dalle relazioni $R(T) = R_1(T)/f$ e $R_2(T) = (1-f)R(T)$. Poiché i dati degli 8 giorni precedenti sono particolarmente ben allineati, iniziamo la simulazione del modello con $R(T-\theta) \approx e^{-\lambda\theta} R(T)$ dove $\lambda = 0,225$ al giorno e $\theta = 8$ giorni, con le stime corrispondenti (4.13)

$$I(T-\theta) \approx \frac{\lambda}{b} R(T-\theta), \quad E(T-\theta) \approx \frac{\lambda+b}{c} I(T-\theta),$$

e con $S(T-\theta) = N - E(T-\theta) - I(T-\theta) - R(T-\theta)$.

Per $t > T$, il tasso di contatto effettivo è a/q e si cerca di adattare $R_1(t)$ ai dati fino al 15 aprile. Il miglior adattamento è intorno a $q = 1,7$ (fig. 4.5). Poiché questo valore è inferiore alla riproduttività \mathcal{R}_0 , sembrerebbe che le misure di contenimento siano insufficienti. Gli ultimi punti della figura mostrano che la deviazione dal modello sta crescendo nella direzione di

un rallentamento dell'epidemia reale. Può essere che il valore di f scelto non sia appropriato o che sia variato durante l'epidemia. Oppure il modello può essere un po' troppo semplicistico; in particolare, ci si aspetta che una distribuzione non esponenziale del tempo trascorso nei diversi compartimenti influenzi il momento in cui la curva inizia a piegarsi.

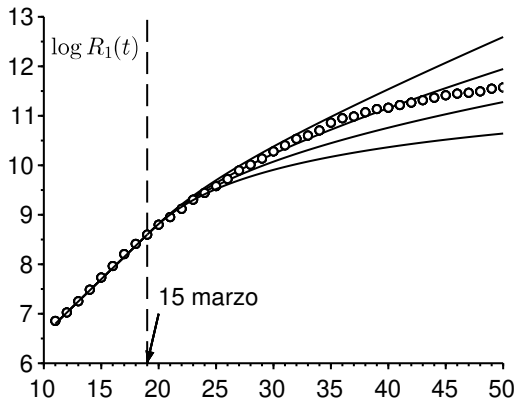


Figura 4.5: Logaritmo del numero di casi registrati tra il 7 marzo e il 15 aprile [piccoli cerchi, dati di *Santé publique France*] e $\log(R_1(t))$ in funzione del tempo t in quattro simulazioni con, dall'alto in basso $q \in \{1,5; 1,7; 2; 2,5\}$.

In conclusione, abbiamo esplorato uno scenario a due fasi in cui il tasso di contatto è ridotto a partire da una certa data. Abbiamo trovato una semplice formula approssimativa per la dimensione finale dell'epidemia in funzione del numero di casi rilevati al momento della riduzione. Tuttavia, questo risultato deve ancora essere enunciato e dimostrato in modo più rigoroso, probabilmente facendolo apparire come un risultato asintotico quando $N \rightarrow +\infty$.

4.5 Appendice: un periodo infettivo non esponenziale

Consideriamo un modello S-I-R con un periodo infettivo che non è necessariamente distribuito esponenzialmente. Sia $I(t, x)$ la densità di persone infettate da x unità di tempo al tempo t . Sia $a(x)$ il tasso di contatto effettivo e $b(x)$ il tasso al quale le persone infette cessano di trasmettere l'infezione.

All'inizio dell'epidemia abbiamo

$$I(t, 0) \approx \int_0^{+\infty} a(x) I(t, x) dx$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -b(x) I(t, x)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x) I(t, x) dx$$

Si deduce, come nella teoria della popolazione stabile di Lotka [3, capitolo 24] che

$$I(t, x) \approx k e^{\lambda t} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy}$$

dove k è una costante e il tasso di crescita λ è la soluzione unica dell'equazione

$$1 = \int_0^{+\infty} a(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx.$$

Se poniamo

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) dx,$$

il problema è stimare $I(T) + R(T)$ da $R(T)$. Ora

$$\lambda R(T) \approx \frac{dR}{dt}(T) = \int_0^{+\infty} b(x) I(T, x) dx$$

$$\approx \int_0^{+\infty} b(x) k e^{\lambda T} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx.$$

Deduciamo pertanto

$$k \approx \frac{\lambda R(T) e^{-\lambda T}}{\int_0^{+\infty} b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx}.$$

Infine,

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \approx \frac{\lambda \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx}{\int_0^{+\infty} b(x) e^{-\lambda x - \int_0^x b(y) dy} dx} + 1.$$

Il secondo membro non ha nessuna ragione particolare per coincidere con la riproduttività

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} a(x) e^{-\int_0^x b(y) dy} dx$$

(proposizione 3.14). Nel caso speciale in cui i tassi sono costanti, con $a(x) \equiv a$ e $b(x) \equiv b$, però, abbiamo $\lambda = a - b$ e quindi

$$\frac{I(T) + R(T)}{R(T)} \approx \frac{\lambda}{b} + 1 = \frac{a}{b} = \mathcal{R}_0.$$

Capitolo 5

Modelli stocastici

Innanzitutto si presenta una formula per la probabilità di estinzione di un'epidemia modellata da un processo di ramificazione multi-tipo è presentata quando questo processo è costruito da modelli compartimentali rappresentati da sistemi di equazioni differenziali. Poi si studia la durata media di un'epidemia in un modello stocastico S-I-S quando la dimensione della popolazione è grande.

5.1 Probabilità di estinzione delle epidemie

5.1.1 Processi di ramificazione

All'inizio di un'epidemia, gli effetti stocastici sono importanti e possono portare all'estinzione dell'epidemia anche se $\mathcal{R}_0 > 1$. Si possono quindi immaginare modelli che sono processi di ramificazione di tipo m in tempo continuo e che sono costruiti con i coefficienti delle matrici A, B e C del § 3.1. Si tratta allora di calcolare la probabilità di estinzione in questi modelli se si parte da $t = 0$ con n_j infetti del tipo j per $1 \leq j \leq m$. I n_j sono interi. Questa probabilità ha la forma di un prodotto

$$\omega_1^{n_1} \dots \omega_m^{n_m}$$

[54, § 3.7]. Cerchiamo una formula generale che colleghi le probabilità ω_j e le matrici A, B e C.

Mostreremo che il vettore delle probabilità di estinzione (ω_j) , quando $\mathcal{R}_0 > 1$, è la soluzione unica in $[0; 1]^m$ del problema di punto fisso

$$\omega_j = \frac{\sum_i A_{i,j} \omega_i \omega_j + B_{j,j} - \sum_{i \neq j} C_{i,j} \omega_i}{\sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j}} \quad (5.1)$$

con $1 \leq j \leq m$. Questo può anche essere scritto, come vedremo,

$$\sum_i (1 - \omega_i)(A_{i,j} \omega_j - B_{i,j} - C_{i,j}) = 0 \quad (5.2)$$

con $1 \leq j \leq m$. Se denotiamo $[1 - \omega_i]$ il vettore riga $(1 - \omega_1, \dots, 1 - \omega_m)$ e con $\text{diag}[\omega_i]$ la matrice diagonale con la ω_i sulla diagonale, il sistema assume una forma più compatta:

$$[1 - \omega_i](A \text{diag}[\omega_i] - B - C) = 0. \quad (5.3)$$

La formula (5.2) può essere generalizzata al caso di un ambiente periodico (vedasi capitolo 17).

Dimostrazione. Costruiamo il modello stocastico associato naturalmente al modello deterministico (3.1). Si suppone che con un tasso $A_{i,j}$, ogni persona infetta di tipo j sia in qualche modo sostituita da due persone, una di tipo i , l'altra di tipo j : c'è stata una nuova infezione. Ciò significa che la probabilità di questo evento è $A_{i,j} dt + o(dt)$ durante un intervallo di tempo infinitesimo dt . Ogni persona infetta del tipo j cessa di essere infettiva al tasso $B_{j,j}$. Ogni persona infettata del tipo j si trasforma in una persona infettata del tipo i al tasso $-C_{i,j}$ per $i \neq j$. Schematicamente,

$$j \xrightarrow[A_{i,j}]{} i + j, \quad j \xrightarrow[B_{j,j}]{} \emptyset, \quad j \xrightarrow[-C_{i,j}]{} i \quad (i \neq j).$$

Siccome $-\sum_{i \neq j} C_{i,j} = C_{j,j}$, ogni persona infetta del tipo j subisce uno dei tre eventi di cui sopra ne con il tasso totale

$$\lambda_j = \sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j}.$$

Sia $g_j(x_1, \dots, x_m)$ la funzione generatrice del numero di persone dei diversi tipi generati da una persona di tipo j secondo lo schema precedente se fermiamo il processo dopo un evento. Abbiamo

$$g_j(x_1, \dots, x_m) = \frac{1}{\lambda_j} \left(\sum_i A_{i,j} x_i x_j + B_{j,j} + \sum_{i \neq j} (-C_{i,j}) x_i \right).$$

Dalla teoria dei processi di ramificazione multi-tipo [54, teorema 3.7.5], che è una generalizzazione della teoria dei processi di Bienaymé-Galton-Watson [3], sappiamo che quando $\mathcal{R}_0 > 1$ (cioè nel caso supercritico dove $\sigma(A -$

$B - C) > 0$ per il corollario 3.8), le probabilità $(\omega_1, \dots, \omega_m)$ sono l'unica soluzione in $[0; 1]^m$ del problema del punto fisso

$$g_j(\omega_1, \dots, \omega_m) = \omega_j$$

per $1 \leq j \leq m$. Questo può anche essere scritto come

$$\sum_i A_{i,j} \omega_i \omega_j + B_{j,j} + \sum_{i \neq j} (-C_{i,j}) \omega_i = \omega_j \lambda_j = \omega_j \left(\sum_i A_{i,j} + B_{j,j} + C_{j,j} \right).$$

Quindi, raccogliendo i vari termini nell'espressione precedente,

$$-\sum_i C_{i,j} \omega_i + B_{j,j}(1 - \omega_j) = \omega_j \sum_i A_{i,j}(1 - \omega_i).$$

Poiché $\sum_i C_{i,j} = 0$, aggiungiamo questo termine a primo membro:

$$\sum_i C_{i,j}(1 - \omega_i) + B_{j,j}(1 - \omega_j) = \omega_j \sum_i A_{i,j}(1 - \omega_i),$$

espressione che risulta infatti identica all'equazione (5.2) poiché $B_{i,j} = 0$ per $i \neq j$.

5.1.2 Esempi

Per il modello S-I-R del capitolo 1, c'è solo un compartimento infetto, il compartimento I. L'equazione (5.3) si riduce a

$$(1 - \omega)(a\omega - b) = 0,$$

in modo che

$$\omega = \frac{b}{a} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

se $\mathcal{R}_0 > 1$

Come secondo esempio, consideriamo una variante del modello S-E-I-R con la demografia. Poniamo $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ la popolazione totale, v il numero di nascite per unità di tempo, a il tasso di contatto effettivo, μ la mortalità naturale, c il tasso al quale le persone in fase latente diventano infettive, b il tasso al quale le persone infettive guariscono e ε la mortalità in eccesso durante il periodo infettivo. Allora si può proporre il seguente

modello:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= v - aS \frac{I}{N} - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} &= aS \frac{I}{N} - (\mu + c)E, \\ \frac{dI}{dt} &= cE - (\mu + \varepsilon + b)I, \\ \frac{dR}{dt} &= bI - \mu R.\end{aligned}$$

In assenza di malattia, lo stato stazionario è $S = N^* = v/\mu$. All'inizio di un'epidemia, la popolazione è costituita quasi interamente da individui suscettibili, cosicché $S \approx N \approx N^*$. Questo dà il modello linearizzato

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &\approx -(\mu + c)E + aI, \\ \frac{dI}{dt} &\approx cE - (\mu + \varepsilon + b)I.\end{aligned}$$

Usando le notazioni del paragrafo precedente, abbiamo

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & \mu + \varepsilon + b \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}.$$

Pertanto

$$A(B+C)^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{ac}{(c+\mu)(\mu+\varepsilon+b)} & \frac{a}{\mu+\varepsilon+b} \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

e

$$\mathcal{R}_0 = \frac{ac}{(c+\mu)(\mu+\varepsilon+b)}.$$

Si noti che $c/(c+\mu)$ è la probabilità che una persona appena entrata nel compartimento E raggiunga il compartimento I senza morire nel frattempo. Supponiamo $\mathcal{R}_0 > 1$. Il sistema (5.3) si scrive

$$(1-\omega_1 \quad 1-\omega_2) \left[\begin{pmatrix} 0 & a \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_1 & 0 \\ 0 & \omega_2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} c+\mu & 0 \\ -c & \mu+\varepsilon+b \end{pmatrix} \right] = 0.$$

Troviamo così le due equazioni

$$-(c+\mu)(1-\omega_1) + c(1-\omega_2) = 0, \quad a\omega_2(1-\omega_1) - (\mu+\varepsilon+b)(1-\omega_2) = 0,$$

quindi la soluzione in $[0; 1]^2$ è

$$\omega_1 = \frac{\mu + c/\mathcal{R}_0}{\mu + c}, \quad \omega_2 = \frac{1}{\mathcal{R}_0}.$$

Allo stesso modo, calcoliamo le probabilità di estinzione per un modello della malaria (vedasi capitolo 9). Sia a la frequenza delle punture, b_1 il tasso di guarigione umana, b_2 la mortalità delle zanzare, N_1 il numero di umani e N_2 il numero di zanzare. Se I_1 è il numero di esseri umani infetti e I_2 il numero di zanzare infette, allora il modello linearizzato è della forma

$$A = \begin{pmatrix} 0 & a \\ aN_2/N_1 & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix}, \quad C = 0.$$

Troviamo

$$\mathcal{R}_0 = a\sqrt{\frac{N_2/N_1}{b_1 b_2}}.$$

Il sistema (5.3) si scrive

$$(1 - \omega_1 \quad 1 - \omega_2) \left[\begin{pmatrix} 0 & a \\ aN_2/N_1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \omega_1 & 0 \\ 0 & \omega_2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix} \right] = 0.$$

Alla fine dei calcoli troviamo

$$\omega_1 = \frac{b_2 + a}{b_2(\mathcal{R}_0)^2 + a}, \quad \omega_2 = \frac{b_2 + a/(\mathcal{R}_0)^2}{b_2 + a}.$$

Tuttavia, anche quando ci sono solo due tipi di persone infette, il sistema di due equazioni di secondo grado (5.2) porta solitamente a un'equazione polinomiale di grado 4 per ciascuna delle probabilità ω_j . Poiché 1 è sempre una radice, siamo ridotti a un'equazione di grado 3 che in generale non può essere ridotta ulteriormente. Questo è il caso, per esempio, di un modello S-I-S o S-I-R con migrazione tra due siti, cosicché il sistema linearizzato per gli individui infetti (I_1, I_2) in entrambi i siti è della forma

$$A = \begin{pmatrix} a_1 & 0 \\ 0 & a_2 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} b_1 & 0 \\ 0 & b_2 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c_1 & -c_2 \\ -c_1 & c_2 \end{pmatrix}.$$

È solo la presenza di molti zeri nelle matrici A, B e C che permette calcoli espliciti relativamente semplici nel caso del modello S-E-I-R o del modello della malaria. Se ci si accontenta di calcoli numerici, allora invece di usare il sistema (5.3), si ottiene il punto fisso in $[0; 1]^m$ del sistema (5.1) con semplici iterazioni a partire da $(x_1, \dots, x_m) = (0, \dots, 0)$.

5.2 Modello S-I-S

Il modello stocastico S-I-S, in cui gli individui infetti diventano nuovamente suscettibili quando guariscono, è un caso speciale di un processo di nascita e morte in cui il «tasso di nascita» è quadratico mentre il «tasso di morte» è lineare [63]. È stato studiato in dettaglio quando l'ambiente è assunto come costante. Sia a il tasso di contatto effettivo e b il tasso di recupero. Sia N la dimensione della popolazione. Se ci sono n persone infette al tempo t , allora ci sono $N - n$ persone suscettibili:

- la probabilità di avere $n + 1$ persone infette al tempo $t + dt$, con dt infinitesima, è $an(1 - n/N)dt + o(dt)$;
- la probabilità di avere $n - 1$ persone infette al tempo $t + dt$ è $bndt + o(dt)$.

La figura 5.1 mostra un esempio di simulazione di questo modello. Tutte le simulazioni raggiungono alla fine lo stato di assorbimento $n = 0$ dove non ci sono più individui infetti e l'epidemia si ferma [80, § 2.13]. Una domanda fondamentale è in quanto tempo in media questo accade. Questo è in qualche modo analogo al problema di fissare un gene per deriva genetica [3, capitolo 20].

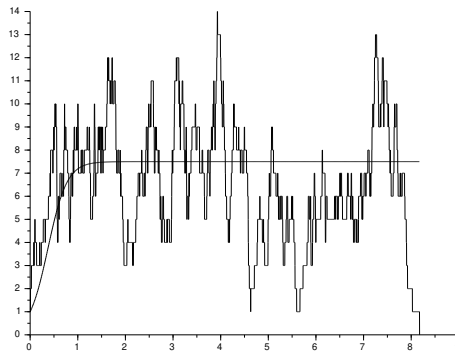


Figura 5.1: Esempio di simulazione con $a = 10$, $b = 5$ e $N = 15$ [curva fluttuante]; soluzione del modello deterministico $dI/dt = aI(1 - I/N) - bI$ associato [curva liscia].

La probabilità $P_n(t)$ di avere $n \geq 1$ persone infette al tempo t soddisfa l'equazione

$$\begin{aligned} \frac{dP_n}{dt} = & a(n-1)[1 - (n-1)/N]P_{n-1} \\ & - [an(1 - n/N) + bn]P_n + b(n+1)P_{n+1} \end{aligned} \quad (5.4)$$

per $1 \leq n \leq N-1$, mentre

$$\begin{aligned} \frac{dP_0}{dt} &= bP_1, \\ \frac{dP_N}{dt} &= a(N-1)[1 - (N-1)/N]P_{N-1} - bNP_N. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Senza entrare nei dettagli, poiché i calcoli saranno ripetuti in un ambiente periodico nel capitolo 19, ci si aspetta che per tutte le $1 \leq n \leq N$, $P_n(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow +\infty$, mentre $P_0(t) \rightarrow 1$. Più precisamente,

$$P_n(t) \approx e^{\lambda_1 t} \pi_n$$

per $1 \leq n \leq N$ con $\lambda_1 < 0$ e $\pi_n > 0$. Inoltre, $P_0(t) \approx 1 + e^{\lambda_1 t} \pi_0$ con $\pi_0 < 0$ e

$$\sum_{n=0}^N \pi_n = 0. \quad (5.6)$$

I numeri π_n soddisfano l'equazione

$$\begin{aligned} \lambda_1 \pi_n = & a(n-1)[1 - (n-1)/N] \pi_{n-1} \\ & - [an(1 - n/N) + bn] \pi_n + b(n+1) \pi_{n+1}. \end{aligned} \quad (5.7)$$

I risultati analitici possono essere ottenuti nel limite quando la dimensione N della popolazione diventa grande. In tutto questo paragrafo assumeremo $a > b$: questo è il caso supercritico, il più interessante. La figura 5.2 mostra come appare la soluzione $P_n(t)$ in un esempio con $N = 100$ prima di convergere alla misura concentrata in $n = 0$: si avvicina a uno stato metastabile, la distribuzione quasi-stazionaria $(\pi_n)_{1 \leq n \leq N}$. Numericamente, l'autovalore λ_1 che dà la velocità di convergenza è estremamente piccolo (circa -4×10^{-8}). L'aspettativa τ del tempo necessario all'estinzione dell'epidemia, anche partendo da una sola persona infetta, è dell'ordine di $-1/\lambda_1$ e quindi estremamente grande. Infatti, mentre l'epidemia può estinguersi rapidamente in una frazione delle simulazioni a causa della piccolezza di questa condizione iniziale, il tempo di estinzione è molto grande nella frazione complementare, e pertanto anche l'aspettativa τ risulta molto grande.

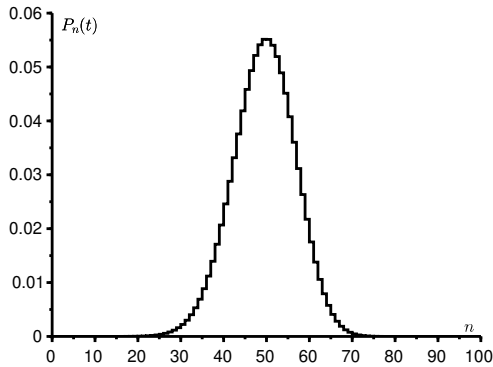


Figura 5.2: Soluzione del sistema (5.4) al tempo $t = 20$ se $a = 10$, $b = 5$, $N = 100$ e se si parte da $N/2$ persone infette a $t = 0$.

Usiamo il metodo Brillouin, Kramers e Wentzel o BKW, che è classico in fisica [55]. Supponiamo che

$$x = n/N, \quad 0 \leq x \leq 1.$$

Quando N è grande, abbiamo

$$\pi_n \approx e^{-NS(x)}$$

per $1 \leq n \leq N$ e per qualche funzione $S(x)$. Inserendo

$$\pi_{n+1} \approx e^{-NS(x+\frac{1}{N})} \approx \exp\left(-NS(x) - \frac{dS}{dx}(x)\right),$$

$$\pi_{n-1} \approx \exp\left(-NS(x) + \frac{dS}{dx}(x)\right)$$

nell'equazione (5.7) e trascurando il termine $\lambda_1 \pi_n$ a causa della piccolezza di λ_1 , si ottiene l'equazione stazionaria di Hamilton-Jacobi

$$H\left(x, \frac{dS}{dx}\right) = 0 \tag{5.8}$$

con l'Hamiltoniana

$$\begin{aligned} H(x, p) &= ax(1-x)(e^p - 1) + bx(e^{-p} - 1) \\ &= x(1 - e^{-p})[a(1-x)e^p - b]. \end{aligned} \tag{5.9}$$

Il ramo non banale della linea di livello $H = 0$, quello con $a(1-x)e^p - b = 0$, porta alla formula

$$S(x) = x \log(b/a) + x + (1-x) \log(1-x) + \text{costante}. \quad (5.10)$$

Questa funzione ha un minimo (fig. 5.3) quando $x = x^* = 1 - b/a$.

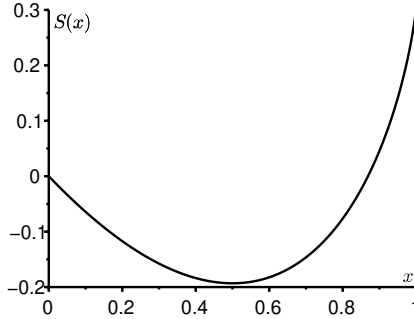


Figura 5.3: La funzione $S(x)$ tale che $S(0) = 0$ se $a = 10$ e $b = 5$.

Infine, dalle equazioni (5.5) e (5.6) segue che

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= b \frac{\pi_1}{\pi_0} = -b \frac{\pi_1}{\sum_{n=1}^N \pi_n} \\ &\approx -b \frac{e^{-NS(1/N)}}{\sum_{n=1}^N e^{-NS(n/N)}} \approx -b e^{-N[S(0) - \min(S)]}. \end{aligned} \quad (5.11)$$

Insieme a $\tau \approx -1/\lambda_1$, otteniamo

$$\frac{\log \tau}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} c \stackrel{\text{def}}{=} S(0) - S(x^*) = b/a - 1 - \log(b/a) > 0. \quad (5.12)$$

o $\tau \approx e^{cN}$. Il numero c è l'altezza tra il fondo e il bordo $x = 0$ della «buca di potenziale» $S(x)$. L'aspettativa del tempo all'estinzione cresce esponenzialmente con la dimensione della popolazione.

Equivalentemente, il sistema hamiltoniano

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p} = ax(1-x)e^p - bxe^{-p}, \quad (5.13)$$

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -a(1-2x)(e^p - 1) - b(e^{-p} - 1), \quad (5.14)$$

ha un'orbita eteroclina (fig. 5.4) che collega i punti di equilibrio

$$(x^*, 0) = (1 - b/a, 0) \quad \text{et} \quad (0, p^*) = (0, \log(b/a)).$$

Questo è il ramo della linea di livello $H = 0$ menzionato sopra. Inoltre,

$$c = \int_{x^*}^0 p dx = \int_{x^*}^0 \frac{dS}{dx} dx = S(0) - S(x^*),$$

è il primo integrale preso lungo quest'orbita.

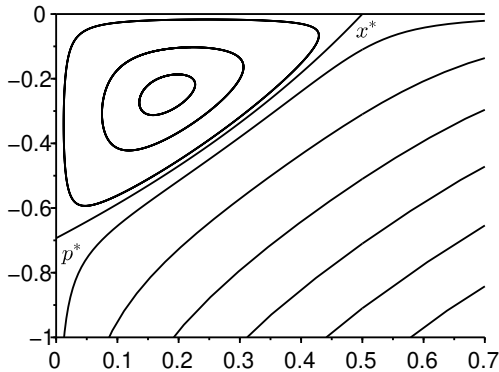


Figura 5.4: Il sistema hamiltoniano (5.13)-(5.14) nel piano (x, p) con in particolare l'orbita eteroclina che collega $(x^*, 0)$ a $(0, p^*)$, con $a = 10$ e $b = 5$.

Nota 5.1. Stime più accurate possono essere ottenute con la soluzione raffinata BKW

$$\pi_n \approx e^{-NS_0(n/N) - S_1(n/N)}.$$

. Inserendo

$$\pi_{n+1} \approx \exp \left(-NS_0(x) - \frac{dS_0}{dx}(x) - \frac{1}{2N} \frac{d^2S_0}{dx^2}(x) - S_1(x) - \frac{1}{N} \frac{dS_1}{dx}(x) \right)$$

e un'espressione simile per π_{n-1} nell'equazione (5.7) e separando i termini di grado superiore, otteniamo l'equazione di Hamilton-Jacobi (5.8) per $S_0(x)$ e

l'equazione

$$\begin{aligned} & \left[ax(1-x) \exp\left(\frac{dS_0}{dx}\right) - bx \exp\left(-\frac{dS_0}{dx}\right) \right] \frac{dS_1}{dx} \\ &= a \exp\left(\frac{dS_0}{dx}\right) \left[1 - 2x + \frac{x(1-x)}{2} \frac{d^2S_0}{dx^2} \right] + b \exp\left(-\frac{dS_0}{dx}\right) \left[-1 + \frac{x}{2} \frac{d^2S_0}{dx^2} \right] \end{aligned}$$

per $S_1(x)$. Così $S_0(x)$ è data dalla formula (5.10) e l'equazione per $S_1(x)$ porta a

$$S_1(x) = \log\left(x\sqrt{1-x}\right) + \text{costante.}$$

Pertanto

$$\pi_n \approx k \frac{e^{-NS_0(n/N)}}{\frac{n}{N} \sqrt{1 - \frac{n}{N}}}$$

per una costante k . Quando n è piccolo,

$$\pi_n \approx \frac{kN}{n} e^{-NS_0(0) - nS'_0(0)} = \frac{kN}{n} e^{-NS_0(0)} \left(\frac{a}{b}\right)^n. \quad (5.15)$$

Ma per n piccola, il sistema (5.7) può anche essere approssimato dall'equazione di ricorrenza

$$a(n-1)\pi_{n-1} - n(a+b)\pi_n + b(n+1)\pi_{n+1} \approx 0$$

per $n \geq 1$, che dà

$$\pi_n \approx \frac{\pi_1}{n} \frac{1 - (a/b)^n}{1 - a/b}.$$

Quando $n \rightarrow +\infty$, questa espressione è equivalente a

$$\frac{\pi_1}{n} \frac{(a/b)^n}{a/b - 1},$$

che coincide con la formula (5.15) se e solo se $\pi_1 \approx kNe^{-NS_0(0)}(a/b - 1)$. Con il metodo di Laplace [62], la formula (5.11) dà infine

$$\lambda_1 \approx \frac{-b\pi_1/(kN)}{\int_0^1 \frac{e^{-NS_0(x)}}{x\sqrt{1-x}} dx} \approx \frac{(b-a)x^* \sqrt{1-x^*} \sqrt{NS''_0(x^*)}}{e^{N[S_0(0) - S_0(x^*)]} \sqrt{2\pi}} = -\frac{(a-b)^2}{ae^{cN}} \sqrt{\frac{N}{2\pi}}.$$

Se per esempio $a = 20$, $b = 5$ e $N = 50$, allora questa stima è solo il 2% al di sopra del valore di λ_1 ottenuto con un software che calcola gli autovalori di grandi matrici.

Parte II

Modelli deterministici con coefficienti periodici

Capitolo 6

Modelli matriciali periodici

Questo capitolo discute alcuni aspetti dei modelli matriciali periodici. La riproduttività \mathcal{R}_0 è il rapporto asintotico tra le nuove infezioni in due generazioni successive dell'albero delle infezioni. Otteniamo una formula per la sensitività del tasso di crescita λ e una disuguaglianza tra λ e \mathcal{R}_0 .

6.1 Riproduttività

Anche se i modelli a tempo discreto sono molto più utilizzati in demografia o ecologia che in epidemiologia, li prendiamo comunque in considerazione anche in questo capitolo. Questo ci permette di capire meglio la definizione di riproduttività nel caso periodico con gli strumenti elementari dell'algebra lineare.

Proposizione 6.1. *Sia $m \geq 1$ e $T \geq 1$ un numero intero. Poniamo*

$$(A(t))_{0 \leq t \leq T-1}, \quad (B(t))_{0 \leq t \leq T-1}$$

siano matrici quadrate di ordine m e non negative. Per tutti i $t \in \mathbb{Z}$, sia

$$A(t+T) = A(t), \quad B(t+T) = B(t), \quad M(t) = A(t) + B(t).$$

Sia $I_0 \in \mathbb{R}^m$ un vettore non negativo e t_0 un intero tale che $0 \leq t_0 \leq T-1$. Per tutte le $t \geq t_0$ e $n \geq 0$, sia

$$I^{(0)}(t_0) = I_0, \quad I^{(0)}(t+1) = B(t)I^{(0)}(t), \quad (6.1)$$

$$I^{(n+1)}(t_0) = 0, \quad I^{(n+1)}(t+1) = A(t)I^{(n)}(t) + B(t)I^{(n+1)}(t). \quad (6.2)$$

Poniamo inoltre

$$I(t) = \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t).$$

Ne segue

$$I(t+1) = M(t)I(t) \quad (6.3)$$

$$e I(t_0) = I_0.$$

Il vettore $I^{(n)}(t)$ è la popolazione infetta che appartiene alla generazione n al tempo t . La popolazione iniziale appartiene alla generazione 0. La matrice $A(t)$ rappresenta i contatti infettivi. La matrice $B(t)$ rappresenta il recupero o i trasferimenti.

Dimostrazione. Sommando le equazioni, otteniamo

$$\sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t+1) = (A(t) + B(t)) \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t), \quad \sum_{n \geq 0} I^{(n)}(t_0) = I_0. \quad \square$$

Lemma 6.2. Usiamo le stesse ipotesi della proposizione 6.1. Inoltre, assumiamo che

$$\rho(B(T-1) \cdots B(1)B(0)) < 1.$$

Poniamo

$$\mathcal{B} = \begin{pmatrix} -B(0) & \mathcal{I} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -B(1) & \mathcal{I} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & & \ddots & \ddots & \mathcal{I} \\ \mathcal{I} & 0 & \cdots & 0 & -B(T-1) \end{pmatrix}, \quad (6.4)$$

dove \mathcal{I} denota la matrice identità. Allora la matrice \mathcal{B} è invertibile.

La condizione significa che la popolazione infetta si estingue se non ci sono nuove infezioni.

Dimostrazione. Per tutte le $0 \leq i, j \leq T-1$, sia

$$B^*(i, j) = \begin{cases} \mathcal{I} & \text{se } i = j + 1 \\ & \text{o } (i, j) = (0, T-1), \\ B(i-1)B(i-2) \cdots B(j+1) & \text{se } i > j + 1, \\ B(i-1)B(i-2) \cdots B(j+1-T) & \text{se } i \leq j, (i, j) \neq (0, T-1). \end{cases}$$

Usando la convenzione che un prodotto di matrici come $B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1)$ è la matrice identità se l'ultimo pedice $j+1$ è strettamente maggiore del primo pedice $i-1$, possiamo scrivere più semplicemente

$$B^*(i, j) = \begin{cases} B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1) & \text{se } i \geq j+1, \\ B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1-T) & \text{se } i \leq j. \end{cases}$$

Sia B^* la matrice a blocchi $B^* = (B^*(i, j))_{0 \leq i, j \leq T-1}$. Sia $\mathcal{B}(i, j)$ il blocco della matrice \mathcal{B} . Allora

$$\sum_{k=0}^{T-1} B^*(i, k)\mathcal{B}(k, j) = \begin{cases} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) & \text{se } j \geq 1, \\ -B^*(i, 0)B(0) + B^*(i, T-1) & \text{se } j = 0. \end{cases}$$

Se $i < j$, allora $i \leq j-1$ e

$$\begin{aligned} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1-T)B(j-T) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(j-T) = 0. \end{aligned}$$

Se $i > j$ e $j \geq 1$, allora

$$\begin{aligned} -B^*(i, j)B(j) + B^*(i, j-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(j+1)B(j) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(j) = 0. \end{aligned}$$

Se $i > j$ e $j = 0$, allora

$$\begin{aligned} -B^*(i, 0)B(0) + B^*(i, T-1) &= -B(i-1)B(i-2)\cdots B(1)B(0) \\ &\quad + B(i-1)B(i-2)\cdots B(0) = 0. \end{aligned}$$

Se $i = j \geq 1$, allora

$$-B^*(i, i)B(i) + B^*(i, i-1) = -B(i-1)B(i-2)\cdots B(i+1-T)B(i-T) + \mathcal{I}.$$

Se infine $i = j = 0$, allora

$$-B^*(0, 0)B(0) + B^*(0, T-1) = B(T-1)B(T-2)\cdots B(1)B(0) + \mathcal{I}.$$

Ne segue

$$B^*\mathcal{B} = \text{diag}_{0 \leq i \leq T-1} [\mathcal{I} - B(i-1)B(i-2)\cdots B(i-T)].$$

Il prodotto $B(i-1)B(i-2)\cdots B(i-T)$ è una permutazione circolare del prodotto $B(T-1)\cdots B(1)B(0)$. Queste due matrici hanno quindi lo stesso

polinomio caratteristico [73, esercizio 1.3], gli stessi autovalori e lo stesso raggio spettrale, che è strettamente inferiore a 1 per ipotesi. La matrice $\mathcal{J} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)$ è quindi invertibile [73, teorema 3.17] e

$$[\mathcal{J} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^{-1} = \sum_{k=0}^{+\infty} [\mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^k.$$

Anche la matrice \mathcal{B} è quindi invertibile e

$$\mathcal{B}^{-1} = \left(\text{diag}_{0 \leq i \leq T-1} [\mathcal{J} - \mathbf{B}(i-1)\mathbf{B}(i-2)\cdots\mathbf{B}(i-T)]^{-1} \right) \mathbf{B}^*. \quad \square$$

La seguente proposizione è l'analogo della proposizione 3.5 in un ambiente periodico.

Proposizione 6.3. *Facciamo le stesse ipotesi del lemma 6.2. Per $n \geq 0$, $t \geq t_0$ e $0 \leq s \leq T-1$ poniamo,*

$$h^{(n)}(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{I}^{(n)}(t), \quad (6.5)$$

$$\mathbf{H}^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} h^{(n)}(s+kT) \quad \text{avec } k_s = \begin{cases} 0 & \text{se } t_0 \leq s \leq T-1, \\ 1 & \text{se } 0 \leq s \leq t_0-1, \end{cases} \quad (6.6)$$

$$\mathbf{H}^{(n)} = \begin{pmatrix} \mathbf{H}^{(n)}(0) \\ \mathbf{H}^{(n)}(1) \\ \vdots \\ \mathbf{H}^{(n)}(T-1) \end{pmatrix}, \quad \widehat{\mathbf{I}} = \begin{pmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ \mathbf{I}_0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix},$$

dove \mathbf{I}_0 occupa il t_0 -esimo blocco modulo T e dove i 0 sono vettori zero. Poniamo

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} \mathbf{A}(0) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \mathbf{A}(1) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \mathbf{A}(T-1) \end{pmatrix}. \quad (6.7)$$

Allora per tutte le $n \geq 0$, abbiamo $\mathbf{H}^{(n)} = \mathcal{H}^{n+1}\widehat{\mathbf{I}}$, con $\mathcal{H} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$.

Il vettore $h^{(n)}(t)$ rappresenta le nuove infezioni dovute alla generazione n tra i tempi t e $t+1$. Il vettore $\mathbf{H}^{(n)}(s)$ rappresenta le nuove infezioni dovute alla generazione n nello stagione s . Il vettore $\mathbf{H}^{(n)}$ è il vettore di nuove infezioni dovute alla generazione n strutturata dalle stagioni in cui si verificano le infezioni.

Dimostrazione. Per tutte le $n \geq 0$ e $0 \leq s \leq T-1$, sia

$$F^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} I^{(n)}(s+kT)$$

dove k_s è definito nella relazione (6.6).

Supponiamo $0 \leq s \leq t_0 - 2$ o $t_0 \leq s \leq T - 2$. In entrambi i casi, $k_{s+1} = k_s$. Con l'equazione (6.2) otteniamo

$$\begin{aligned} F^{(n+1)}(s+1) &= \sum_{k \geq k_{s+1}} I^{(n+1)}(s+1+kT) \\ &= \sum_{k \geq k_s} \left[A(s+kT)I^{(n)}(s+kT) + B(s+kT)I^{(n+1)}(s+kT) \right]. \end{aligned}$$

Poiché $A(s+kT) = A(s)$ e $B(s+kT) = B(s)$, abbiamo

$$F^{(n+1)}(s+1) = A(s)F^{(n)}(s) + B(s)F^{(n+1)}(s).$$

Usando $I^{(n+1)}(t_0) = 0$, otteniamo allo stesso modo per $s = t_0 - 1$ e $s = T - 1$ che

$$\begin{aligned} F^{(n+1)}(t_0) &= A(t_0 - 1)F^{(n)}(t_0 - 1) + B(t_0 - 1)F^{(n+1)}(t_0 - 1) \quad \text{se } t_0 \neq 0, \\ F^{(n+1)}(0) &= A(T - 1)F^{(n)}(T - 1) + B(T - 1)F^{(n+1)}(T - 1). \end{aligned}$$

In sintesi, abbiamo

$$\begin{aligned} -B(s)F^{(n+1)}(s) + F^{(n+1)}(s+1) &= A(s)F^{(n)}(s), \quad 0 \leq s \leq T-2, \\ -B(T-1)F^{(n+1)}(T-1) + F^{(n+1)}(0) &= A(T-1)F^{(n)}(T-1). \end{aligned}$$

Quindi se poniamo

$$F^{(n)} = \begin{pmatrix} F^{(n)}(0) \\ F^{(n)}(1) \\ \vdots \\ F^{(n)}(T-1) \end{pmatrix},$$

allora $\mathcal{B}F^{(n+1)} = \mathcal{A}F^{(n)}$. Ma

$$H^{(n)}(s) = \sum_{k \geq k_s} A(s+kT)I^{(n)}(s+kT) = A(s)F^{(n)}(s).$$

Quindi $H^{(n)} = \mathcal{A}F^{(n)} = \mathcal{B}F^{(n+1)}$. Pertanto, $H^{(n+1)} = \mathcal{A}F^{(n+1)} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}H^{(n)}$ per tutti $n \geq 0$.

Resta da determinare $\mathbf{H}^{(0)}$. Supponiamo $0 \leq s \leq T-2$. Con l'equazione (6.1), abbiamo

$$\begin{aligned} -\mathbf{B}(s)\mathbf{F}^{(0)}(s) + \mathbf{F}^{(0)}(s+1) &= -\sum_{k \geq k_s} \mathbf{B}(s+kT)\mathbf{I}^{(0)}(s+kT) + \mathbf{F}^{(0)}(s+1) \\ &= -\sum_{k \geq k_s} \mathbf{I}^{(0)}(s+kT+1) + \sum_{k \geq k_{s+1}} \mathbf{I}^{(0)}(s+kT+1) \\ &= \begin{cases} 0 & \text{se } s \neq t_0 - 1, \\ \mathbf{I}_0 & \text{se } s = t_0 - 1. \end{cases} \end{aligned}$$

Analogamente per $s = T-1$, otteniamo

$$-\mathbf{B}(T-1)\mathbf{F}^{(0)}(T-1) + \mathbf{F}^{(0)}(0) = \begin{cases} 0 & \text{se } t_0 \neq 0, \\ \mathbf{I}_0 & \text{se } t_0 = 0. \end{cases}$$

Così $\mathcal{B}\mathbf{F}^{(0)} = \widehat{\mathbf{I}}\mathbf{e}\mathbf{H}^{(0)} = \mathcal{A}\mathbf{F}^{(0)} = \mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}\widehat{\mathbf{I}}$. \square

La matrice \mathcal{K} può quindi essere interpretata come una matrice di nuova generazione, dove lo stagione dell'infezione serve come un tipo di strutturazione supplementare.

Ricordiamo che $\langle \cdot, \cdot \rangle$ denota il solito prodotto scalare di vettori reali:

$$\langle w, v \rangle = \sum_i w_i v_i.$$

Per un vettore reale w di qualsiasi dimensione, poniamo

$$\|w\|_1 = \sum_i |w_i|.$$

Corollario 6.4. *Nelle stesse ipotesi della proposizione 6.3, denotiamo con*

$$g^{(n)} = \|\mathbf{H}^{(n)}\|_1 = \sum_{t \geq t_0} \|h^{(n)}(t)\|_1$$

l'incidenza totale alla generazione n . Inoltre sia

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K}).$$

Se la matrice \mathcal{K} è primitiva, se \mathbf{V} e \mathbf{W} sono rispettivamente autovettori della matrice \mathcal{K} e la matrice trasposta ${}^t\mathcal{K}$ associata all'autovalore \mathcal{R}_0 e se $\mathbf{I}_0 \neq 0$, allora

$$\mathbf{H}^{(n)} \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{\langle \widehat{\mathbf{I}}, \mathbf{W} \rangle}{\langle \mathbf{V}, \mathbf{W} \rangle} \mathbf{V} \quad \text{e} \quad \frac{g^{(n+1)}}{g^{(n)}} \underset{n \rightarrow +\infty}{\rightarrow} \mathcal{R}_0.$$

Dimostrazione. Segue dalla proposizione 3.24. □

La riprodotività \mathcal{R}_0 può quindi essere interpretata come il rapporto asintotico delle infezioni in due generazioni successive. È indipendente dalla condizione iniziale e dal tempo iniziale t_0 .

Proposizione 6.5. *Nelle stesse ipotesi di 6.3, se le matrici $A(t)$ e $B(t)$ per $0 \leq t \leq T-1$ non dipendono dal tempo t (chiamiamole A e B), allora*

$$\mathcal{R}_0 = \rho(A(\mathcal{I} - B)^{-1}).$$

Dimostrazione. Abbiamo $\mathcal{K} = \mathcal{A} B^{-1}$, dove \mathcal{A} è la matrice diagonale a blocchi

$$\mathcal{A} = \text{diag}(A, \dots, A)$$

e

$$B^{-1} = \text{diag}\left(\left(\mathcal{I} - B^T\right)^{-1}, \dots, \left(\mathcal{I} - B^T\right)^{-1}\right) \begin{pmatrix} B^{T-1} & B^{T-2} & \dots & I \\ \mathcal{I} & B^{T-1} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & B^{T-2} \\ B^{T-2} & \dots & \mathcal{I} & B^{T-1} \end{pmatrix}.$$

Sia $r_0 = \rho(A(\mathcal{I} - B)^{-1})$. Innanzitutto, supponiamo che i coefficienti della matrice A siano positivi. I coefficienti della matrice

$$A(\mathcal{I} - B)^{-1} = A + AB + AB^2 + \dots$$

sono anch'essi positivi. Per il teorema di Perron-Frobenius (teorema 3.19), esiste un autovettore v di questa matrice i cui coefficienti sono positivi e che è associato all'autovalore r_0 . Poniamo $V = (v \dots v)$, dove il vettore v è ripetuto T volte. Allora $\mathcal{K}V = (w \dots w)$ con

$$w = A(\mathcal{I} - B^T)^{-1}(\mathcal{I} + B + \dots + B^{T-1})v = A(\mathcal{I} - B)^{-1}v = r_0 v.$$

Allora $\mathcal{K}V = r_0 V$ e $r_0 = \mathcal{R}_0$, poiché \mathcal{R}_0 è l'unico autovalore della matrice \mathcal{K} con un autovettore a coefficienti positivi (proposizione 3.20).

Se la matrice A non ha coefficienti positivi, consideriamo la matrice E della stessa dimensione ma piena di 1 e le matrici $A^{(\varepsilon)} = A + \varepsilon E$ per $\varepsilon > 0$ sufficientemente piccole. Definiamo $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ e $r_0^{(\varepsilon)}$ nello stesso modo di \mathcal{R}_0 e r_0 tranne che la matrice A è sostituita dalla matrice $A^{(\varepsilon)}$. Allora $r_0^{(\varepsilon)} = \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ da quanto sopra. Per la continuità del raggio spettrale quando $\varepsilon \rightarrow 0$ [73, teorema 3.16], otteniamo $r_0 = \mathcal{R}_0$. □

Esempio. L'esempio più semplice è quello in cui il vettore $I(t)$ e le matrici $A(t)$ e $B(t)$ sono scalari e dove $T = 2$. Ne segue

$$\begin{aligned} \mathcal{K} &= \begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1} \\ &= \begin{pmatrix} \frac{A(0)B(1)}{1-B(0)B(1)} & \frac{A(0)}{1-B(0)B(1)} \\ \frac{A(1)}{1-B(0)B(1)} & \frac{A(1)B(0)}{1-B(0)B(1)} \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (6.8)$$

Un individuo infettato nella stagione 0 infetta in media $A(1)$ persone durante la prima fase temporale, $A(0)B(1)$ persone durante la fase temporale successiva poiché $B(1)$ è la probabilità di non guarire nella stagione 1, poi $A(1)B(0)B(1)$ persone, poi $A(0)B(1)B(0)B(1)$ persone, ecc. Quindi questo individuo infetta

$$A(0)B(1) + A(0)B(1)B(0)B(1) + \dots = \frac{A(0)B(1)}{1-B(0)B(1)}$$

persone nella stagione 0 e

$$A(1) + A(1)B(0)B(1) + \dots = \frac{A(1)}{1-B(0)B(1)}$$

Questo risulta dalla prima colonna di \mathcal{K} . Allo stesso modo, si può verificare che un individuo infettato nella stagione 1 infetta $\frac{A(0)}{1-B(0)B(1)}$ persone nella stagione 0 e $\frac{A(1)B(0)}{1-B(0)B(1)}$ persone nella stagione 1, come indicato nella seconda colonna di \mathcal{K} .

La matrice \mathcal{K}^2 dà il numero medio di persone infettate nella generazione successiva nella stagione 0 e nella stagione 1 (prima e seconda riga) da una persona infettata nella stagione 0 o nella stagione 1 (prima e seconda colonna), ecc.

Per quanto riguarda l'interpretazione di \mathcal{R}_0 , immaginiamo per esempio di iniziare con un individuo, il «paziente zero», infettato nella stagione 0; quindi $t_0 = 1$ e $I(t_0) = 1$. Egli infetta $g(0)$ individui, la somma della prima colonna di \mathcal{K} , cioè

$$g(0) = \frac{A(0)B(1) + A(1)}{1 - B(0)B(1)}.$$

La generazione successiva, $g(1)$, è la somma della prima colonna di \mathcal{K}^2 , ecc. La proposizione 6.3 mostra che $g(n+1)/g(n)$ converge a \mathcal{R}_0 , il raggio spettrale della matrice \mathcal{K} : l'albero di infezione cresce asintoticamente come $(\mathcal{R}_0)^n$. Se il paziente zero fosse stato infettato nella stagione 1, la $g(n+1)/g(n)$ convergerebbe allo stesso limite \mathcal{R}_0 .

Nota 6.6. La matrice di generazione successiva \mathcal{K} e il suo raggio spettrale \mathcal{R}_0 dipendono linearmente dalla famiglia di matrici $A(t)$: se denotiamo $\mathcal{K}(\mu)$ e $\mathcal{R}_0(\mu)$ la matrice di generazione successiva e la riproduttività del modello dove tutte le matrici $A(t)$ sono state divise per μ , allora $\mathcal{K}(\mu) = \mathcal{K}/\mu$ e $\mathcal{R}_0(\mu) = \mathcal{R}_0/\mu$. Quindi $\mathcal{R}_0(\mu) < 1$ se e solo se $\mu > \mathcal{R}_0$. La riproduttività \mathcal{R}_0 è interpretata come il minimo sforzo di controllo sui termini dell'infezione per portare la popolazione infetta all'estinzione. È proprio per questa proprietà che la \mathcal{R}_0 è così spesso usata in epidemiologia.

Proposizione 6.7. *Stesse ipotesi di 6.3. Assumiamo $h(t) = A(t)I(t)$. Allora*

$$I(t) = \sum_{x=1}^t \beta(t,x)h(t-x) + \beta(t,t+1)I(0), \quad (6.9)$$

$$h(t) = \sum_{x=1}^t K(t,x)h(t-x) + K(t,t+1)I(0) \quad (6.10)$$

per tutte le $t \geq 0$ con

$$\begin{aligned} \beta(t,x) &= B(t-1)B(t-2)\cdots B(t+1-x), \quad x \geq 2, \\ \beta(t,1) &= \mathcal{I}, \\ K(t,x) &= A(t)\beta(t,x), \quad x \geq 1, \end{aligned}$$

dove \mathcal{I} è la matrice identità.

L'equazione (6.10) è un'equazione del rinnovo.

Dimostrazione. La relazione (6.9) è banalmente verificata se $t = 0$. Supponiamo per ricorrenza che sia vero per $t \geq 0$. Allora

$$\begin{aligned} I(t+1) &= A(t)I(t) + B(t)I(t) \\ &= h(t) + B(t) \sum_{x=1}^t \beta(t,x)h(t-x) + B(t)\beta(t,t+1)I(0) \\ &= \beta(t+1,1)h(t) + \sum_{x=2}^{t+1} B(t)\beta(t,x-1)h(t+1-x) + \beta(t+1,t+2)I(0) \\ &= \sum_{x=1}^{t+1} \beta(t+1,x)h(t+1-x) + \beta(t+1,t+2)I(0). \end{aligned}$$

La relazione (6.9) è dunque vera per $t+1$ e infine per tutte le $t \geq 0$. La relazione (6.10) segue immediatamente. \square

Proposizione 6.8. *Stesse ipotesi della proposizione 6.3. Allora \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale dell'operatore lineare*

$$u(t) \mapsto \sum_{x=1}^{+\infty} K(t,x)u(t-x) \quad (6.11)$$

sullo spazio delle funzioni T -periodiche $u: \mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{R}^m$.

Dimostrazione. Fissiamo t con $0 \leq t \leq T-1$. Per qualsiasi funzione T -periodica $u(t)$,

$$\sum_{x=1}^{+\infty} K(t,x)u(t-x) = A(t) \sum_{s=0}^{T-1} \Theta_{t,s}u(s), \quad (6.12)$$

dove

$$\Theta_{t,s} = \sum_{k=0}^{+\infty} B(t-1) \cdots B(s+1-kT), \quad 0 \leq s \leq t-1,$$

$$\Theta_{t,s} = \sum_{k=1}^{+\infty} B(t-1) \cdots B(s+1-kT), \quad t \leq s \leq T-1.$$

Poiché $B(t)$ è T -periodica, abbiamo

$$\Theta_{t,s} = [\mathcal{I} - B(t-1) \cdots B(t-T)]^{-1} B(t-1) \cdots B(s+1)$$

se $0 \leq s \leq t-1$ e

$$\Theta_{t,s} = [\mathcal{I} - B(t-1) \cdots B(t-T)]^{-1} B(t-1) \cdots B(s+1-T)$$

se $t \leq s \leq T-1$. Ma \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale dell'operatore lineare (6.11) sullo spazio delle funzioni T -periodiche $u(t)$ con valori in \mathbb{R}^m . Questo spazio si identifica con l'insieme dei vettori $(u(0), \dots, u(T-1)) \in \mathbb{R}^m \times \cdots \times \mathbb{R}^m$. Così la relazione (6.12) mostra che \mathcal{R}_0 è anche il raggio spettrale della matrice prodotto $\mathcal{A}\Theta$, dove Θ è la matrice di blocco $(\Theta_{t,s})_{0 \leq t,s \leq T-1}$. Ora la dimostrazione del lemma 6.2 mostra che $\Theta = \mathcal{B}^{-1}$. Quindi \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice $\mathcal{A}\mathcal{B}^{-1}$. \square

Nota 6.9. In un ambiente costante, il nucleo $K(t,x)$ può essere scritta

$$K(x) = AB^{x-1}.$$

Il raggio spettrale dell'operatore (6.11) è il raggio spettrale \mathcal{R}_0 della matrice successiva

$$\sum_{x=1}^{+\infty} K(x) = A(\mathcal{I} - B)^{-1}.$$

Questa è la generalizzazione ai modelli a matrice strutturata a stadi della formula di Leslie per \mathcal{B}_0 nei modelli a matrice strutturata per età [3, capitolo 25].

6.2 Sensitività del tasso di crescita

Leslie [3, capitolo 25] ha studiato modelli a tempo discreto

$$I(t+1) = MI(t), \quad t = 0, 1, 2, \dots$$

con una matrice non negativa e primitiva M . La proposizione 3.24 mostra che il vettore $I(t)$ tende a crescere esponenzialmente come λ^t , dove $\lambda = \rho(M)$ è il raggio spettrale della matrice M . Le matrici primitive sono casi speciali di matrici irriducibili (definizione 2.7 e [73, § 4.4]). Per il teorema di Perron-Frobenius (teorema 3.19), l'autovalore $\lambda = \rho(M)$ è semplice. Sia w un autovettore della matrice trasposta tM e v un autovettore della matrice M associato all'autovalore λ :

$${}^tMw = \lambda w, \quad Mv = \lambda v.$$

Per la sensitività dell'autovalore semplice λ rispetto ai coefficienti della matrice M , abbiamo quindi secondo [69, teorema 5.4]

$$\frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}} = \frac{w_i v_j}{\langle w, v \rangle}. \quad (6.13)$$

Questa formula è ben nota in teoria delle popolazioni [40, § 8.2.2]. Il vettore v è chiamato «popolazione stabile» e il vettore w «valore riproduttivo». Ricordiamo brevemente uno schizzo di una dimostrazione. La matrice $M + \varepsilon \widehat{M}$ con $|\varepsilon|$ piccola ha un autovalore $\lambda + \varepsilon \widehat{\lambda} + o(\varepsilon)$ e un autovettore associato $v + \varepsilon \widehat{v} + o(\varepsilon)$ tale che

$$\left[M + \varepsilon \widehat{M} \right] [v + \varepsilon \widehat{v} + o(\varepsilon)] = [\lambda + \varepsilon \widehat{\lambda} + o(\varepsilon)] [v + \varepsilon \widehat{v} + o(\varepsilon)].$$

L'uguaglianza dei termini di ordine ε dà

$$M\widehat{v} + \widehat{M}v = \lambda \widehat{v} + \widehat{\lambda} v.$$

Consideriamo il prodotto scalare con il vettore w :

$$\langle w, M\widehat{v} \rangle + \langle w, \widehat{M}v \rangle = \lambda \langle w, \widehat{v} \rangle + \widehat{\lambda} \langle w, v \rangle.$$

Oppure $\langle w, M\hat{v} \rangle = \langle {}^t M w, \hat{v} \rangle = \lambda \langle w, \hat{v} \rangle$. Rimane solo $\langle w, \widehat{M}v \rangle = \widehat{\lambda} \langle w, v \rangle$, cioè

$$\widehat{\lambda} = \frac{\langle w, \widehat{M}v \rangle}{\langle w, v \rangle}. \quad (6.14)$$

La derivata parziale della formula (6.13) si ottiene scegliendo come matrice \widehat{M} la matrice piena di 0 tranne un 1 nella riga i e nella colonna j .

Consideriamo ora i modelli a matrice periodica nel tempo.

Proposizione 6.10. *Sia $m \geq 1$ e $T \geq 1$ un numero intero. Sia $(M(t))_{0 \leq t \leq T-1}$ una matrice quadrata di ordine m . Lasciamo che*

$$\Lambda = \rho(M(T-1) \cdots M(1)M(0)). \quad (6.15)$$

Sia λ il raggio spettrale della matrice a blocchi

$$\mathcal{C} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 & M(T-1) \\ M(0) & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ 0 & M(1) & \ddots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & M(T-2) & 0 \end{pmatrix}. \quad (6.16)$$

Allora

$$\lambda^T = \Lambda. \quad (6.17)$$

Dimostrazione. Sia $M(t+T) = M(t)$ per tutti $t \in \mathbb{Z}$. Un semplice calcolo mostra che \mathcal{C}^T è una matrice diagonale a blocchi,

$$\mathcal{C}^T = \text{diag}[M^*(0), \dots, M^*(T-1)], \quad (6.18)$$

$$\begin{aligned} M^*(t) &= M(t-1) \cdots M(t-T) \\ &= M(t-1) \cdots M(0)M(T-1) \cdots M(t). \end{aligned} \quad (6.19)$$

I prodotti $M^*(t)$ sono permutazioni cicliche l'una dell'altra. Queste matrici hanno quindi lo stesso polinomio caratteristico [73, esercizio 1.3], gli stessi autovalori e lo stesso raggio spettrale Λ di $M^*(T)$. Quindi Λ è il raggio spettrale della matrice \mathcal{C}^T . Ora questo raggio spettrale è anche uguale a λ^T . Pertanto $\Lambda = \lambda^T$. \square

Proposizione 6.11. *Nelle stesse ipotesi della proposizione 6.10. Supponiamo inoltre che le matrici $M(t)$ siano tutte non negative e che la matrice \mathcal{C} sia irriducibile. Denotiamo con $W = (w(0), \dots, w(T-1))$ un autovettore della matrice trasposta ${}^t\mathcal{C}$ e con $V = (v(0), \dots, v(T-1))$ un autovettore della*

matrice \mathcal{C} associato all'autovalore $\lambda = \rho(\mathcal{C})$. Estendiamo le definizioni di $\mathbf{M}(t)$, $w(t)$ e $v(t)$ a tutti i $t \in \mathbb{Z}$ ponendo $\mathbf{M}(t+T) = \mathbf{M}(t)$, $w(t+T) = w(t)$ e $v(t+T) = v(t)$. Allora per tutti i $t \in \mathbb{Z}$,

$${}^t\mathbf{M}(t)w(t+1) = \lambda w(t), \quad \mathbf{M}(t)v(t) = \lambda v(t+1), \quad (6.20)$$

$$\langle w(t), v(t) \rangle = \langle w(0), v(0) \rangle. \quad (6.21)$$

Il parametro λ è il tasso di crescita.

Dimostrazione. Poiché la matrice \mathcal{C} è irriducibile, esiste per il teorema di Perron-Frobenius (teorema 3.19) un autovettore \mathbf{W} della matrice ${}^t\mathcal{C}$ e un autovettore \mathbf{V} della matrice \mathcal{C} associato all'autovalore λ , entrambi i vettori aventi tutte le loro componenti positive:

$${}^t\mathcal{C}\mathbf{W} = \lambda \mathbf{W}, \quad \mathcal{C}\mathbf{V} = \lambda \mathbf{V}. \quad (6.22)$$

Inoltre, $\lambda > 0$ e i vettori \mathbf{W} e \mathbf{V} sono unici a meno di una costante moltiplicativa. Abbiamo

$$\begin{aligned} \langle w(t+1), \lambda v(t+1) \rangle &= \langle w(t+1), \mathbf{M}(t)v(t) \rangle \\ &= \langle {}^t\mathbf{M}(t)w(t+1), v(t) \rangle = \langle \lambda w(t), v(t) \rangle. \end{aligned}$$

Poiché $\lambda > 0$, deduciamo che $\langle w(t+1), v(t+1) \rangle = \langle w(t), v(t) \rangle$ per tutti i $t \in \mathbb{Z}$. \square

Proposizione 6.12. *Nelle stesse ipotesi di 6.11. Supponiamo inoltre che la matrice $\mathbf{M}(T-1) \cdots \mathbf{M}(1)\mathbf{M}(0)$ è primitiva. Sia $\mathbf{I}(t)$ tale che per tutte i $t \geq 0$*

$$\mathbf{I}(t+1) = \mathbf{M}(t)\mathbf{I}(t),$$

la condizione iniziale $\mathbf{I}(0)$ essendo un vettore non negativo. Allora

$$\frac{\mathbf{I}(t)}{\lambda^t} - \frac{\langle w(0), \mathbf{I}(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(t) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0.$$

Dimostrazione. Sia \mathbf{Q} la matrice primitiva in questa proposizione. Abbiamo $\mathbf{I}(nT) = \mathbf{Q}^n \mathbf{I}(0)$ per qualsiasi numero intero $n \geq 1$. Ora le relazioni (6.20) mostrano che

$$\mathbf{Q}v(0) = \mathbf{M}(T-1) \cdots \mathbf{M}(1)\mathbf{M}(0)v(0) = \lambda^T v(T) = \lambda^T v(0),$$

$${}^t\mathbf{Q}w(0) = {}^t\mathbf{M}(0){}^t\mathbf{M}(1) \cdots {}^t\mathbf{M}(T-1)w(T) = \lambda^T w(0).$$

Così $v(0)$ e $w(0)$ sono autovettori delle matrici Q e tQ associate all'autovalore $\lambda^T = \Lambda$, che è il raggio spettrale della matrice Q . Secondo la proposizione 3.24,

$$\frac{Q^n I(0)}{\Lambda^n} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \frac{v(0) {}^t w(0) I(0)}{{}^t v(0) w(0)},$$

cioè

$$\frac{I(nT)}{\lambda^{nT}} \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(0).$$

Per tutta la $0 \leq k \leq T-1$, abbiamo quindi anche

$$\begin{aligned} \frac{I(nT+k)}{\lambda^{nT+k}} &= \frac{M(nT+k-1) \cdots M(nT) I(nT)}{\lambda^{nT+k}} \\ &= \frac{M(k-1) \cdots M(0) I(nT)}{\lambda^{nT+k}} \\ &\xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} \frac{M(k-1) \cdots M(0) v(0)}{\lambda^k} = \frac{\langle w(0), I(0) \rangle}{\langle w(0), v(0) \rangle} v(k). \quad \square \end{aligned}$$

Proposizione 6.13. *Nelle stesse ipotesi della proposizione 6.11 abbiamo*

$$\frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}(t)} = \frac{w_i(t+1) v_j(t)}{T \langle w(0), v(0) \rangle}. \quad (6.23)$$

Dimostrazione. Poiché la matrice \mathcal{C} è irriducibile, il suo raggio spettrale λ è un autovalore semplice per il teorema di Perron-Frobenius. Per $1 \leq \alpha, \beta \leq mT$, utilizzando [69, teorema 5.4] abbiamo

$$\frac{\partial \lambda}{\partial \mathcal{C}_{\alpha,\beta}} = \frac{W_\alpha V_\beta}{\langle W, V \rangle}, \quad (6.24)$$

dove W_α è il α -esimo elemento di W e V_β è il β -esimo elemento di V . Ma se $\alpha = (t+1)m + i$ (modulo mT) e $\beta = tm + j$ con $0 \leq t \leq T-1$, $1 \leq i \leq m$ e $1 \leq j \leq m$, allora $\mathcal{C}_{\alpha,\beta} = M_{i,j}(t)$, $W_\alpha = w_i(t+1)$ e $V_\beta = v_j(t)$. Inoltre, la proposizione 6.11 mostra che

$$\langle W, V \rangle = \sum_{t=0}^{T-1} \langle w(t), v(t) \rangle = T \langle w(0), v(0) \rangle. \quad (6.25) \quad \square$$

Nota 6.14. Osserviamo che

$$\begin{aligned} \langle w(t+1), I(t+1) \rangle &= \langle w(t+1), M(t) I(t) \rangle \\ &= \langle {}^t M(t) w(t+1), I(t) \rangle = \lambda \langle w(t), I(t) \rangle, \end{aligned}$$

per cui

$$\langle w(t), \mathbf{I}(t) \rangle = \lambda^t \langle w(0), \mathbf{I}(0) \rangle. \quad (6.26)$$

Si dice che il valore riproduttivo totale cresce esponenzialmente (vedasi § 11.6).

Nota 6.15. A partire da $\Lambda = \lambda^T$, c'è un legame molto semplice tra la formula di sensibilità per λ e quella per Λ :

$$\frac{\partial \Lambda}{\partial M_{i,j}(t)} = T \lambda^{T-1} \frac{\partial \lambda}{\partial M_{i,j}(t)}. \quad (6.27)$$

Nota 6.16. L'interpretazione della formula (6.23) è una semplice generalizzazione di quella della formula (6.13): la sensibilità di λ rispetto al numero di «figli» $M_{i,j}(t)$ allo stadio i al tempo $t + 1$ generato da un individuo allo stadio j al tempo t è proporzionale alla popolazione stabile allo stadio j al tempo t , $v_j(t)$, e al valore riproduttivo allo stadio i al tempo $t + 1$, $w_i(t + 1)$. Per questi modelli a matrice, si usa il termine stadio invece di compartimento.

6.3 Disuguaglianze tra riproduttività e tasso di crescita

Proposizione 6.17. *Con le stesse ipotesi e notazioni della proposizione 6.3, sia $\lambda = \rho(\mathcal{C})$ il raggio spettrale della matrice (6.16). Ne segue che*

$$\mathcal{R}_0 \geq 1 \Rightarrow 1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0, \quad 0 < \mathcal{R}_0 < 1 \Rightarrow \mathcal{R}_0 \leq \lambda \leq 1.$$

Dimostrazione. Sia

$$\mathcal{C} = \text{sottodiag}(\mathbf{M}(t))_{0 \leq t \leq T-1}$$

la matrice (6.16). Supponiamo innanzitutto che questa matrice sia irriducibile. Abbiamo $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{A} \mathcal{B}^{-1}) = \rho(\mathcal{B}^{-1} \mathcal{A})$. Abbiamo visto nella dimostrazione del lemma 6.2 che la matrice \mathcal{B}^{-1} è non negativa. Quindi la matrice $\mathcal{B}^{-1} \mathcal{A}$ è anche non negativa. Secondo la proposizione 3.17 esiste un vettore non negativo e non nullo $\Phi = (\phi(0), \dots, \phi(T-1))$ tale che $\mathcal{B}^{-1} \mathcal{A} \Phi = \mathcal{R}_0 \Phi$. Quindi $\mathcal{A} \Phi = \mathcal{R}_0 \mathcal{B} \Phi$, cioè $\mathbf{A}(t)\phi(t) = \mathcal{R}_0[-\mathbf{B}(t)\phi(t) + \phi(t+1)]$ per tutti i t per cui $0 \leq t \leq T-1$, avendo posto $\phi(T) = \phi(0)$. Supponiamo $\mathcal{R}_0 > 0$. Allora

$$[\mathbf{A}(t)/\mathcal{R}_0 + \mathbf{B}(t)]\phi(t) = \phi(t+1). \quad (6.28)$$

La matrice \mathcal{C} è irriducibile per ipotesi. Ora

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_{i,j}(t) + \mathbf{B}_{i,j}(t) > 0 &\Leftrightarrow [\mathbf{A}_{i,j}(t) > 0 \text{ o } \mathbf{B}_{i,j}(t) > 0] \\ &\Leftrightarrow \frac{\mathbf{A}_{i,j}(t)}{\mathcal{R}_0} + \mathbf{B}_{i,j}(t) > 0. \end{aligned}$$

La matrice

$$\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left(\frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right)$$

è quindi anche irriducibile. L'equazione (6.28) mostra che Φ è un autovettore non negativo di quest'ultima matrice associato all'autovalore 1. Secondo il teorema di Perron-Frobenius e la proposizione 3.20, le componenti del vettore Φ sono infatti positive e

$$\rho \left(\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left(\frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) = 1.$$

Assumiamo innanzitutto $\mathcal{R}_0 \geq 1$. Secondo la proposizione 3.21,

$$\begin{aligned} 1 = \rho \left(\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left(\frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) &\leq \rho \left(\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} (A(t) + B(t)) \right) = \lambda \\ &\leq \rho \left(\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} (A(t) + \mathcal{R}_0 B(t)) \right) \\ &= \mathcal{R}_0 \rho \left(\text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} \left(\frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} + B(t) \right) \right) = \mathcal{R}_0. \end{aligned}$$

Quindi $1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0$. La stessa dimostrazione funziona per il caso in cui $0 < \mathcal{R}_0 < 1$ ma con tutti i segni \leq sostituiti da \geq , che dà $1 \geq \lambda \geq \mathcal{R}_0$.

Infine, se la matrice \mathcal{C} non è irriducibile, sia E la matrice completa di 1 e per tutti $\varepsilon > 0$,

$$A^{(\varepsilon)}(t) = A(t) + \varepsilon E, \quad M^{(\varepsilon)}(t) = A^{(\varepsilon)}(t) + B(t), \quad \mathcal{C}^{(\varepsilon)} = \text{sottodiag}_{0 \leq t \leq T-1} (M^{(\varepsilon)}(t)).$$

La matrice $\mathcal{C}^{(\varepsilon)}$ è irriducibile. Sia $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ la riproductività associata e $\lambda^{(\varepsilon)}$ il tasso di crescita.

Supponiamo $\mathcal{R}_0 \geq 1$. Allora $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)} \geq \mathcal{R}_0 \geq 1$ perché $A^{(\varepsilon)}(t) \geq A(t)$. Da quanto sopra, $1 \leq \lambda^{(\varepsilon)} \leq \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$. La continuità del raggio spettrale delle matrici [73, teorema 3.16] quando $\varepsilon \rightarrow 0$ dà $1 \leq \lambda \leq \mathcal{R}_0$.

Se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora $\mathcal{R}_0^{(\varepsilon)} < 1$ per ε è abbastanza piccolo, sempre a causa della continuità del raggio spettrale. Da quanto sopra, $1 \geq \lambda^{(\varepsilon)} \geq \mathcal{R}_0^{(\varepsilon)}$ e nel limite $1 \geq \lambda \geq \mathcal{R}_0$. \square

Proposizione 6.18. *Con le stesse ipotesi e notazioni della proposizione 6.3 supponiamo che la matrice \mathcal{C} data dalla formula (6.16) sia irriducibile e che*

le matrici $A(t)$ non siano tutte zero. Se $\mathcal{R}_0 > 0$, allora \mathcal{R}_0 è l'unico numero $x > 0$ tale che

$$\rho \left(\left[\frac{A(T-1)}{x} + B(T-1) \right] \cdots \left[\frac{A(0)}{x} + B(0) \right] \right) = 1. \quad (6.29)$$

Dimostrazione. Si indichi con $\Lambda(x)$ il membro sinistro della formula (6.29) e con $\lambda(x)$ il raggio spettrale della matrice

$$\mathcal{C}(x) = \text{sottodiag} \left(\frac{A(t)}{x} + B(t) \right)_{0 \leq t \leq T-1}.$$

Dalla proposizione 6.10, $\Lambda(x) = \lambda(x)^T$. Supponiamo $0 < x_1 < x_2$. Allora $\mathcal{C}(x_1) \geq \mathcal{C}(x_2)$ e $\lambda(x_1) \geq \lambda(x_2)$ (proposizione 3.21). Si noti che la matrice $\mathcal{C}(x_1)$ è anche irriducibile perché

$$A_{i,j}(t) + B_{i,j}(t) > 0 \Leftrightarrow \frac{A_{i,j}(t)}{x_1} + B_{i,j}(t) > 0.$$

Se avessimo $\lambda(x_1) = \lambda(x_2)$, avremmo $\mathcal{C}(x_1) = \mathcal{C}(x_2)$ (proposizione 3.22); ma questo è impossibile perché le matrici $A(t)$ non sono tutte zero. Quindi $\lambda(x_1) > \lambda(x_2)$. Le funzioni $x \mapsto \lambda(x)$ e $x \mapsto \Lambda(x)$ sono quindi strettamente decrescenti per $x > 0$.

Notiamo $\mathcal{R}(x)$ la riprodotività associata alle matrici $(A(t)/x)_{0 \leq t \leq T-1}$ e $(B(t))_{0 \leq t \leq T-1}$. Abbiamo $\mathcal{R}(x) = \mathcal{R}_0/x$. In particolare, $\mathcal{R}(\mathcal{R}_0) = 1$. Dalla proposizione 6.17, abbiamo $\lambda(\mathcal{R}_0) = 1$ e quindi $\Lambda(\mathcal{R}_0) = 1$. □

6.4 Una funzione monotona

Proposizione 6.19. *Stesse ipotesi e notazioni di 6.11. Sia $I(t)$ tale che per tutte le $t \geq t_0$, $I(t+1) = M(t)I(t)$, con la condizione iniziale $I(t_0)$ che è un vettore non negativo. Poniamo*

$$\pi_k(t) = \frac{w_k(t) I_k(t)}{\lambda^{t-t_0} \langle I(t_0), w(t_0) \rangle}, \quad \omega_k(t) = \frac{v_k(t) w_k(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle}$$

e

$$P_{i,j}(t) = \frac{w_j(t+1) M_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)}, \quad Q_{i,j}(t) = \frac{M_{i,j}(t) v_j(t)}{\lambda v_i(t+1)}.$$

Allora $\pi(t)$ e $\omega(t)$ sono distribuzioni di probabilità associate a una catena di Markov periodica disomogenea:

$$\pi(t+1) = \pi(t)P(t), \quad \omega(t+1) = \omega(t)P(t), \quad \omega(t) = \omega(t+1)Q(t).$$

Dimostrazione. La considerazione 6.14 dopo la proposizione 6.13 mostra che

$$\sum_k \pi_k(t) = 1.$$

La formula (6.21) dà

$$\sum_k \omega_k(t) = 1.$$

Le relazioni (6.20) sono equivalenti a

$$\sum_j P_{i,j}(t) = 1, \quad \sum_j Q_{i,j}(t) = 1.$$

Inoltre,

$$\begin{aligned} \sum_i \pi_i(t) P_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{w_i(t) I_i(t)}{\lambda^{t-t_0} \langle I(t_0), w(t_0) \rangle} \frac{w_j(t+1) M_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)} \\ &= \frac{w_j(t+1)}{\lambda^{t+1-t_0} \langle I(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i I_i(t) M_{j,i}(t) \\ &= \frac{w_j(t+1) I_j(t+1)}{\lambda^{t+1-t_0} \langle I(t_0), w(t_0) \rangle} = \pi_j(t+1). \end{aligned}$$

Con le relazioni (6.20), abbiamo

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t) P_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{v_i(t) w_i(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \frac{w_j(t+1) M_{j,i}(t)}{\lambda w_i(t)} \\ &= \frac{w_j(t+1)}{\lambda \langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i v_i(t) M_{j,i}(t) \\ &= \frac{v_j(t+1) w_j(t+1)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} = \omega_j(t+1) \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t+1) Q_{i,j}(t) &= \sum_i \frac{v_i(t+1) w_i(t+1) M_{i,j}(t) v_j(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle \lambda v_i(t+1)} \\ &= \frac{v_j(t)}{\lambda \langle v(t_0), w(t_0) \rangle} \sum_i w_i(t+1) M_{i,j}(t) \\ &= \frac{v_j(t) w_j(t)}{\langle v(t_0), w(t_0) \rangle} = \omega_j(t). \end{aligned} \quad \square$$

Proposizione 6.20. Se $F : [0, +\infty[\rightarrow \mathbb{R}$ è una funzione convessa, allora la sequenza

$$t \mapsto \sum_i \omega_i(t) F \left(\frac{\pi_i(t)}{\omega_i(t)} \right)$$

è decrescente per $t \geq t_0$.

Dimostrazione. Poiché $\pi(t+1) = \pi(t)P(t)$, abbiamo

$$F \left(\frac{\pi_i(t+1)}{\omega_i(t+1)} \right) = F \left(\sum_j \frac{\omega_j(t) P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} \frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)} \right).$$

Ma $\omega(t+1) = \omega(t)P(t)$ mostra che

$$\sum_j \frac{\omega_j(t) P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} = 1.$$

Quindi la convessità della funzione F implica

$$F \left(\sum_j \frac{\omega_j(t) P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} \frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)} \right) \leq \sum_j \frac{\omega_j(t) P_{j,i}(t)}{\omega_i(t+1)} F \left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)} \right).$$

Ma la matrice $P(t)$ è stocastica. Pertanto

$$\begin{aligned} \sum_i \omega_i(t+1) F \left(\frac{\pi_i(t+1)}{\omega_i(t+1)} \right) &\leq \sum_i \sum_j \omega_j(t) P_{j,i}(t) F \left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)} \right) \\ &= \sum_j \omega_j(t) F \left(\frac{\pi_j(t)}{\omega_j(t)} \right). \end{aligned}$$

□

Capitolo 7

Modelli periodici in tempo continuo

Studiamo il comportamento asintotico dei sistemi lineari periodici in tempo continuo con diversi tipi di infetti. La riproduttività \mathcal{R}_0 è il rapporto asintotico tra le nuove infezioni in due generazioni successive dell'albero delle infezioni. Una certa funzione non negativa, costruita con le autofunzioni associate al tasso di crescita, si scopre essere monotonamente decrescente.

7.1 Riproduttività

In questo paragrafo, il periodo T è un numero reale positivo.

Esempio 1. Prendiamo il caso del § 3.1 ma in un quadro periodico. Sia $m \geq 1$ un intero. Sia $A(t)$ una funzione a valori nelle matrici quadrate di ordine m tale che

$$\forall i, j, A_{i,j}(t) \geq 0.$$

Sia $B(t) = (B_{i,j}(t))$ una funzione a valori nelle matrici diagonali tale che

$$\forall j, B_{j,j}(t) \geq 0.$$

Sia $C(t) = (C_{i,j}(t))$ una funzione a valori nelle matrici tale che

$$\forall i \neq j, C_{i,j}(t) \leq 0, \quad \forall j, C_{j,j}(t) = -\sum_{i \neq j} C_{i,j}(t).$$

Siano

$$D(t) = B(t) + C(t), \quad M(t) = A(t) - D(t).$$

Tutte queste funzioni matriciali sono assunte essere T-periodiche e continue. Il vettore $I(t)$ della popolazione infetta è nella soluzione del sistema di approssimazione lineare

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t) \tag{7.1}$$

con la condizione iniziale $I(t_0)$ con componenti non negative al tempo t_0 ($0 \leq t_0 < T$). Allora $h(t) = A(t)I(t)$ è il vettore delle nuove infezioni per unità di tempo. Si assume che il sistema di matrici periodiche

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t)$$

con la condizione iniziale $Z(0) = \mathcal{I}$ (la matrice identità) è tale che

$$\rho(Z(T)) < 1.$$

In altre parole, la popolazione infetta alla fine si estingue se non ci sono nuove infezioni. Introduciamo l'operatore risolvete $\Sigma(t, s)$ tale che per tutte le $(t, s) \in \mathbb{R}^2$

$$\frac{\partial \Sigma}{\partial t}(t, s) = -D(t)\Sigma(t, s) \tag{7.2}$$

e $\Sigma(s, s) = \mathcal{I}$. Abbiamo

$$\Sigma(t, s) = Z(t)Z(s)^{-1} \tag{7.3}$$

[16, corollario 2.22].

Sia $\Phi(t)$ la matrice di soluzione del sistema (7.1) con $\Phi(0) = \mathcal{I}$ (la matrice identità). La soluzione $I = 0$ del sistema (7.1) è asintoticamente stabile se e solo se $\rho(\Phi(T)) < 1$ [16, teorema 9.20]. Per esprimere diversamente questa condizione, adatteremo la nozione di riproduttività al caso periodico.

Supponiamo che la popolazione iniziale al tempo t_0 appartenga alla generazione 0. Sia $I^{(n)}(t)$ la popolazione infetta che appartiene alla generazione n al tempo t , data per tutte le $t > t_0$ e tutte le $n \geq 0$ da

$$I^{(0)}(t_0) = I(t_0), \quad \frac{dI^{(0)}}{dt}(t) = -D(t)I^{(0)}(t), \tag{7.4}$$

$$I^{(n+1)}(t_0) = 0, \quad \frac{dI^{(n+1)}}{dt}(t) = A(t)I^{(n)}(t) - D(t)I^{(n+1)}(t). \tag{7.5}$$

Abbiamo

$$\sum_{n \geq 0} I^{(n)} = I(t)$$

per tutti $t \geq t_0$. Sia

$$h^{(n)}(t) = A(t)I^{(n)}(t)$$

il vettore delle nuove infezioni per unità di tempo dovute alla generazione n al tempo t .

Lemma 7.1. *La funzione $h^{(n)}(t)$ verifica*

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t,x)h^{(n)}(t-x) dx,$$

con il nucleo non negativo

$$K(t,x) = A(t)\Sigma(t,t-x).$$

Dimostrazione. Ricordiamo che la matrice $Z(t)$ è sempre invertibile [16, proposizione 2.26]. Ricavando la relazione $Z(t)Z(t)^{-1} = \mathcal{I}$, otteniamo

$$\frac{d}{dt} [Z(t)^{-1}] = -Z(t)^{-1} \frac{dZ}{dt} Z(t)^{-1}.$$

Quindi con l'equazione (7.5), otteniamo

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [Z(t)^{-1} I^{(n+1)}(t)] &= -Z(t)^{-1} \frac{dZ}{dt} Z(t)^{-1} I^{(n+1)}(t) + Z(t)^{-1} A(t) I^{(n)}(t) \\ &\quad - Z(t)^{-1} D(t) I^{(n+1)}(t) \\ &= Z(t)^{-1} A(t) I^{(n)}(t). \end{aligned}$$

Integriamo tra t_0 e t :

$$Z(t)^{-1} I^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t Z(s)^{-1} A(s) I^{(n)}(s) ds.$$

Dunque

$$I^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t Z(t)Z(s)^{-1} A(s) I^{(n)}(s) ds = \int_{t_0}^t \Sigma(t,s) h^{(n)}(s) ds.$$

Infine

$$h^{(n+1)}(t) = A(t) \int_0^{t-t_0} \Sigma(t,t-x) h^{(n)}(t-x) dx.$$

Gli elementi fuori dalla diagonale della matrice $-D(t)$ sono tutti non negativi. Quindi la matrice $\Sigma(t,s)$ con $t \geq s$ è non negativa (proposizione 2.5). Anche la matrice $K(t,x)$ con $x \geq 0$ è non negativa. \square

Esempio 2. Sia $m \geq 1$ un intero. Siano $A(t, x)$, $B(t, x)$ e $C(t, x)$ per $t \in \mathbb{R}$ e $x > 0$ funzioni continue, T -periodiche rispetto a t , a valori nelle matrici quadrate di ordine m . Supponiamo che $B(t, x)$ sia una matrice diagonale. Supponiamo inoltre che per tutte le $1 \leq i, j \leq m$,

$$A_{i,j}(t, x) \geq 0, \quad B_{j,j}(t, x) \geq 0, \quad C_{i,j}(t, x) \leq 0 \text{ se } i \neq j, \quad (7.6)$$

con per tutti j ,

$$\sum_i C_{i,j}(t, x) = 0.$$

Sia

$$D(t, x) = B(t, x) + C(t, x).$$

Introduciamo la funzione $\Sigma(t, s)$ tale che

$$\forall t > s, \quad \frac{\partial \Sigma}{\partial t} = -D(t, t-s)\Sigma(t, s), \quad (7.7)$$

e $\Sigma(s, s) = \mathcal{I}$, dove \mathcal{I} è la matrice identità di ordine m . Supponiamo che esistano costanti positive α , β e γ tali che per tutte le $t \geq s > 0$ e tutte le $x \geq 0$,

$$\|A(t, x)\| \leq \alpha, \quad \|\Sigma(t, s)\| \leq \gamma e^{-\beta(t-s)}, \quad (7.8)$$

dove $\|\cdot\|$ è la norma della matrice. Sia $I_k(t, x)$ il numero di persone del tipo k ($1 \leq k \leq m$) al tempo t che sono infettate da x unità di tempo. Supponiamo che $I = (I_1, \dots, I_m)$ sia una soluzione del sistema di equazioni differenziali parziali

$$\forall x > 0, \forall t > 0, \quad \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} + D(t, x)I(t, x) = 0, \quad (7.9)$$

con la condizione iniziale $I_0(x)$ per $x > 0$ e la condizione di bordo

$$\forall t > 0, \quad I(t, 0) = \int_0^{+\infty} A(t, x)I(t, x) dx. \quad (7.10)$$

Per semplicità, abbiamo preso $t_0 = 0$. Sia $I^{(n)}(t, x)$ la popolazione infettata da x unità di tempo che appartiene alla generazione n al tempo t . È data per $t > 0$ e $x > 0$ da

$$\begin{aligned} I^{(0)}(0, x) &= I_0(x), \\ I^{(0)}(t, 0) &= 0, \\ \frac{\partial I^{(0)}}{\partial t} + \frac{\partial I^{(0)}}{\partial x} &= -D(t, x)I^{(0)}(t, x) \end{aligned}$$

e per tutte le $n \geq 0$ da

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(n+1)}(0, x) &= 0, \\ \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0) &= \int_0^{+\infty} \mathbf{A}(t, x) \mathbf{I}^{(n)}(t, x) dx, \\ \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{I}^{(n+1)}}{\partial x} &= -\mathbf{D}(t, x) \mathbf{I}^{(n+1)}(t, x). \end{aligned}$$

Con queste definizioni,

$$\mathbf{I}(t, x) = \sum_{n \geq 0} \mathbf{I}^{(n)}(t, x)$$

è infatti una soluzione del sistema (7.9)-(7.10) con la condizione iniziale $\mathbf{I}_0(x)$. Sia

$$h^{(n)}(t) = \mathbf{I}^{(n+1)}(t, 0).$$

Si può dimostrare come per il primo esempio che per tutti i $n \geq 0$,

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t, x) h^{(n)}(t-x) dx$$

con il nucleo

$$\mathbf{K}(t, x) = \mathbf{A}(t, x) \Sigma(t, t-x). \quad (7.11)$$

Il sistema (7.7) è un sistema differenziale lineare e cooperativo. Quindi la matrice $\Sigma(t, s)$ con $t \geq s$ è non negativa (proposizione 2.5). Sotto le ipotesi (7.6), anche la matrice $\mathbf{K}(t, x)$ è non negativa.

Se le matrici $\mathbf{A}(t, x)$, $\mathbf{B}(t, x)$ e $\mathbf{C}(t, x)$ non dipendono da x (quindi sono $\mathbf{A}(t)$, $\mathbf{B}(t)$ e $\mathbf{C}(t)$), allora

$$\mathbf{I}(t) = \int_0^{+\infty} \mathbf{I}(t, x) dx$$

è una soluzione del sistema

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = [\mathbf{A}(t) - \mathbf{D}(t)] \mathbf{I}(t)$$

come nell'esempio 1. Infatti, come nella nota 3.15 di § 3.2,

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{I}}{dt} &= \int_0^{+\infty} \frac{\partial \mathbf{I}}{\partial t}(t, x) dx = - \int_0^{+\infty} \frac{\partial \mathbf{I}}{\partial x}(t, x) dx - \mathbf{D}(t) \int_0^{+\infty} \mathbf{I}(t, x) dx \\ &= \mathbf{I}(t, 0) - \mathbf{D}(t) \mathbf{I}(t) = \mathbf{A}(t) \mathbf{I}(t) - \mathbf{D}(t) \mathbf{I}(t). \end{aligned}$$

Generalizzazione. Sia $m \geq 1$ un intero. Se $w \in \mathbb{R}^m$ e M è una matrice quadrata di dimensione m , sia

$$\|w\|_1 = \sum_{i=1}^m |w_i|, \quad \|M\|_1 = \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |M_{i,j}|.$$

$\|M\|_1$ è la norma matriciale subordinata alla norma del vettore $\|w\|_1$, quindi $\|Mw\|_1 \leq \|M\|_1 \|w\|_1$.

Definizione 7.2. Sia \mathcal{P} lo spazio di Banach delle funzioni continue T -periodiche da \mathbb{R} in \mathbb{R}^m con norma

$$\|v\|_\infty = \max_{0 \leq \tau \leq T} \|v(\tau)\|_1 = \max_{0 \leq \tau \leq T} \sum_{i=1}^m |v_i(\tau)|.$$

La seguente proposizione è analoga alla proposizione 6.3.

Proposizione 7.3. Sia $K(t, x)$ una matrice quadrata di ordine m a coefficienti non negativi, tale che sia una funzione continua, T -periodica rispetto a t . Supponiamo inoltre che esistano $\alpha > 0$ e $\beta > 0$ tali che per tutte t e $x > 0$,

$$\|K(t, x)\|_1 \leq \alpha e^{-\beta x}.$$

Se $v \in \mathcal{P}$, allora

$$\int_0^{+\infty} K(t, x) v(t-x) dx = \int_0^T \widehat{K}(t, x) v(x) dx,$$

con

$$\widehat{K}(t, x) = \begin{cases} \sum_{q \geq 0} K(t, t-x+qT) & \text{se } 0 \leq x < t, \\ \sum_{q \geq 1} K(t, t-x+qT) & \text{se } t \leq x < T. \end{cases}$$

Dimostrazione.

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} K(t, x) v(t-x) dx &= \int_{-\infty}^t K(t, t-y) v(y) dy \\ &= \int_0^t K(t, t-y) v(y) dy + \sum_{q \geq 0} \int_{-(q+1)T}^{-qT} K(t, t-y) v(y) dy \\ &= \int_0^t K(t, t-y) v(y) dy + \sum_{q \geq 0} \int_0^T K(t, t-y+(q+1)T) v(y) dy \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \int_0^t \left[\sum_{q \geq 0} \mathbf{K}(t, t-y+q\mathbf{T}) \right] v(y) dy + \int_t^{\mathbf{T}} \left[\sum_{q \geq 1} \mathbf{K}(t, t-y+q\mathbf{T}) \right] v(y) dy \\
&= \int_0^{\mathbf{T}} \widehat{\mathbf{K}}(t, y) v(y) dy. \quad \square
\end{aligned}$$

Proposizione 7.4. *Assumiamo le stesse ipotesi della proposizione 7.3. Sia \mathcal{K} l'operatore integrale definito da*

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx \quad (7.12)$$

sullo spazio \mathcal{P} . Allora \mathcal{K} è un operatore compatto.

Dimostrazione. Abbiamo

$$\|\mathbf{K}(t, x) v(t-x)\|_1 \leq \|\mathbf{K}(t, x)\|_1 \|v(t-x)\|_1 \leq \alpha e^{-\beta x} \|v\|_\infty.$$

Quindi la continuità della funzione $t \mapsto (\mathcal{K}v)(t)$ segue dal teorema di continuità per convergenza dominata [59, teorema 10.3.1]. Questa funzione è \mathbf{T} -periodica. Inoltre,

$$\|(\mathcal{K}v)(t)\|_1 \leq \int_0^{+\infty} \|\mathbf{K}(t, x) v(t-x)\|_1 dx \leq \frac{\alpha}{\beta} \|v\|_\infty$$

e

$$\|\mathcal{K}v\|_\infty = \max_{0 \leq t \leq \mathbf{T}} \|(\mathcal{K}v)(t)\|_1 \leq \frac{\alpha}{\beta} \|v\|_\infty.$$

L'operatore \mathcal{K} è quindi limitato e

$$\|\mathcal{K}\|_\infty \leq \frac{\alpha}{\beta},$$

dove $\|\mathcal{K}\|_\infty$ è la norma dell'operatore nello spazio $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ degli operatori lineari limitati su \mathcal{P} . Per tutte le $v \in \mathcal{P}$ e $0 \leq t \leq \mathbf{T}$, abbiamo

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{\mathbf{T}} \widehat{\mathbf{K}}(t, x) v(x) dx,$$

dove $\widehat{\mathbf{K}}(t, x)$ è come nella proposizione 7.3. Poiché per tutti $(t, x) \in [0, \mathbf{T}]^2$ e per tutti gli interi q ,

$$0 \leq \|\mathbf{K}(t, t-x+q\mathbf{T})\| \leq \alpha e^{-\beta(t-x+q\mathbf{T})} \leq \alpha e^{-\beta(q-1)\mathbf{T}},$$

la funzione $\widehat{\mathbf{K}}(t, x)$ è continua sull'insieme

$$\{(t, x) \in [0, \mathbf{T}] \times [0, \mathbf{T}]; t \neq x\}$$

e limitata sull'insieme $[0, T] \times [0, T]$. Pertanto $\widehat{K}(t, x)$ è un nucleo «debolmente singolare» e l'operatore integrale \mathcal{K} è compatto [45, teorema 2.22]. \square

Definizione 7.5. *Assumiamo le stesse ipotesi della proposizione 7.3. Si denota \mathcal{R}_0 e si chiama riprodotività il raggio spettrale dell'operatore \mathcal{K} .*

Proposizione 7.6. *Assumiamo le stesse ipotesi della proposizione 7.3. Supponiamo che $h^{(n)} : [t_0; +\infty[\rightarrow \mathbb{R}^m$ verifichi per qualsiasi intero $n \geq 0$ e qualsiasi $t \geq t_0$*

$$h^{(n+1)}(t) = \int_0^{t-t_0} K(t, x) h^{(n)}(t-x) dx. \quad (7.13)$$

Sia

$$H^{(n)}(\tau) = \sum_{q \geq q_\tau} h^{(n)}(\tau + qT) \quad \text{con } q_\tau = \begin{cases} 0 & \text{se } t_0 \leq \tau < T \\ 1 & \text{se } 0 \leq \tau < t_0 \end{cases} \quad (7.14)$$

Estendiamo la funzione $H^{(n)}(\tau)$ per periodicità a tutti i valori reali di τ . Allora per tutte le $n \geq 0$, abbiamo

$$H^{(n+1)} = \mathcal{K}H^{(n)}.$$

Il vettore $H^{(n)}(\tau)$ è il vettore del numero di infezioni per unità di tempo dovute alla generazione n al tempo τ modulo T , cioè alla stagione τ .

Dimostrazione. Supponiamo prima $t_0 \leq \tau < T$. Segue da (7.13) e (7.14) che

$$H^{(n+1)}(\tau) = \sum_{q \geq 0} \int_0^{\tau+qT-t_0} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau+qT-x) dx.$$

Riordinando la doppia sommatoria, otteniamo

$$\begin{aligned} H^{(n+1)}(\tau) &= \sum_{p \geq 0} \int_{pT}^{\tau-t_0+pT} \sum_{q \geq p} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau+qT-x) dx \\ &\quad + \sum_{p \geq 0} \int_{\tau-t_0+pT}^{T+pT} \sum_{q \geq p+1} K(\tau, x) h^{(n)}(\tau+qT-x) dx. \end{aligned}$$

Con il cambio di variabile $y = x - pT$ e $r = q - p$, otteniamo

$$H^{(n+1)}(\tau) = \sum_{p \geq 0} \int_0^{\tau-t_0} \sum_{r \geq 0} K(\tau, y+pT) h^{(n)}(\tau+rT-y) dy \quad (7.15)$$

$$+ \sum_{p \geq 0} \int_{\tau-t_0}^T \sum_{r \geq 1} K(\tau, y+pT) h^{(n)}(\tau+rT-y) dy. \quad (7.16)$$

Negli integrali (7.15), abbiamo $0 \leq y \leq \tau - t_0$, quindi $t_0 \leq \tau - y \leq \tau < T$. Negli integrali (7.16), distinguiamo il caso $\tau - t_0 \leq y \leq \tau$ (per cui $0 \leq \tau - y \leq t_0$) dal caso $\tau \leq y \leq T$ (per cui $t_0 \leq \tau \leq T + \tau - y \leq T$). Con la Definizione (7.14) di $H^{(n)}(\tau)$, si arriva a

$$\begin{aligned} H^{(n+1)}(\tau) &= \sum_{p \geq 0} \int_0^{\tau-t_0} K(\tau, y + pT) H^{(n)}(\tau - y) dy \\ &\quad + \sum_{p \geq 0} \int_{\tau-t_0}^{\tau} K(\tau, y + pT) H^{(n)}(\tau - y) dy \\ &\quad + \sum_{p \geq 0} \int_{\tau}^T K(\tau, y + pT) H^{(n)}(T + \tau - y) dy. \end{aligned}$$

Con il cambio di variabile $\sigma = \tau - y$, otteniamo

$$H^{(n+1)}(\tau) = \int_0^T \widehat{K}(\tau, \sigma) H^{(n)}(\sigma) d\sigma \quad (7.17)$$

con $\widehat{K}(\tau, \sigma)$ come nella proposizione 7.3. Quando $0 \leq \tau < t_0$, un calcolo completamente analogo porta anche alla relazione (7.17). Inoltre, poiché $H^{(n)}(\tau)$ è stata estesa per periodicità a tutta la τ , abbiamo

$$\int_0^T \widehat{K}(\tau, \sigma) H^{(n)}(\sigma) d\sigma = \int_0^{+\infty} K(\tau, x) H^{(n)}(\tau - x) dx. \quad \square$$

Proposizione 7.7. *Assumiamo le stesse ipotesi della proposizione 7.3. Consideriamo il prodotto scalare sullo spazio \mathcal{P}*

$$\langle u, v \rangle = \sum_{i=1}^m \int_0^T u_i(t) v_i(t) dt.$$

Per ogni $v \in \mathcal{P}$, sia

$$(\mathcal{H}^* v)(t) = \int_0^{+\infty} {}^t K(t+x, x) v(t+x) dx,$$

dove ${}^t K(t, x)$ è la matrice trasposta di $K(t, x)$. Allora

$$\forall (u, v) \in \mathcal{P}^2, \quad \langle \mathcal{H} u, v \rangle = \langle u, \mathcal{H}^* v \rangle.$$

L'operatore \mathcal{H}^* è il trasposto dell'operatore \mathcal{H} . È anch'esso un operatore compatto [28, § 2.5.2.3] e il suo raggio spettrale è uguale a quello dell'operatore \mathcal{H} .

Dimostrazione. Con $u \in \mathcal{P}$, la proposizione 7.3 e il teorema di Fubini, otteniamo

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u, v \rangle &= \sum_{i=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} \sum_{j=1}^m \mathbf{K}_{i,j}(t,x) u_j(t-x) dx v_i(t) dt \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) u_j(x) dx v_i(t) dt \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx. \end{aligned}$$

Dividiamo l'intervallo di integrazione in due parti:

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u, v \rangle &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^x \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_x^T \widehat{\mathbf{K}}_{i,j}(t,x) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 1} \int_0^x \mathbf{K}_{i,j}(t, t-x+sT) v_i(t) dt u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 0} \int_x^T \mathbf{K}_{i,j}(t, t-x+sT) v_i(t) dt u_j(x) dx. \end{aligned}$$

Il cambio di variabile $y = t - x + sT$, la periodicità di $\mathbf{K}(t,x)$ rispetto a t e l'assunzione $v \in \mathcal{P}$ danno

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{K}u, v \rangle &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 1} \int_{-x+sT}^{sT} \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx \\ &\quad + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \sum_{s \geq 0} \int_{sT}^{-x+(s+1)T} \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dt u_j(x) dx \\ &= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx \\ &= \sum_{j=1}^m \int_0^T \int_0^{+\infty} \sum_{i=1}^m \mathbf{K}_{i,j}(x+y,y) v_i(x+y) dy u_j(x) dx. \quad \square \end{aligned}$$

Un operatore si dice *fortemente positivo* se a qualsiasi funzione $v \neq 0$ con $v \geq 0$, cio  tale che $v_i(t) \geq 0$ per tutte le i e tutte le t , associa una funzione le cui componenti sono positive. Il seguente corollario   analogo al corollario 6.4.

Corollario 7.8. *Stesse ipotesi della proposizione 7.6. Assumiamo che l'operatore \mathcal{K} sia fortemente positivo. Sia*

$$g(n) = \int_0^T \|\mathbf{H}^{(n)}(\tau)\|_1 d\tau = \int_{t_0}^{+\infty} \|h^{(n)}(t)\|_1 dt. \quad (7.18)$$

Se la funzione $h^{(0)}(t)$ non è identicamente zero, allora

$$\frac{g(n+1)}{g(n)} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \mathcal{R}_0.$$

Il numero $g(n)$ è il numero totale di infezioni dovute alla generazione n .

Dimostrazione. Usiamo il teorema di Krein-Rutman (teorema 7.26). Il raggio spettrale dell'operatore compatto fortemente positivo \mathcal{K} è un autovalore semplice con una funzione vettoriale $u(\tau)$ con componenti positive. Questo autovalore domina tutti gli altri autovalori. Quindi esiste una costante $c > 0$ tale che $\|\mathbf{H}^{(n)}(\cdot)/(\mathcal{R}_0)^n - cu(\cdot)\|_\infty \rightarrow 0$ quando $n \rightarrow +\infty$. Pertanto

$$\frac{g(n)}{(\mathcal{R}_0)^n} = \frac{\int_0^T \|\mathbf{H}^{(n)}(\tau)\| d\tau}{(\mathcal{R}_0)^n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} c \int_0^T \|u(\tau)\| d\tau$$

e $g(n+1)/g(n) \rightarrow \mathcal{R}_0$. □

7.2 Sistemi differenziali

Proposizione 7.9. *Sia $m \geq 1$. Sia $A(t)$, $B(t)$ e $C(t)$ matrici come nell'esempio 1 di § 7.1. Sia $D(t) = B(t) + C(t)$.*

- Assumiamo $\lambda \neq 0$. Allora $w(t)$ è un'autofunzione dell'operatore trasposto \mathcal{K}^* associata all'autovalore λ se e solo se $w(t)$ è una soluzione non identicamente nulla T -periodica del sistema

$$\frac{dw}{dt} = \left({}^tD(t) - \frac{{}^tA(t)}{\lambda} \right) w(t). \quad (7.19)$$

- Supponiamo $\lambda = 0$. Se $w(t)$ è un'autofunzione dell'operatore \mathcal{K}^* associata all'autovalore λ , allora ${}^tA(t)w(t) = 0$ per tutte le t .

Dimostrazione. Sia $w(t)$ un'autofunzione dell'operatore \mathcal{K}^* associata all'autovalore λ . Secondo la proposizione 7.7, abbiamo

$$\int_0^{+\infty} {}^tK(t+x, x) w(t+x) dx = \lambda w(t)$$

con

$$\mathbf{K}(t, x) = \mathbf{A}(t) \Sigma(t, t-x)$$

per lemma 7.1. Pertanto

$$\int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x) w(t+x) dx = \lambda w(t).$$

Ricaviamo questa equazione:

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ + \int_0^{+\infty} {}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x) w'(t+x) dx = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Integriamo per parti il secondo integrale:

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ - \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial x} [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x)] w(t+x) dx \\ + [{}^t\Sigma(t+x, t) {}^t\mathbf{A}(t+x) w(t+x)]_0^{+\infty} = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Secondo la formula (7.3), $\Sigma(t+x, t) = \mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1}$. Allora $\Sigma(t+x, t) \rightarrow 0$ quando $x \rightarrow +\infty$ e

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \left(\frac{\partial}{\partial t} [{}^t\Sigma(t+x, t)] - \frac{\partial}{\partial x} [{}^t\Sigma(t+x, t)] \right) {}^t\mathbf{A}(t+x) w(t+x) dx \\ - {}^t\mathbf{A}(t) w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}. \end{aligned}$$

Ora

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \Sigma(t+x, t) &= \mathbf{Z}'(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1} - \mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1}\mathbf{Z}'(t)\mathbf{Z}(t)^{-1} \\ &= -\mathbf{D}(t+x)\mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1} + \mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1}\mathbf{D}(t) \\ &= -\mathbf{D}(t+x)\Sigma(t+x, t) + \Sigma(t+x, t)\mathbf{D}(t), \\ \frac{\partial}{\partial x} \Sigma(t+x, t) &= \mathbf{Z}'(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1} \\ &= -\mathbf{D}(t+x)\mathbf{Z}(t+x)\mathbf{Z}(t)^{-1} = -\mathbf{D}(t+x)\Sigma(t+x, t). \end{aligned}$$

Dunque,

$$\frac{\partial}{\partial t} \Sigma(t+x, t) - \frac{\partial}{\partial x} \Sigma(t+x, t) = \Sigma(t+x, t) D(t)$$

e

$${}^t D(t) \int_0^{+\infty} {}^t \Sigma(t+x, t) {}^t A(t+x) w(t+x) dx - {}^t A(t) w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}.$$

Allora

$$\lambda {}^t D(t) w(t) - {}^t A(t) w(t) = \lambda \frac{dw}{dt}.$$

Viceversa, se $w(t)$ è una soluzione T-periodica del sistema (7.19) e se $\lambda \neq 0$, allora

$$\forall s \in \mathbb{R}, \quad \lambda \left[-\frac{dw}{ds} + {}^t D(s) w(s) \right] = {}^t A(s) w(s).$$

Moltiplichiamo sul lato sinistro per ${}^t \Sigma(s, t)$:

$$\lambda \left[-{}^t \Sigma(s, t) \frac{dw}{ds} + {}^t \Sigma(s, t) {}^t D(s) w(s) \right] = {}^t \Sigma(s, t) {}^t A(s) w(s).$$

Prendiamo in considerazione l'equazione (7.2):

$$\lambda \frac{d}{ds} \left[-{}^t \Sigma(s, t) w(s) \right] = {}^t \Sigma(s, t) {}^t A(s) w(s).$$

Integriamo tra t e $+\infty$:

$$\begin{aligned} \lambda \left[-{}^t \Sigma(s, t) w(s) \right]_t^{+\infty} &= \lambda w(t) = \int_t^{+\infty} {}^t \Sigma(s, t) {}^t A(s) w(s) ds \\ &= \int_0^{+\infty} {}^t \Sigma(t+x, t) {}^t A(t+x) w(t+x) dx. \quad \square \end{aligned}$$

La seguente proposizione collega la soluzione fondamentale di un sistema con quella del suo aggiunto [75, p. 127].

Proposizione 7.10. *Sia $P: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$ una funzione continua. Siano $X(t)$ e $Y(t)$ le soluzioni dei sistemi di matrici*

$$\frac{dX}{dt} = P(t) X(t), \quad \frac{dY}{dt} = -{}^t P(t) Y(t), \quad (7.20)$$

con le condizioni $X(0) = \mathcal{I}$ e $Y(0) = \mathcal{I}$. Allora

$$X(t) = [{}^t Y(t)]^{-1}$$

per tutti $t \in \mathbb{R}$.

Dimostrazione. Assumiamo $Z(t) = X(t)^t Y(t)$. Allora

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} &= \frac{dX}{dt} {}^t Y(t) + X(t) {}^t \left[\frac{dY}{dt} \right] \\ &= P(t) X(t) {}^t Y(t) - X(t) {}^t Y(t) P(t) \\ &= P(t) Z(t) - Z(t) P(t). \end{aligned}$$

La funzione $Z(t)$ è quindi una soluzione di questa equazione differenziale e $Z(0) = \mathcal{I}$. Questo problema ha una soluzione unica. Ora \mathcal{I} è una soluzione banale. Quindi $Z(t) = \mathcal{I}$ per tutti $t \in \mathbb{R}$. \square

Proposizione 7.11. *Stesse ipotesi della proposizione 7.9. Sia $M(t) = A(t) - D(t)$. Per tutte le $\lambda > 0$, sia $\Phi(t; \lambda)$ la soluzione del sistema di matrici periodico*

$$\frac{dX}{dt} = [A(t)/\lambda - D(t)] X(t) \tag{7.21}$$

con la condizione iniziale $X(0) = \mathcal{I}$. Sia $r(\lambda)$ il raggio spettrale della matrice $\Phi(T; \lambda)$. Allora

- la funzione $\lambda \mapsto r(\lambda)$ è decrescente per $\lambda > 0$;
- se $\mathcal{R}_0 > 0$ e la matrice $M(0)$ è irriducibile, allora \mathcal{R}_0 è l'unica soluzione dell'equazione $r(\lambda) = 1$ con $\lambda > 0$.

Dimostrazione. Sia

$$M_\lambda(t) = A(t)/\lambda - D(t).$$

I coefficienti fuori dalla diagonale della matrice $M_\lambda(t)$ sono non negativi. Secondo la proposizione 2.5 applicata a ciascuno dei vettori unitari $(0, \dots, 0, 1, 0, \dots, 0)$ come condizione iniziale, la matrice $\Phi(t; \lambda)$ ha coefficienti non negativi per tutti $t \geq t_0$.

Supponiamo $0 < \lambda_1 < \lambda_2$. Sia $v \in \mathbb{R}_+^m \setminus \{0\}$. Sia $X_1(t)$ la soluzione del sistema (7.21) con $\lambda = \lambda_1$ e condizione iniziale $X_1(0) = v$. Allo stesso modo, sia $X_2(t)$ la soluzione del sistema vettoriale (7.21) con $\lambda = \lambda_2$ e condizione iniziale v . Per tutte le $t \geq t_0$, $X_1(t) = \Phi(t; \lambda_1)v \in (\mathbb{R}_+)^m$ e $X_2(t) = \Phi(t; \lambda_2)v \in (\mathbb{R}_+)^m$. Inoltre,

$$\frac{dX_1}{dt} = M_{\lambda_1}(t) X_1 \geq M_{\lambda_2}(t) X_1, \quad \frac{dX_2}{dt} = M_{\lambda_2}(t) X_2$$

e $X_1(0) = X_2(0)$. Per corollario 2.6, $X_1(t) \geq X_2(t)$ per tutti $t \geq 0$. Se applichiamo questo a vettori unitari, otteniamo la disuguaglianza tra matrici non negative

$$\forall t \geq t_0, \quad \Phi(t; \lambda_1) \geq \Phi(t; \lambda_2).$$

In particolare, $\Phi(\mathbf{T}; \lambda_1) \geq \Phi(\mathbf{T}; \lambda_2)$. Così $r(\lambda_1) \geq r(\lambda_2)$ dalla proposizione 3.21.

Supponiamo che $\mathcal{R}_0 > 0$ e la matrice $\mathbf{M}(0)$ siano irriducibili. Per il teorema debole di Krein-Rutman (teorema 7.27), esiste una funzione $w \in \mathcal{P}$ con $w \neq 0$ e $w(t) \geq 0$ per tutte le $t \in \mathbb{R}$ tale che $\mathcal{K}^*w = \mathcal{R}_0w$. Secondo la proposizione 7.9, la funzione $w(t)$ verifica

$$\frac{dw}{dt} = \left({}^t\mathbf{D}(t) - \frac{{}^t\mathbf{A}(t)}{\lambda} \right) w(t) \quad (7.22)$$

per tutti $t \in \mathbb{R}$ con $\lambda = \mathcal{R}_0$. Sia $\Psi(t; \lambda)$ la soluzione matriciale di questo sistema con la condizione iniziale da \mathcal{I} a $t = 0$. Allora

$$\rho(\Psi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0)) = 1$$

secondo la proposizione 7.25. Ma questo sistema è l'aggiunto del sistema (7.21) con $\lambda = \mathcal{R}_0$. Così

$$\Phi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0) = [{}^t\Psi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0)]^{-1}$$

(proposizione 7.10) e

$$r(\mathcal{R}_0) = \rho(\Phi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0)) = \frac{1}{\rho({}^t\Psi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0))} = \frac{1}{\rho(\Psi(\mathbf{T}; \mathcal{R}_0))} = 1.$$

Per dimostrare che \mathcal{R}_0 è l'unica soluzione dell'equazione $r(\lambda) = 1$, ragioniamo per assurdo. Supponiamo $0 < \lambda_1 < \lambda_2$ e $r(\lambda_1) = r(\lambda_2) = 1$. Poiché la funzione $\lambda \mapsto r(\lambda)$ è decrescente, abbiamo $r(\lambda) = 1$ per tutte le $\lambda \in [\lambda_1; \lambda_2]$. Pertanto

$$\forall \lambda \in [\lambda_1; \lambda_2], \quad \rho(\Psi(\mathbf{T}; \lambda)) = 1/\rho(\Phi(\mathbf{T}; \lambda)) = 1/r(\lambda) = 1.$$

Poiché la matrice $\mathbf{M}(0)$ è irriducibile, la proposizione 7.25 mostra che esiste $\mathbf{X}^{(\lambda)}: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$ una soluzione \mathbf{T} -periodica non identica del sistema (7.22) con $\mathbf{X}^{(\lambda)}(t) \geq 0$ per tutte $t \in \mathbb{R}$. Con la proposizione 7.9, deduciamo che $\mathbf{X}^{(\lambda)}(t)$ è un'autofunzione dell'operatore \mathcal{K}^* associata all'autovalore λ , per tutte le $\lambda \in [\lambda_1; \lambda_2]$. Questo è impossibile perché l'insieme degli autovalori dell'operatore compatto \mathcal{K}^* è finito o numerabile [20, teorema VI.8]. \square

Nota 7.12. Questa proposizione dà un metodo pratico per calcolare la riproductività \mathcal{R}_0 . È sufficiente usare un software come Scilab per calcolare $r(\lambda)$ e un metodo dicotomico per risolvere l'equazione $r(\lambda) = 1$.

Corollario 7.13. *Stesse ipotesi con una matrice irriducibile $\mathbf{M}(0)$.*

$\lambda > \mathcal{R}_0$ se e solo se $r(\lambda) < 1$;

$\lambda = \mathcal{R}_0$ se e solo se $r(\lambda) = 1$;

$\lambda < \mathcal{R}_0$ se e solo se $r(\lambda) > 1$.

In particolare,

$\mathcal{R}_0 < 1$ se e solo se $r(1) < 1$;

$\mathcal{R}_0 = 1$ se e solo se $r(1) = 1$;

$\mathcal{R}_0 > 1$ se e solo se $r(1) > 1$.

Caso speciale. Siano $a(t)$ e $b(t)$ funzioni scalari positive T-periodiche. Considera il modello

$$\frac{dI}{dt} = [a(t) - b(t)]I(t),$$

dove $a(t)I(t)$ è di nuovo il numero di nuove infezioni per unità di tempo, con condizione iniziale $I(t_0)$. Questo è solo un caso speciale dell'esempio 1 del paragrafo precedente. Abbiamo

$$K(t, x) = a(t) \exp\left(-\int_{t-x}^t b(s) ds\right). \quad (7.23)$$

Proposizione 7.14. Se $m = 1$ e il nucleo $K(t, x)$ è dato dalla formula (7.23), allora gli autovalori dell'operatore \mathcal{K}^* sono

$$\frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2n\pi/T}, \quad n \in \mathbb{Z},$$

dove

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(s) ds, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(s) ds.$$

Il raggio spettrale è

$$\mathcal{R}_0 = \bar{a}/\bar{b}. \quad (7.24)$$

Le autofunzioni dell'operatore \mathcal{K}^* associate al raggio spettrale \mathcal{R}_0 sono proporzionali a

$$w(t) = \exp\left(-\int_0^t [a(s)/\mathcal{R}_0 - b(s)] ds\right).$$

Dimostrazione. Sia $w(t)$ un'autofunzione dell'operatore \mathcal{K}^* associata all'autovalore λ . Secondo la proposizione 7.9, $\lambda \neq 0$, perché altrimenti avremmo $a(t)w(t) = 0$ per tutte le t , il che implicherebbe $w(t) = 0$ per tutte le t poiché si suppone che la funzione $a(t)$ sia positiva. Inoltre,

$$\frac{dw}{dt} = \left(b(t) - \frac{a(t)}{\lambda} \right) w(t).$$

Quindi

$$w(t) = w(0) \exp \left(- \int_0^t [a(s)/\lambda - b(s)] ds \right).$$

Questa funzione è T-periodica se e solo se $w(0) = w(T)$, cioè se

$$\int_0^T [a(s)/\lambda - b(s)] ds = 2n\pi$$

con $n \in \mathbb{Z}$. Allora

$$\lambda = \frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2n\pi/T}.$$

Poiché il modulo di questo autovalore è

$$\frac{\bar{a}}{\sqrt{\bar{b}^2 + (2n\pi/T)^2}},$$

il raggio spettrale corrisponde a $n = 0$. □

Nota 7.15. Gli autovalori sono tutti nel piano complesso sul cerchio di diametro OM, dove O è l'origine e M ha coordinate $(\mathcal{R}_0, 0)$, con \mathcal{R}_0 data dalla formula (7.24) (fig. 7.1). Infatti, se $|\cdot|$ denota il modulo di un numero complesso, allora

$$\left| \frac{\bar{a}}{\bar{b} + 2n\pi/T} - \frac{\bar{a}}{2\bar{b}} \right| = \left| \frac{2\bar{a}\bar{b} - \bar{a}(\bar{b} + 2n\pi/T)}{2\bar{b}(\bar{b} + 2n\pi/T)} \right| = \frac{\bar{a}}{2\bar{b}} \left| \frac{\bar{b} - 2n\pi/T}{\bar{b} + 2n\pi/T} \right| = \frac{\bar{a}}{2\bar{b}}.$$

Gli autovalori formano una sequenza che tende a 0, come spesso accade per gli operatori compatti [20, teorema VI.8]. La soglia epidemica ($\mathcal{R}_0 > 1$) dipende in questo caso solo dai valori medi delle funzioni $a(t)$ e $b(t)$.

Proposizione 7.16. *Stesse ipotesi. Le autofunzioni dell'operatore \mathcal{K} associate al raggio spettrale \mathcal{R}_0 sono proporzionali a*

$$u(t) = a(t) \exp \left(\int_0^t [a(s)/\mathcal{R}_0 - b(s)] ds \right).$$

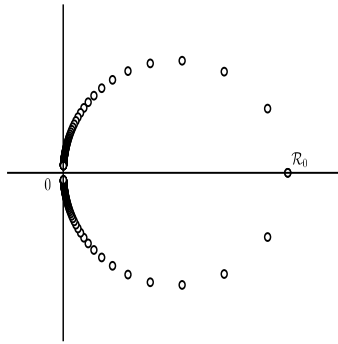


Figura 7.1: Gli autovalori dell'operatore \mathcal{K}^* nel piano complesso.

Dimostrazione. Ricaviamo l'equazione per un autovalore non nullo λ ,

$$a(t) \int_0^{+\infty} \exp\left(-\int_{t-x}^t b(s) ds\right) u(t-x) dx = \lambda u(t).$$

Otteniamo

$$\begin{aligned} \lambda u'(t) &= a'(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u(t-x) dx \\ &\quad + a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u'(t-x) dx \\ &\quad + a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} [b(t-x) - b(t)] u(t-x) dx. \end{aligned}$$

Integriamo per parti il secondo termine del secondo membro:

$$\begin{aligned} \lambda u'(t) &= a'(t) \frac{\lambda u(t)}{a(t)} - a(t) \int_0^{+\infty} b(t-x) e^{-\int_{t-x}^t b(y) dy} u(t-x) dx \\ &\quad - a(t) \left[e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} u(t-x) \right]_0^{+\infty} \\ &\quad + a(t) \int_0^{+\infty} e^{-\int_{t-x}^t b(s) ds} [b(t-x) - b(t)] u(t-x) dx \\ &= \frac{a'(t)}{a(t)} \lambda u(t) - b(t) \lambda u(t) + a(t) u(t) \end{aligned}$$

Questa equazione è anche scritta

$$\frac{u'(t)}{u(t)} = \frac{a'(t)}{a(t)} - b(t) + \frac{a(t)}{\lambda},$$

che si integra in

$$u(t) = c a(t) \exp\left(-\int_0^t b(s) ds + \frac{1}{\lambda} \int_0^t a(s) ds\right), \quad (7.25)$$

dove c è una costante. La funzione $u(t)$ così ottenuta è T-periodica se $u(0) = u(T)$, che dà

$$\lambda = \bar{a} / (\bar{b} + 2n\pi/T). \quad \square$$

Proposizione 7.17. *Se $m = 1$ e se $\mathbf{I}^{(n)}(t)$ è la soluzione del sistema (7.4)-(7.5), allora per tutte $n \geq 0$ e $t \geq t_0$,*

$$\mathbf{I}^{(n)}(t) = \exp\left(-\int_{t_0}^t b(s) ds\right) \frac{1}{n!} \left(\int_{t_0}^t a(s) ds\right)^n \mathbf{I}(t_0).$$

Dimostrazione. Abbiamo

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(0)}(t_0) &= \mathbf{I}(t_0), & \frac{d\mathbf{I}^{(0)}}{dt}(t) &= -b(t)\mathbf{I}^{(0)}(t), \\ \mathbf{I}^{(n+1)}(t_0) &= 0, & \frac{d\mathbf{I}^{(n+1)}}{dt}(t) &= a(t)\mathbf{I}^{(n)}(t) - b(t)\mathbf{I}^{(n+1)}(t). \end{aligned}$$

La formula della proposizione è dunque vera per $n = 0$. Per ricorrenza, supponiamo che sia vero al grado n . Abbiamo visto nella dimostrazione del lemma 7.1 che

$$\mathbf{I}^{(n+1)}(t) = \int_{t_0}^t \exp\left(-\int_s^t b(u) du\right) a(s) \mathbf{I}^{(n)}(s) ds.$$

Arriviamo a un integrale che può essere calcolato esplicitamente:

$$\begin{aligned} \mathbf{I}^{(n+1)}(t) &= \exp\left(-\int_{t_0}^t b(u) du\right) \int_{t_0}^t a(s) \left(\int_{t_0}^s a(u) du\right)^n ds \frac{\mathbf{I}(t_0)}{n!} \\ &= \exp\left(-\int_{t_0}^t b(u) du\right) \left(\int_{t_0}^t a(u) du\right)^{n+1} \frac{\mathbf{I}(t_0)}{(n+1)!}. \quad \square \end{aligned}$$

Nota 7.18. La teoria degli operatori positivi e la proposizione 7.6 implicano che

$$\mathbf{H}^{(n)}(\tau) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^n \frac{\int_0^T \mathbf{H}^{(0)}(t) w(t) dt}{\int_0^T u(t) w(t) dt} u(\tau), \quad (7.26)$$

dove l'autofunzione u è data dalla proposizione 7.16 e l'autofunzione w dalla proposizione 7.14. Ma dal momento che

$$\mathbf{I}^{(0)}(t) = \exp\left(-\int_{t_0}^t b(s) ds\right) \mathbf{I}(t_0),$$

possiamo facilmente verificare che

$$\mathbf{H}^{(0)}(t) = (\mathcal{K} \widehat{\delta}_{t_0})(t) \mathbf{I}(t_0),$$

dove $\widehat{\delta}_{t_0}$ è l'estensione T-periodica della misura di Dirac in $t = t_0$. Allora

$$\int_0^T w(t) \mathbf{H}^{(0)}(t) dt = \int_0^T (\mathcal{K}^* w)(t) \widehat{\delta}_{t_0}(t) dt \mathbf{I}(t_0) = \mathcal{R}_0 w(t_0) \mathbf{I}(t_0).$$

In sintesi, la formula (7.26) mostra che

$$\mathbf{H}^{(n)}(\tau) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{a(\tau) \exp\left(\int_{t_0}^\tau [a(t)/\mathcal{R}_0 - b(t)] dt\right)}{\int_0^T a(t) dt} \mathbf{I}(t_0),$$

che implica

$$g(n) \underset{n \rightarrow +\infty}{\sim} (\mathcal{R}_0)^{n+1} \frac{\int_0^T a(\tau) \exp\left(\int_{t_0}^\tau [a(t)/\mathcal{R}_0 - b(t)] dt\right) d\tau}{\int_0^T a(\tau) d\tau} \mathbf{I}(t_0). \quad (7.27)$$

Quest'ultimo risultato asintotico può essere verificato in esempi numerici: basta usare la formula per $\mathbf{I}^{(n)}(t)$ dalla proposizione precedente e ricordare che

$$g(n) = \int_{t_0}^{+\infty} a(t) \mathbf{I}^{(n)}(t) dt.$$

7.3 Tasso di crescita

Proposizione 7.19. *Stesse ipotesi della proposizione 7.3. Per tutte le $\ell > -\beta$, si consideri l'operatore lineare limitato \mathcal{K}_ℓ sullo spazio \mathcal{P} definito da*

$$(\mathcal{K}_\ell v)(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\ell x} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx.$$

Sia $\rho(\ell)$ il raggio spettrale di questo operatore. Supponiamo che esista $\ell_0 > -\beta$ tale che $\rho(\ell_0) > 1$. Allora esiste un unico valore $\lambda > -\beta$ tale che $\rho(\lambda) = 1$.

Chiamiamo questo numero λ il *tasso di crescita*.

Dimostrazione. Come nella proposizione 7.4, possiamo mostrare che l'operatore \mathcal{K}_ℓ è compatto e che

$$\|\mathcal{K}_\ell\|_\infty \leq \frac{\alpha}{\beta + \ell}. \quad (7.28)$$

Monotonia dell'applicazione $s \mapsto \rho(\ell)$. Le componenti della matrice $\mathbf{K}(t, x)$ sono non negative, quindi anche l'operatore \mathcal{K}_ℓ è non negativo: se $v_i \geq 0$ per tutte le i , che notiamo essere $v \geq 0$, allora $\mathcal{K}_\ell v \geq 0$. Inoltre, $\ell_1 \leq \ell_2$ implica che $\mathcal{K}_{\ell_1} \geq \mathcal{K}_{\ell_2}$. La monotonia del raggio spettrale per operatori non negativi e compatti mostra che l'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$ è decrescente [90, proposizione 3].

Continuità dell'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$. L'applicazione $\ell \mapsto \mathcal{K}_\ell$ da $]-\beta, +\infty[$ a $\mathcal{L}(\mathcal{P})$ è continua poiché

$$\begin{aligned} \|\mathcal{K}_\ell - \mathcal{K}_{\ell'}\|_\infty &\leq \max_{0 \leq t \leq T} \int_0^{+\infty} |e^{-\ell x} - e^{-\ell' x}| \|\mathbf{K}(t, x)\|_1 dx \\ &\leq \alpha \int_0^{+\infty} |e^{-\ell x} - e^{-\ell' x}| e^{-\beta x} dx \xrightarrow{\ell' \rightarrow \ell} 0. \end{aligned}$$

Il raggio spettrale è continuo sullo spazio degli operatori lineari compatti [30]. Quindi l'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$ è continua

Esistenza di λ . La disuguaglianza (7.28) mostra che $\|\mathcal{K}_\ell\|_\infty \rightarrow 0$ quando $\ell \rightarrow +\infty$. Poiché $\rho(\ell) \leq \|\mathcal{K}_\ell\|_\infty$ [28, § 2.3.3], abbiamo anche che $\rho(\ell) \rightarrow 0$ quando $s \rightarrow +\infty$. La continuità di $\ell \mapsto \rho(\ell)$ e l'ipotesi $\rho(\ell_0) > 1$ implicano che esiste $\lambda \geq \ell_0$ tale che $\rho(\lambda) = 1$.

Log-convessità dell'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$. Assumiamo $-\beta < \ell_1 < \ell_2$ e

$$\ell = r\ell_1 + (1-r)\ell_2$$

con $0 < r < 1$. Vorremmo mostrare

$$\rho(\ell) \leq \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r}.$$

Grazie alla continuità del raggio spettrale sullo spazio degli operatori lineari compatti e considerando l'operatore associato al nucleo modificato

$$\mathbf{K}_{i,j}^\varepsilon(t, x) = \mathbf{K}_{i,j}(t, x) + \varepsilon e^{-\beta x},$$

è sufficiente dimostrare la log-convessità con l'ipotesi suppletivamente che \mathcal{K} sia fortemente positivo. Secondo il teorema di Krein-Rutman, esistono autofunzioni positive $v^{(1)}(t)$ e $v^{(2)}(t)$ associate agli autovalori $\rho(\ell_1)$ e $\rho(\ell_2)$ degli operatori \mathcal{K}_{s_1} e \mathcal{K}_{s_2} . Sia

$$w_i(t) = \left[v_i^{(1)}(t) \right]^r \left[v_i^{(2)}(t) \right]^{1-r}.$$

Secondo la versione discreta della disuguaglianza di Hölder [59, corollario 8.3.17] con $p = 1/r$ e $q = 1/(1-r)$,

$$\begin{aligned} (\mathcal{K}_\ell w)_i(t) &= \int_0^{+\infty} \sum_j e^{-\ell x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) w_j(t-x) dx \\ &= \int_0^{+\infty} \sum_j \left\{ \left[e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right]^r \right. \\ &\quad \left. \times \left[e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right]^{1-r} \right\} dx \\ &\leq \int_0^{+\infty} \left[\sum_j e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right]^r \\ &\quad \times \left[\sum_j e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right]^{1-r} dx. \end{aligned}$$

Secondo la versione continua della disuguaglianza di Hölder [20, teorema IV.6],

$$\begin{aligned} (\mathcal{K}_\ell w)_i(t) &\leq \left\{ \int_0^{+\infty} \left[\sum_j e^{-\ell_1 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(1)}(t-x) \right] dx \right\}^r \\ &\quad \times \left\{ \int_0^{+\infty} \left[\sum_j e^{-\ell_2 x} \mathbf{K}_{i,j}(t,x) v_j^{(2)}(t-x) \right] dx \right\}^{1-r}. \end{aligned}$$

Dunque

$$(\mathcal{K}_\ell w)_i(t) \leq \left[\rho(\ell_1) v_i^{(1)}(t) \right]^r \left[\rho(\ell_2) v_i^{(2)}(t) \right]^{1-r} = \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r} w_i(t).$$

Infine, il teorema 2.4 di [31] (limite superiore di Collatz e Wielandt) implica che $\rho(\ell) \leq \rho(\ell_1)^r \rho(\ell_2)^{1-r}$

Unicità di λ . Supponiamo che esistano $\lambda_1 < \lambda_2$ tali che $\rho(\lambda_1) = \rho(\lambda_2) = 1$. Poiché l'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$ è decrescente e (log-)convessa, abbiamo $\rho(\ell) = 1$ per tutte le $\ell \geq \lambda_1$. Questo contraddice il fatto che $\rho(\ell) \rightarrow 0$ quando $\ell \rightarrow +\infty$. Quindi esiste un'unica $\lambda > -\beta$ tale che $\rho(\lambda) = 1$. \square

Corollario 7.20. *Stesse ipotesi. Supponiamo che esista $\mathcal{R}_0 = \rho(0)$. Allora*

$\lambda > 0$ se e solo se $\mathcal{R}_0 > 1$,

$\lambda = 0$ se e solo se $\mathcal{R}_0 = 1$,

$\lambda < 0$ se e solo se $\mathcal{R}_0 < 1$.

Dimostrazione. Abbiamo visto nella dimostrazione della proposizione 7.19 che l'applicazione $\ell \mapsto \rho(\ell)$ è strettamente decrescente sull'intervallo $]-\beta; +\infty[$ o strettamente decrescente su un intervallo $]-\beta; \lambda_0[$ con $\rho(\ell) = 0$ per tutti $\ell \geq \lambda_0$. Ora $\rho(\lambda) = 1$ e $\mathcal{R}_0 = \rho(0)$. Il corollario segue. \square

Nota 7.21. Se $m = 1$ e il nucleo $K(t, x)$ è dato dalla formula (7.23), allora partendo dall'equazione

$$\int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} K(t, x) v(t-x) dx = v(t),$$

dimostriamo come nella dimostrazione della proposizione 7.16 che

$$v(t) = c a(t) e^{-\lambda t - \int_0^t b(s) ds + \int_0^t a(s) ds}.$$

Questa funzione è positiva e T-periodica se e solo se $c > 0$ e

$$\lambda = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt - \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt. \quad (7.29)$$

7.4 Una funzione monotona

Prendiamo l'esempio 2 del § 7.1. Siano ${}^tA(t, x)$, ${}^tB(t, x)$ e ${}^tK(t, x)$ le matrici trasposte delle matrici $A(t, x)$, $B(t, x)$ e $K(t, x)$.

Proposizione 7.22. *C'è un'unica tripletta (λ, v, w) soluzione dei problemi agli autovalori duali*

$$\frac{\partial v}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial v}{\partial x}(t, x) + \lambda v(t, x) + \mathbf{B}(t, x)v(t, x) = 0, \quad \forall t, \forall x > 0, \quad (7.30)$$

$$v(t, 0) = \int_0^{+\infty} \mathbf{A}(t, x)v(t, x) dx \quad (7.31)$$

$$v(t + \mathbf{T}, x) = v(t, x), \quad v(t, x) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} v_i(t, x) dx dt = 1,$$

$$-\frac{\partial w}{\partial t}(t, x) - \frac{\partial w}{\partial x}(t, x) + \lambda w(t, x) + {}^t\mathbf{B}(t, x)w(t, x) = {}^t\mathbf{A}(t, x)w(t, 0), \quad (7.32)$$

$$w(t + \mathbf{T}, x) = w(t, x), \quad w(t, x) \geq 0, \quad \sum_i \int_0^{+\infty} v_i(t, x)w_i(t, x) dx = 1.$$

Dimostrazione. Chiamiamo $\mathcal{L}v = \lambda v$ l'equazione (7.30) e $\mathcal{L}^*w = \lambda w$ l'equazione (7.32). Un'integrazione per parti dà

$$\begin{aligned} \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle \mathcal{L}v, w \rangle dx dt &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle -\frac{\partial v}{\partial t} - \frac{\partial v}{\partial x} - \mathbf{B}(t, x)v, w \rangle dx dt \\ &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \rangle dx dt - \int_0^{\mathbf{T}} \left[\langle v(t, x), w(t, x) \rangle \right]_{x=0}^{x=+\infty} dt \\ &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \rangle dx dt + \int_0^{\mathbf{T}} \langle v(t, 0), w(t, 0) \rangle dt \\ &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w \rangle dx dt \\ &\quad + \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle \mathbf{A}(t, x)v(t, x), w(t, 0) \rangle dx dt \\ &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle v, \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - {}^t\mathbf{B}(t, x)w(t, x) + {}^t\mathbf{A}(t, x)w(t, 0) \rangle dx dt \\ &= \int_0^{\mathbf{T}} \int_0^{+\infty} \langle v, \mathcal{L}^*w \rangle dx dt. \end{aligned}$$

Le equazioni (7.30)-(7.31) da un lato e (7.32) dall'altro si riducono a problemi duali di autovalori

$$v(t, 0) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} \mathbf{K}(t, x)v(t - x, 0) dx,$$

$$w(t, 0) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} {}^t\mathbf{K}(t + x, x)w(t + x, 0) dx,$$

le cui proprietà risultano dalla proposizione 7.19 e dal teorema di Krein-Rutman. \square

La seguente proposizione è l'analogo a tempo continuo della proposizione 6.20.

Proposizione 7.23. *Sia $F: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ una funzione convessa. Supponiamo che $I(t, x)$ sia una soluzione del sistema (7.9)-(7.10). Sia*

$$\mathcal{F}(t) = \sum_i \int_0^{+\infty} w_i(t, x) v_i(t, x) F\left(\frac{I_i(t, x) e^{-\lambda t}}{v_i(t, x)}\right) dx. \quad (7.33)$$

Allora $\frac{d\mathcal{F}}{dt} \leq 0$ per tutti $t > 0$.

Dimostrazione. Siano

$$\mu_{i,j}(t, x) = \frac{A_{i,j}(t, x) v_j(t, x)}{v_i(t, 0)}, \quad \phi_j(t, x) = \frac{I_j(t, x) e^{-\lambda t}}{v_j(t, x)}. \quad (7.34)$$

Mostreremo che

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} &= \sum_i w_i(t, 0) v_i(t, 0) \left\{ F\left(\int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} \phi_j dx\right) - \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} F(\phi_j) dx \right\} \\ &\quad + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j) F'(\phi_i)\} dx, \end{aligned} \quad (7.35)$$

dove per semplicità non ripetiamo che le funzioni dipendono da (t, x) . Infatti, la derivata della funzione (7.33) è

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} &= \sum_i \int_0^{+\infty} \left\{ \left[\frac{\partial w_i}{\partial t} v_i + w_i \frac{\partial v_i}{\partial t} \right] F\left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i}\right) \right. \\ &\quad \left. + w_i v_i F'\left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i}\right) \left[\frac{\partial I_i}{\partial t} - \lambda I_i - \frac{I_i}{v_i} \frac{\partial v_i}{\partial t} \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \right\} dx. \end{aligned}$$

Sostituendo $\partial I_i / \partial t$, $\partial v_i / \partial t$ e $\partial w_i / \partial t$ con (7.9), (7.30) e (7.32), si ottiene per $d\mathcal{F} / dt$ l'espressione

$$\begin{aligned} \sum_i \int_0^{+\infty} \left\{ \left[-\frac{\partial w_i}{\partial x} + \lambda w_i + \sum_j w_j B_{j,i} - \sum_j w_j(t,0) A_{j,i} \right] v_i F \left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \right. \\ - w_i \left[\frac{\partial v_i}{\partial x} + \lambda v_i + \sum_j B_{i,j} v_j \right] F \left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \\ - w_i v_i F' \left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \left[\frac{\partial I_i}{\partial x} + \sum_j B_{i,j} I_j \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \\ \left. + w_i v_i F' \left(\frac{I_i e^{-\lambda t}}{v_i} \right) \frac{I_i}{v_i} \left[\frac{\partial v_i}{\partial x} + \sum_j B_{i,j} v_j \right] \frac{e^{-\lambda t}}{v_i} \right\} dx. \end{aligned}$$

Introducendo la notazione ϕ_j da (7.34), raggruppando i termini contenenti derivate rispetto a x da una parte e i termini contenenti $B_{i,j}$ dall'altra, e scambiando gli indici i e j nelle somme contenenti $B_{j,i}$ e $A_{j,i}$, si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = - \sum_i \int_0^{+\infty} \frac{\partial}{\partial x} [w_i v_i F(\phi_i)] dx - \sum_{i,j} w_i(t,0) \int_0^{+\infty} A_{i,j} v_j F(\phi_j) dx \\ + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j) F'(\phi_i)\} dx. \end{aligned}$$

Integrando il primo integrale, otteniamo

$$\begin{aligned} \frac{d\mathcal{F}}{dt} = \sum_i w_i(t,0) v_i(t,0) \left\{ F(\phi_i(t,0)) - \int_0^{+\infty} \sum_j \frac{A_{i,j} v_j}{v_i(t,0)} F(\phi_j) dx \right\} \\ + \sum_{i,j} \int_0^{+\infty} w_i B_{i,j} v_j \{F(\phi_j) - F(\phi_i) + (\phi_i - \phi_j) F'(\phi_i)\} dx. \end{aligned}$$

Questo porta alla relazione (7.35) se prendiamo in considerazione la condizione al bordo (7.10), che mostra che

$$\phi_i(t,0) = \frac{I_i(t,0) e^{-\lambda t}}{v_i(t,0)} = \int_0^{+\infty} \sum_j \frac{A_{i,j}(t,x) v_j(t,x)}{v_i(t,0)} \frac{I_j(t,x) e^{-\lambda t}}{v_j(t,x)} dx.$$

Torniamo alla dimostrazione. La disuguaglianza di Jensen [22, p. 301], usando

$$\int_0^{+\infty} \left(\sum_j \mu_{i,j} \right) dx = 1,$$

e la sua versione discreta si mostra che

$$\begin{aligned} F\left(\int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} \phi_j dx\right) &\leq \int_0^{+\infty} F\left(\frac{\sum_j \mu_{i,j} \phi_j}{\sum_j \mu_{i,j}}\right) \left(\sum_j \mu_{i,j}\right) dx \\ &\leq \int_0^{+\infty} \sum_j \mu_{i,j} F(\phi_j) dx. \end{aligned}$$

Quindi la prima riga della relazione (7.35) non è positiva. Anche la seconda riga non è positiva perché il termine con $i = j$ si annulla e perché per $i \neq j$, la convessità di F implica che l'espressione dentro le parentesi graffe è non negativa mentre $B_{i,j} \leq 0$, $w_i \geq 0$ e $v_j \geq 0$. Quindi $\frac{d\mathcal{F}}{dt} \leq 0$. \square

Proposizione 7.24. *Sia $I(t,x)$ la soluzione di (7.9)-(7.10) con la condizione iniziale $I(0,x)$. Sia*

$$c = \sum_k \int_0^{+\infty} I_k(0,x) w_k(0,x) dx.$$

Allora

$$\sum_k \int_0^{+\infty} \left| I_k(t,x) e^{-\lambda t} - c v_k(t,x) \right| w_k(t,x) dx \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} 0. \quad (7.36)$$

Dimostrazione. Si noti che $I_k(t,x) - c v_k(t,x) e^{\lambda t}$ è anche una soluzione delle equazioni lineari (7.9)-(7.10). Applicando la Proposizione 7.23 a questa soluzione con la funzione convessa $F(x) = |x|$, otteniamo che $\mathcal{F}(t)$, il lato sinistro di (7.36), diminuisce con il tempo t e quindi converge a un limite ℓ . Il fatto che $\ell = 0$ viene dimostrato con argomenti simili a quelli di [57, p. 1259]. \square

7.5 Appendice: sistemi cooperativi periodici

Proposizione 7.25. *Sia $m \geq 2$ un intero, $M : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$ una funzione continua T -periodica tale che*

$$\forall i \neq j, \forall t \in \mathbb{R}, \quad M_{i,j}(t) \geq 0.$$

Supponiamo che la matrice $M(0)$ sia irriducibile. Le seguenti due condizioni sono equivalenti:

(i) *esiste $X : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^m$ soluzione non identicamente nulla T -periodica del sistema*

$$\frac{dX}{dt} = M(t)X$$

con $X(t) \geq 0$ per tutte le $t \in \mathbb{R}$;

(ii) la soluzione della matrice $\Phi(t)$ dello stesso sistema con condizione iniziale $\Phi(0) = \mathcal{I}$ verifica $\rho(\Phi(T)) = 1$.

Dimostrazione. Poiché la matrice $M(0)$ è irriducibile, tutte le componenti della matrice $\Phi(t)$ sono positive per tutte le $t > 0$ (proposizione 2.8).

Supponiamo (i). Poiché $X(0) = X(T)$, abbiamo $\Phi(T)X(T) = \Phi(T)X(0) = X(T)$. Ora $X(T) \geq 0$ e $X(T) \neq 0$. Allora $X(T)$ è un autovettore non negativo della matrice $\Phi(T)$, che è irriducibile. La proposizione 3.20 mostra che l'autovalore corrispondente, cioè 1, è il raggio spettrale.

Supponiamo (ii). Dato il teorema di Perron-Frobenius, esiste un vettore v con componenti positive tale che $\Phi(T)v = \rho(\Phi(T))v = v$. Assumiamo $X(t) = \Phi(t)v$. Le componenti di $X(t)$ sono positive per tutte le $t > 0$. Inoltre,

$$\frac{dX}{dt} = \frac{d\Phi}{dt} v = M(t)\Phi(t)v = M(t)X(t)$$

e $X(T) = \Phi(T)v = v = \Phi(0)v = X(0)$. Dunque $X(t)$ è T-periodica. □

7.6 Appendice: teorema di Krein-Rutman

Per la dimostrazione dei due teoremi seguenti, vedasi [29, p. 221].

Teorema 7.26. (teorema di Krein-Rutman). *Sia X uno spazio di Banach reale. Sia $C \subset X$ un sottoinsieme chiuso, con interno $\overset{\circ}{C} \neq \emptyset$, tale che*

- (i) $0 \in C$;
- (ii) $\forall u \in C, \forall v \in C, \forall \alpha \geq 0, \forall \beta \geq 0, \alpha u + \beta v \in C$;
- (iii) $u \in C \text{ e } -u \in C \Rightarrow u = 0$;
- (iv) $X = C - C$.

Sia $\mathcal{H} \in \mathcal{L}(X)$ un operatore compatto e fortemente positivo: $\forall u \in C \setminus \{0\}, \mathcal{H}u \in \overset{\circ}{C}$. Allora il raggio spettrale $\rho(\mathcal{H})$ è un autovalore semplice di \mathcal{H} ed esiste un autovettore associato in $\overset{\circ}{C}$. Tutti gli altri autovalori sono strettamente più piccoli in modulo di $\rho(\mathcal{H})$.

Teorema 7.27. (teorema di Krein-Rutman, versione debole). *Sia X uno spazio di Banach reale. Sia $C \subset X$ un sottoinsieme chiuso che soddisfa le condizioni (i), (ii), (iii) e (iv) del teorema precedente. Sia $\mathcal{H} \in \mathcal{L}(X)$ un operatore compatto tale che $\rho(\mathcal{H}) > 0$. Allora esiste $u \in C$ tale che $u \neq 0$ e $\mathcal{H}u = \rho(\mathcal{H})u$.*

Capitolo 8

Una malattia trasmessa da vettori con stagionalità

La leishmaniosi cutanea è una malattia trasmessa da insetti chiamati flebotomi. In questo capitolo, viene sviluppato un modello matematico che prende in considerazione la stagionalità della popolazione del vettore e la distribuzione del periodo di incubazione negli esseri umani. I parametri sono adattati ai dati della provincia di Chichaoua in Marocco. Numericamente, troviamo $\mathcal{R}_0 \approx 1,9$. Il modello suggerisce che l'epidemia si fermerebbe se la popolazione del vettore fosse divisa per $(\mathcal{R}_0)^2$. In questo studio è stata proposta una generalizzazione della definizione di riproduttività di \mathcal{R}_0 per ambienti periodici.

8.1 Un'epidemia di leishmaniosi in Marocco

La leishmaniosi è un complesso di malattie trasmesse da vettori causate da protozoi del genere *Leishmania*. Il parassita si trasmette all'uomo attraverso le punture delle flebotomi. La malattia è endemica in molte parti dell'Africa, del Sud America, dell'America Centrale, dell'Europa meridionale, dell'Asia e del Medio Oriente. La leishmaniosi ha quattro forme principali dal punto di vista eco-epidemiologico, a seconda che la leishmaniosi sia viscerale o cutanea e che la trasmissione sia zoonotica o antropotica. Nelle forme antropotiche, gli esseri umani sono l'unica fonte di infezione per i flebotomi. Nei cicli di trasmissione zoonotica, gli animali sono serbatoi che mantengono e diffondono i parassiti. Ci sono circa 500 000 nuovi casi umani di leishmaniosi viscerale e da 1 a 1,5 milioni di casi di leishmaniosi cutanea nel mondo ogni anno. La leishmaniosi viscerale è fatale se non viene trattata. La leishmaniosi cutanea di solito guarisce da sola, ma può lasciare cicatrici deturpanti.

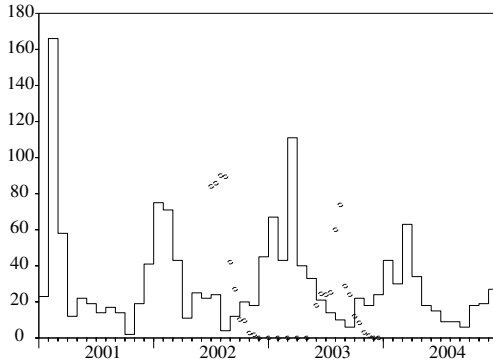


Figura 8.1: Numero mensile di casi segnalati di leishmaniosi cutanea a Imintanoute nella provincia di Chichaoua, Marocco tra il 2001 e il 2004 [curva a gradini]. Evoluzione della popolazione di *Phlebotomus sergenti*, secondo Souad Guernaoui [piccoli cerchi, scala non significativa].

Secondo il Ministero della Salute Pubblica del Marocco [58], la leishmaniosi cutanea antroponotica dovuta a *Leishmania tropica* era una malattia emergente nella provincia di Chichaoua nei primi anni 2000: 1 877 casi sono stati ufficialmente segnalati tra l'inizio del 2000 e la fine del 2004. La figura 8.1 mostra l'evoluzione mensile del numero di casi segnalati nella città di Imintanoute, che rappresentava circa l'80% dei casi della provincia, tra l'inizio del 2001 e la fine del 2004. Alcuni casi (43 in totale) sono stati osservati durante il 2000, ma il rapporto mensile dettagliato non è disponibile.

Uno studio sul campo ha mostrato che i flebotomi della specie *Phlebotomus sergenti* erano responsabili della trasmissione e che la trasmissione era antroponotica: nessun serbatoio animale come i cani è stato rilevato per questo particolare focolaio. La figura 8.1 mostra anche le stime della popolazione di *Phlebotomus sergenti* ottenute con trappole una o due volte al mese da giugno 2002 a dicembre 2003. La popolazione dei vettori scende a zero tra dicembre e maggio. Ciò è dovuto al particolare ciclo di vita dei flebotomi in questa regione: durante questi mesi, solo le uova e le larve sopravvivono nascoste nel terreno. Quando la temperatura aumenta all'inizio di ogni estate, le larve si trasformano in adulti volanti. La metamorfosi si ferma quando ritorna la stagione fredda.

L'obiettivo di questo capitolo è di sviluppare un modello matematico di

questa epidemia, di stimare alcuni parametri del ciclo di trasmissione e di stimare la riproduttività \mathcal{R}_0 che misura lo sforzo necessario per fermare l'epidemia. È questo studio particolare che ha portato a una nuova definizione della riproduttività \mathcal{R}_0 in un ambiente periodico come raggio spettrale di un operatore integrale (definizione 7.5) e alla formula esplicita nel caso speciale della proposizione 7.14.

Per il modello, si sottolineano due punti. In primo luogo, ci sono forti fluttuazioni stagionali nella popolazione di vettori; i modelli più semplici si ottengono assumendo che la popolazione di vettori sia periodica con un periodo pari a un anno. In secondo luogo, c'è un ritardo di diversi mesi tra l'infezione, che avviene in estate o in autunno quando la popolazione di vettori non è nulla, e l'insorgenza di casi sintomatici, che è massima in inverno e primavera (fig. 8.1).

Il § 8.2 presenta il sistema di equazioni differenziali utilizzato per modellare l'epidemia. Il § 8.3 analizza il modello, in particolare la stabilità dello stato libero da infezioni. Il § 8.4 presenta una simulazione con parametri adattati ai dati epidemici della città di Imintanoute. La riproduttività \mathcal{R}_0 è quindi stimata per questa particolare epidemia.

8.2 Modello

Chiamiamo:

- $s(t)$: il numero di flebotomi suscettibili al tempo t ;
- $i(t)$: il numero di flebotomi infetti;
- $S(t)$: il numero di esseri umani suscettibili;
- $I(t, x)$: umani infettati al tempo t strutturati dal tempo x dall'infezione;
- $R(t)$: il numero di umani che sono immuni.

Per semplificare il modello, non si tiene conto del periodo di tempo in cui gli esseri umani o i vettori sono infettati ma non ancora contagiosi. Il gruppo degli umani «immuni» contiene sia persone le cui lesioni sono apparse di recente e sono state coperte da tessuto, sia persone le cui lesioni sono guarite e che sono immuni. I casi riportati sono quelli che entrano nel compartimento R . Si presume che le lesioni siano coperte non appena appaiono; questa è ovviamente una semplificazione della situazione reale. Il numero totale di esseri umani infetti è

$$I(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) dx.$$

Denominiamo inoltre:

- $N = S(t) + I(t) + R(t)$: la popolazione umana totale;
- $p(t) = s(t) + i(t)$: la popolazione totale di flebotomi;
- $\Lambda(t)$: il tasso di emersione dei flebotomi;
- μ : la mortalità dei flebotomi;
- α : la frequenza delle punture di flebotomi;
- $b(x)$: il tasso di progresso dall'infezione all'immunità negli esseri umani;
- γ : il tasso di perdita dell'immunità;
- q : la probabilità di trasmissione della leishmaniosi da un flebotomo a un essere umano attraverso una puntura;
- \hat{q} : la probabilità di trasmissione della leishmaniosi da un essere umano a un flebotomo attraverso una puntura.

Il modello consiste nelle seguenti equazioni:

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - \mu s(t) - \alpha \hat{q} s(t) \frac{I(t)}{N}, \quad (8.1)$$

$$\frac{di}{dt} = \alpha \hat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (8.2)$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} + \gamma R(t), \quad (8.3)$$

$$I(t, 0) = \alpha q i(t) \frac{S(t)}{N}, \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x) I(t, x), \quad (8.4)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x) I(t, x) dx - \gamma R(t), \quad (8.5)$$

con condizioni iniziali $s(0)$, $i(0)$, $S(0)$, $I(0, x)$ e $R(0)$. Si noti che

$$p(t) = s(t) + i(t)$$

verifica

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t) \quad (8.6)$$

e che $N = S(t) + I(t) + R(t)$ rimane costante. Se $\psi(x)$ è la distribuzione di probabilità del tempo trascorso dall'infezione ai sintomi negli esseri umani e $\sigma(x)$ è la probabilità di non sviluppare sintomi x unità di tempo dopo l'infezione, allora

$$\sigma(x) = 1 - \int_0^x \psi(y) dy = \exp\left(-\int_0^x b(y) dy\right). \quad (8.7)$$

Dunque

$$b(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y) dy}.$$

8.3 Analisi

Supponiamo che $\Lambda(t)$ sia una funzione periodica di periodo T . Allora il sistema (8.1)-(8.5) ha una soluzione periodica libera da malattia data da $s(t) = p(t)$, $i(t) = 0$, $S(t) = N$ e $I(t) = R(t) = 0$, dove $p(t)$ è la soluzione periodica unica dell'equazione (8.6). La sua stabilità viene studiata linearizzando il sistema. Otteniamo

$$\frac{di}{dt} \approx \alpha \hat{q} p(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (8.8)$$

$$I(t, 0) \approx \alpha q i(t), \quad \frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x) I(t, x). \quad (8.9)$$

Questo sistema include sia un'equazione differenziale lineare che un'equazione differenziale parziale lineare. Per rendere la discussione più simmetrica, introduciamo la funzione $i(t, x)$ dove x è il tempo trascorso dall'infezione nei flebotomi. Chiamiamo $J(t, x) = (i(t, x), I(t, x))$. Scrivendo = invece di \approx per il sistema linearizzato, abbiamo

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial J}{\partial x}(t, x) &= \begin{pmatrix} -\mu & 0 \\ 0 & -b(x) \end{pmatrix} J(t, x) \\ J(t, 0) &= \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} \\ \alpha q & 0 \end{pmatrix} \int_0^{+\infty} J(t, x) dx. \end{aligned}$$

Così

$$\begin{aligned} J(t, 0) &= \int_0^t \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} e^{-\int_0^x b(y) dy} \\ \alpha q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix} J(t-x, 0) dx \\ &+ \int_t^{+\infty} \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} e^{-\int_{x-t}^x b(y) dy} \\ \alpha q e^{-\mu t} & 0 \end{pmatrix} J(0, x-t) dx. \end{aligned}$$

Poniamo $h(t) = J(t, 0)$. Questa è la funzione vettoriale le cui componenti sono il numero di nuove infezioni per unità di tempo, cioè l'incidenza. Allora l'equazione di cui sopra è un'equazione di rinnovamento della forma

$$h(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t, x) h(t-x) dx + h_0(t), \quad (8.10)$$

dove $\mathbf{K}(t, x)$ è T-periodica in t e $h_0(t)$ è una funzione data. Si noti che il coefficiente $K_{i,j}(t, x)$ nella riga i e nella colonna j della matrice $\mathbf{K}(t, x)$ è il valore atteso del numero di individui di tipo i (i vettori sono di tipo 1, gli umani di tipo 2) che un individuo infetto di tipo j infetterà per unità di tempo al tempo t se è stato infettato al tempo $t-x$.

Sia \mathcal{P} l'insieme delle funzioni continue T-periodiche con valori in \mathbb{R}^2 . Abbiamo visto nel capitolo 7 che

$$h(t) \sim e^{\lambda t} v(t), \quad t \rightarrow +\infty,$$

dove λ è un numero reale e $v \in \mathcal{P}$ è una funzione non negativa, non identicamente zero e tale che

$$v(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx. \quad (8.11)$$

Più precisamente, c'è un solo numero reale λ per il quale possiamo trovare un tale elemento di \mathcal{P} che sia non negativo e non identicamente zero.

Sia \mathcal{R}_0 il raggio spettrale dell'operatore lineare \mathcal{K} che associa a $v \in \mathcal{P}$ la funzione

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) v(t-x) dx,$$

anche in \mathcal{P} . Secondo il teorema di Krein-Rutman, esiste una $u \in \mathcal{P}$ con componenti positive tale che

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) u(t-x) dx = \mathcal{R}_0 u(t). \quad (8.12)$$

Inoltre, \mathcal{R}_0 ha le proprietà di una soglia epidemica: $\lambda > 0$ se $\mathcal{R}_0 > 1$, mentre $\lambda < 0$ se $\mathcal{R}_0 < 1$.

Se la funzione $p(t)$ è una costante p , allora $\mathbf{K}(t, x)$ non dipende da t . In questo caso, si consideri la funzione $u(t)$ costante uguale a un autovettore non negativo della matrice non negativa

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(x) dx,$$

che è la matrice della prossima generazione. Vediamo che \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale di questa matrice. Più precisamente, otteniamo la formula

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q}}{N}} \times \frac{p}{\mu} \int_0^{+\infty} \sigma(x) dx, \quad (8.13)$$

che contiene il prodotto del numero medio di umani infettati da un flebotomo infetto ($\alpha q/\mu$) con il numero medio di flebotomi infettati da un umano infetto

$$\frac{\alpha \hat{q} p}{N} \int_0^{+\infty} \sigma(x) dx.$$

Se la funzione $p(t)$ non è costante ma T-periodica, poniamo $u = (u_1, u_2)$. Allora il problema degli autovalori (8.12) si scrive

$$\begin{aligned} \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} \int_0^{+\infty} \sigma(x) u_2(t-x) dx &= \mathcal{R}_0 u_1(t) \\ \alpha q \int_0^{+\infty} e^{-\mu x} u_1(t-x) dx &= \mathcal{R}_0 u_2(t). \end{aligned}$$

Inseriamo la seconda equazione nella prima. Vediamo che se r_0 è tale che esiste una funzione non negativa e non identica a zero T-periodica $u_1(t)$ che verifica

$$p(t) \int_0^{+\infty} \sigma(x) \int_0^{+\infty} e^{-\mu y} u_1(t-x-y) dy dx = r_0 u_1(t), \quad (8.14)$$

allora

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q}}{N}} \times r_0. \quad (8.15)$$

La formula (8.15) generalizza la formula classica (8.13) per le malattie vettoriali con una popolazione periodica di vettori. Si noti che r_0 è una funzione complicata di $p(t)$, $\sigma(x)$ e μ . Chiaramente, r_0 è una funzione decrescente di μ . Se inoltre $p(t)$ è sostituita da $\varepsilon p(t)$, allora r_0 è sostituita da εr_0 . Così la conclusione classica che una malattia vettoriale può essere eradicata se la popolazione di vettori è divisa per $(\mathcal{R}_0)^2$, che è valida a priori solo per una popolazione costante di vettori, rimane vera se la popolazione di vettori è periodica, purché si usi la definizione di \mathcal{R}_0 di cui sopra.

Per evitare confusione, ricordiamo che alcuni autori notano \mathcal{R}_0 ciò che qui sarebbe $(\mathcal{R}_0)^2$.

8.4 Simulazione e stima della riproduttività

Stimiamo i parametri del modello. La popolazione totale di Imintanoute è di circa 5 000 abitanti. Tuttavia, alcune parti della città sono più colpite di altre perché i flebotomi preferiscono luoghi dove possono deporre le loro uova, ad esempio vicino alle discariche di rifiuti. C'è solo un gruppo omogeneo nel nostro modello. Un modo per affrontare questo problema è considerare che la popolazione suscettibile iniziale N è sconosciuta ma con il vincolo $N \leq 5\,000$, e deve essere determinata quando si adatta la curva epidemica ai dati.

L'aspettativa di vita $1/\mu$ di un flebotomo adulto è di circa 10 giorni. Pertanto, si sceglie $\mu = 3$ al mese.

I dati in figura 8.1 mostrano le fluttuazioni stagionali della popolazione di vettori entro una costante moltiplicativa tra giugno 2002 e dicembre 2003. La popolazione periodica del nostro modello si basa sui dati tra gennaio e dicembre 2003. La popolazione di vettori tra giugno e dicembre 2002 non era ovviamente strettamente la stessa di quella tra giugno e dicembre 2003, poiché per esempio la temperatura media mensile può essere stata leggermente diversa da un anno all'altro. Notiamo p_{\max} il numero massimo di flebotomi in un anno e assumiamo

$$\bar{p}(t) = \frac{p(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{\Lambda}(t) = \frac{\Lambda(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{s}(t) = \frac{s(t)}{p_{\max}}, \quad \bar{i}(t) = \frac{i(t)}{p_{\max}}.$$

Supponiamo che il tasso di emersione al mese dei flebotomi $\bar{\Lambda}(t)$ sia una funzione a gradini, con la larghezza dei gradini uguale al tempo tra due osservazioni della popolazione di flebotomi. Le altezze dei passi sono facilmente regolabili in modo che $\bar{p}(t)$ dato da

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t) \quad (8.16)$$

coincida con i dati (fig. 8.2a e 8.2b). Più precisamente, se $\theta_k < \theta_{k+1}$ sono due tempi di osservazione successivi, allora

$$\bar{\Lambda}(t) = \bar{\Lambda}_k = \mu \frac{\exp(\mu \theta_{k+1}) \bar{p}(\theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k) \bar{p}(\theta_k)}{\exp(\mu \theta_{k+1}) - \exp(\mu \theta_k)} \quad (8.17)$$

sull'intervallo $]\theta_k; \theta_{k+1}[$. Questa scelta risulta essere compatibile con i dati poiché abbiamo trovato $\bar{\Lambda} \geq 0$ su ogni intervallo tranne naturalmente l'ultimo intervallo alla fine della stagione di trasmissione, per il quale $\bar{p}(\theta_k) > 0$ e $\bar{p}(\theta_{k+1}) = 0$, e per il quale abbiamo preso $\bar{\Lambda}(t) = 0$.

Supponiamo che a $t = 0$, diciamo all'inizio del 2000, un umano importi l'infezione nella popolazione suscettibile. In questo momento, la popolazione

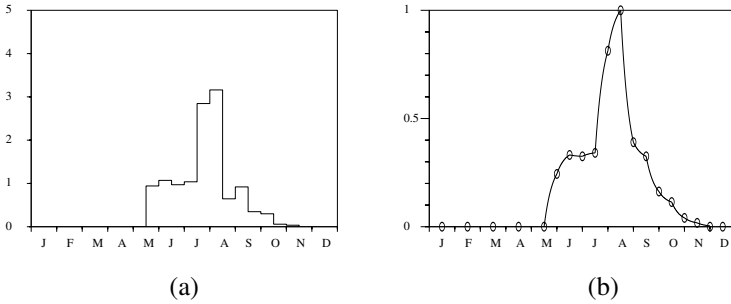


Figura 8.2: (a): il tasso di emersione dei flebotomi $\bar{\Lambda}(t)$. (b): popolazione dei flebotomi $\bar{p}(t)$. La linea è calcolata utilizzando l'equazione (8.16).

del vettore è zero. La condizione iniziale è: $s(0) = 0$, $i(0) = 0$, $S(0) = N - 1$, $I(0, x) = \delta_{x=0}$ (massa di Dirac in $x = 0$) e $R(0) = 0$.

Per determinare $b(x)$, si assume che la distribuzione di probabilità $\psi(x)$ del tempo tra l'infezione e l'apparizione dei sintomi negli esseri umani sia una distribuzione Gamma:

$$\psi(x) = a^\nu x^{\nu-1} e^{-ax} / \Gamma(\nu). \quad (8.18)$$

Per i calcoli numerici, si noti che per $x \rightarrow +\infty$,

$$b(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y) dy} \approx -\frac{\psi'(x)}{\psi(x)} = a - \frac{\nu - 1}{x}.$$

Consideriamo il sistema (8.1)-(8.5). Dividiamo le prime due equazioni per p_{\max} . Otteniamo

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{s}(t) - \alpha \hat{q} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{N}, \quad (8.19)$$

$$\frac{d\bar{i}}{dt} = \alpha \hat{q} \bar{s}(t) \frac{I(t)}{N} - \mu \bar{i}(t), \quad (8.20)$$

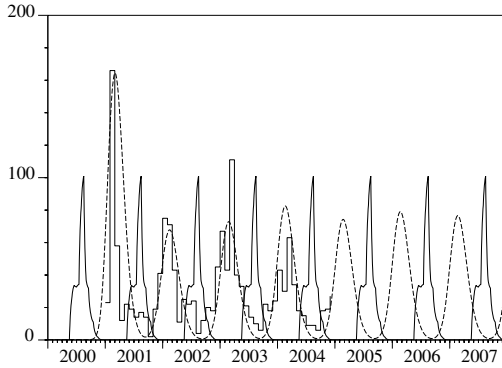


Figura 8.3: Numero mensile di nuovi casi di leishmaniosi cutanea calcolato con il modello (linea tratteggiata) e numero di casi segnalati (funzione a gradini). Viene mostrata anche la popolazione di flebotomi (in grassetto, scala arbitraria).

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{N} + \gamma R(t), \quad (8.21)$$

$$I(t, 0) = \alpha q p_{\max} \bar{i}(t) \frac{S(t)}{N}, \quad (8.22)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial I}{\partial x}(t, x) = -b(x)I(t, x), \quad (8.23)$$

$$\frac{dR}{dt} = \int_0^{+\infty} b(x)I(t, x) dx - \gamma R(t). \quad (8.24)$$

Quindi, poiché $\bar{\Lambda}(t)$ e μ sono note, gli unici parametri sconosciuti sono: N , il prodotto $\alpha \hat{q}$, il prodotto $\alpha q p_{\max}$, γ e i due parametri a e v che definiscono $b(x)$. Ricordiamo che per la distribuzione Gamma, v/a è la media e \sqrt{v}/a la deviazione standard.

Il sistema (8.19)-(8.24) è stato simulato con diversi valori di parametri. Un adattamento abbastanza buono al numero di casi riportati ogni mese tra gennaio 2001 e dicembre 2004, cioè ai dati della figura 8.1, si ottiene con $N = 800$, $\alpha \hat{q} = 1,1$ al mese, $\alpha q p_{\max} = 16\,230$ al mese, $1/\gamma = 1,2$ anno, $v/a = 6$ mese e $\sqrt{v}/a = 1,5$ mese (fig. 8.3).

Utilizzando questi valori di parametro, la riproducibilità \mathcal{R}_0 , definita nel paragrafo precedente, può essere calcolata numericamente. In primo luogo, per semplificare l'equazione (8.14), usiamo il cambio di variabile $\theta = x + y$

per ottenere

$$p(t) \int_0^{+\infty} \sigma(x) e^{\mu x} \int_x^{+\infty} e^{-\mu \theta} u_1(t - \theta) d\theta dx = r_0 u_1(t).$$

Integriamo per parti e notiamo che il termine integrato scompare. Arriviamo a

$$p(t) \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx = r_0 u_1(t), \quad (8.25)$$

dove abbiamo posto

$$g(x) = e^{-\mu x} \int_0^x e^{\mu y} \sigma(y) dy. \quad (8.26)$$

Poiché $u_1(t)$ è T-periodica, vediamo che

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx &= \int_{-\infty}^t g(t - \theta) u_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t g(t - \theta) u_1(t - \theta) d\theta + \sum_{n=0}^{+\infty} \int_0^T g(t + (n+1)T - \theta) u_1(\theta) d\theta \\ &= \int_0^t \bar{g}(t - \theta) u_1(\theta) d\theta + \int_t^T \bar{g}(t - \theta + T) u_1(\theta) d\theta, \end{aligned}$$

dove abbiamo posto

$$\bar{g}(x) = \sum_{n=0}^{+\infty} g(x + nT). \quad (8.27)$$

Quindi il problema degli autovalori (8.25) è equivalente al problema

$$p(t) \left\{ \int_0^t \bar{g}(t - \theta) u_1(\theta) d\theta + \int_t^T \bar{g}(t - \theta + T) u_1(\theta) d\theta \right\} = r_0 u_1(t), \quad (8.28)$$

che può essere facilmente approssimato, poiché coinvolge solo i valori di $u_1(t)$ sull'intervallo $[0; T]$. Infatti, sia n un intero abbastanza grande. Sia $t_i = (i-1)T/n$ la $i = 1, \dots, n$, e sia $\bar{\rho}_0$ il raggio spettrale del problema degli autovalori della matrice

$$\bar{p}(t_i) \frac{T}{n} \left\{ \sum_{j=1}^{i-1} \bar{g}(t_i - t_j) U_j + \sum_{j=i}^n \bar{g}(t_i - t_j + T) U_j \right\} = \bar{\rho}_0 U_i, \quad (8.29)$$

che è della forma $\mathcal{M} U = \bar{\rho}_0 U$, dove \mathcal{M} è una matrice di ordine n con coefficienti non negativi e $U = (U_1, \dots, U_n)$. Consideriamo la relazione (8.15) tra \mathcal{R}_0 e r_0 . Concludiamo che

$$\sqrt{(\alpha \hat{q}) \times (\alpha q p_{\max}) \times \bar{\rho}_0 / N} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \mathcal{R}_0.$$

Tabella 8.1: Stima della riproduttività \mathcal{R}_0 in funzione del numero n di punti di discretizzazione dell'intervallo $[0; T]$, che rappresenta un anno.

n	25	50	100	200	400
\mathcal{R}_0	1,90	1,93	1,94	1,94	1,94

I risultati sono presentati nella tabella 8.1.

In pratica, i termini di (8.29) sono calcolati come segue:

- Per la popolazione normalizzata di vettori $\bar{p}(t_i)$, l'equazione $d\bar{p}/dt = \bar{\Lambda}(t) - \mu \bar{p}(t)$ e l'assunzione che $\bar{\Lambda}(t)$ sia una funzione di passo data dalla formula (8.17) implicano che

$$\bar{p}(t_i) = e^{-\mu(t_i - \theta_k)} [\bar{p}(\theta_k) - \bar{\Lambda}_k/\mu] + \bar{\Lambda}_k/\mu$$

se $\theta_k \leq t_i < \theta_{k+1}$. Ricordiamo che $\bar{p}(t)$ è mostrato nella figura 8.2(b).

- Per la funzione $\bar{g}(x)$, tronchiamo la somma (8.27), mantenendo solo i primi due termini. Prendere più di due termini nella somma non cambia nessuno dei numeri della tabella 8.1. Per la funzione $g(x)$, che è usata per calcolare $\bar{g}(x)$, usiamo le equazioni (8.7) e (8.26) e un'integrazione per parti per ottenere la forma più conveniente

$$g(x) = \left[e^{-\mu x} \int_0^x e^{\mu y} \psi(y) dy + 1 - e^{-\mu x} - \int_0^x \psi(y) dy \right] / \mu.$$

- Il raggio spettrale $\bar{\rho}_0$ è calcolato con un software come Scilab.

Infine, sembra che $\mathcal{R}_0 \approx 1,94$ (diciamo 1,9). L'epidemia potrebbe essere fermata se la popolazione di vettori fosse ridotta di un fattore $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 3,8$. È stato verificato numericamente che una simulazione del sistema (8.19)-(8.24) di equazioni differenziali parziali con il prodotto $\alpha q p_{\max}$ diviso per 3,7 provoca ancora un'epidemia, mentre non c'è alcuna epidemia se questo prodotto è diviso per 3,9. Se invece di usare il metodo un po' complicato di questo paragrafo, si fosse usata una formula approssimativa (8.13) con il simbolo p sostituito dalla media di $p(t)$, questo avrebbe dato $\mathcal{R}_0 \approx 2,8$, che sovrastima lo sforzo necessario per fermare l'epidemia.

Attualmente non esiste un farmaco profilattico o un vaccino che possa essere usato per prevenire la leishmaniosi. I siti dei focolai dei flebotomi sono generalmente sconosciuti. Gli sforzi di controllo che si concentrano solo sugli stadi immaturi non sono generalmente fattibili. Il controllo della leishmaniosi si basa quindi su misure per ridurre la densità dei flebotomi. Tale riduzione può essere ottenuta attraverso l'uso di insetticidi.

Capitolo 9

Approssimazione della riproduttività

L'obiettivo principale di questo capitolo è quello di ottenere una formula approssimata a due termini per la riproduttività \mathcal{R}_0 di una malattia vettoriale la cui popolazione di vettori subisce piccole fluttuazioni stagionali della forma $p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]$ con $|\varepsilon| \ll 1$. Il primo termine è simile a quello ottenuto nel caso di una popolazione costante p , ma con p sostituito dalla media p_0 della popolazione di vettori. La massima correzione relativa dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/16$ e tende sempre a diminuire \mathcal{R}_0 . La riproduttività \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale di un operatore integrale. Confrontiamo quattro metodi numerici per il calcolo di \mathcal{R}_0 usando come esempio un modello per l'epidemia di chikungunya nell'isola della Riunione nel 2005–2006. Le formule di approssimazione e i metodi numerici possono essere utilizzati per molti altri modelli epidemici che tengono conto della stagionalità.

9.1 Un'epidemia di chikungunya alla Riunione

A partire da marzo 2005, un'epidemia di chikungunya ha colpito per la prima volta l'isola della Riunione nell'Oceano Indiano. Dopo un picco iniziale di oltre 400 nuovi casi a settimana nel maggio 2005, l'epidemia è rallentata (fig. 9.1a) a causa dell'inverno meridionale più fresco e meno piovoso (fig. 9.1b) e quindi meno favorevole alla proliferazione di *Aedes albopictus*, la zanzara che trasmette il virus chikungunya agli umani. Va notato che l'isola della Riunione si trova nell'emisfero sud. *Aedes albopictus* è stato anche responsabile di una piccola epidemia di dengue che è durata da aprile a luglio 2004, cioè fino all'inizio dell'inverno australe [64]. Questo probabilmente

ha portato gli epidemiologi a credere che lo scenario epidemico della dengue si sarebbe ripetuto con la chikungunya e che una campagna di controllo delle zanzare su piccola scala e la ricerca attiva dei casi sarebbero stati sufficienti a fermare l'epidemia prima della fine dell'inverno. Non è andata così. Dopo aver raggiunto un minimo di meno di 100 nuovi casi a settimana nel settembre 2005, l'epidemia di chikungunya ha iniziato a crescere di nuovo e ha raggiunto un picco di 40 000 nuovi casi a settimana nel febbraio 2006. A quel punto, l'epidemia era diventata un argomento di controversia scientifica e politica. Perché gli epidemiologi non erano stati in grado di prevedere l'epidemia? Perché il Ministero della Salute non aveva lanciato abbastanza presto una campagna di controllo dei vettori su larga scala? A luglio 2006, più di 260 000 persone avevano contratto la malattia dall'inizio dell'epidemia, circa un terzo della popolazione dell'isola. Circa 200 certificati di morte menzionavano il chikungunya come una delle cause di morte. Inoltre, l'epidemia ha avuto un effetto significativo sull'economia dell'isola, in particolare sul turismo. L'effetto combinato dell'inverno e del controllo dei vettori ha portato il numero di nuovi casi a settimana al di sotto di 1 000 entro luglio 2006.

Una domanda importante era se l'epidemia potesse superare di nuovo l'inverno e causare un nuovo grande picco l'estate seguente. Come discusso nei capitoli precedenti, gli epidemiologi sono interessati a un parametro associato all'epidemia, la riproduttività \mathcal{R}_0 , spesso definita come il numero medio di casi secondari causati da un primo caso all'inizio dell'epidemia. Se $\mathcal{R}_0 > 1$, allora l'epidemia sta crescendo. Se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora si ferma. Come nel lavoro di Ronald Ross sulla malaria [3, capitolo 14], la formula di \mathcal{R}_0 nel caso delle malattie trasmesse da vettori è

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q} p}{b \mu N}}, \quad (9.1)$$

dove α è la frequenza con cui i vettori pungono, q e \hat{q} sono le probabilità di trasmissione durante una puntura da vettore a uomo e da uomo a vettore, p è la popolazione dei vettori, N è la popolazione umana, $1/b$ è la durata media dell'infezione negli esseri umani e $1/\mu$ è l'aspettativa di vita dei vettori adulti.

In particolare, questa formula mostra che \mathcal{R}_0 è proporzionale a \sqrt{p} . Se un sistema di sorveglianza fosse stato in grado di tracciare la densità dei vettori prima e durante l'epidemia, e se il valore numerico di \mathcal{R}_0 fosse stato noto, allora si sarebbe potuto prevedere che l'epidemia si sarebbe fermata se un intervento contro i vettori avesse diviso la loro densità per $(\mathcal{R}_0)^2$. Ma poiché nessun sistema di sorveglianza controllava allora la densità di *Aedes albopictus* alla Riunione, il metodo appena descritto non poteva funziona-

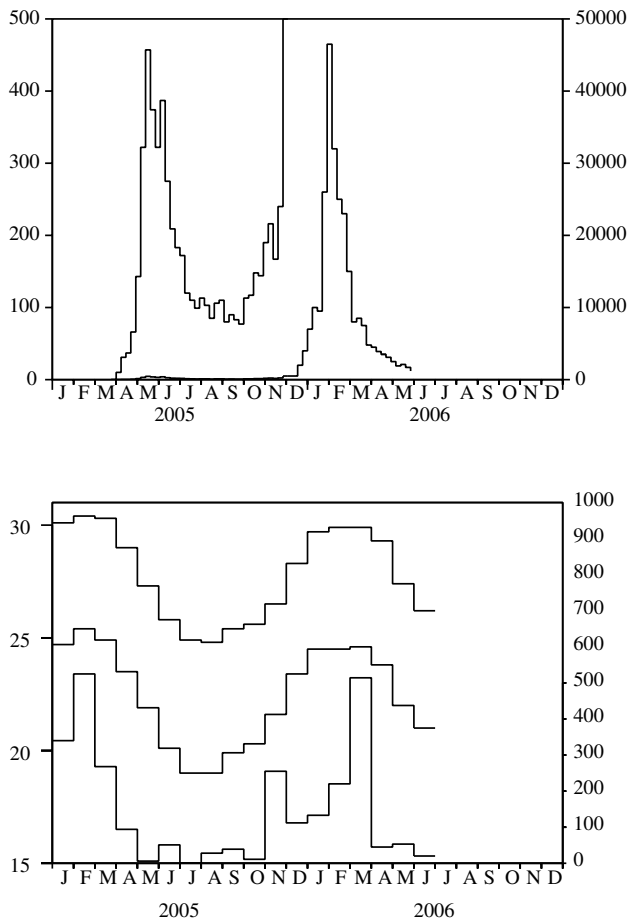


Figura 9.1: (a) Numero stimato di nuovi casi per settimana tracciati su due diverse scale. Sull'asse verticale a sinistra, si può vedere chiaramente la curva epidemica per l'anno 2005. Sull'asse verticale a destra, possiamo vedere come si è evoluto nel 2006. Dati dell'*Institut de veille sanitaire*. (b) Temperature massime e minime in gradi Celsius [curve superiore e centrale, asse di sinistra] e precipitazioni in millimetri al mese [curva inferiore, asse di destra] nella città di Sainte-Marie alla Riunione. Dati di *Météo France*.

re. Sembrava quindi impossibile rispondere ragionevolmente alla domanda se l'epidemia di chikungunya avrebbe attraversato di nuovo l'inverno.

In questo capitolo, ci concentriamo sulla parte più teorica del problema, cioè la stima della riproduttività \mathcal{R}_0 . Un aspetto sorprendente dell'epidemia di chikungunya è la sua stagionalità. La formula (9.1) presuppone che la popolazione vettoriale p sia costante durante tutto l'anno. Sorgono diverse domande: come definire \mathcal{R}_0 quando si tiene conto della stagionalità, per esempio se si assume che la popolazione di vettori sia una funzione $p(t)$ periodica nel tempo? Come si calcola \mathcal{R}_0 ? Ci sono casi speciali in cui si può ottenere una formula semplice simile a 9.1? Queste domande non sono ovviamente specifiche per il chikungunya. Si presentano, per esempio, durante l'emergenza di altre malattie trasmesse da vettori e più in generale per problemi di dinamica di popolazione influenzata dalla stagionalità in epidemiologia, ecologia, demografia, immunologia, genetica di popolazione...

I capitoli precedenti hanno cominciato a rispondere ad alcune di queste domande. Essi contengono una definizione di \mathcal{R}_0 in un ambiente periodico definito come il raggio spettrale di un operatore integrale lineare su uno spazio di funzioni periodiche. È stato anche proposto un algoritmo per calcolare \mathcal{R}_0 basato sulla discretizzazione dell'operatore integrale. Questo algoritmo è stato usato per stimare \mathcal{R}_0 durante un'epidemia di leishmaniosi cutanea in Marocco, per la quale le fluttuazioni della popolazione di vettori erano accuratamente note da indagini sul campo.

Questo nuovo capitolo è organizzato come segue. Nel § 9.2, ricordiamo la definizione di \mathcal{R}_0 e mostriamo anche per una certa classe di modelli «ciclici» che il problema integrale degli autovalori in dimensione m si riduce a un problema unidimensionale. Nella parte principale del capitolo, ci concentriamo sul caso speciale in cui il nucleo del problema ridotto è della forma

$$K(t, x) = f(t)g(x),$$

dove $f(t)$ è una funzione periodica. Questo caso include già molti modelli di malattie vettoriali e di malattie trasmesse direttamente.

Nel § 9.3, vengono presentati quattro metodi numerici per il calcolo di \mathcal{R}_0 in problemi di autovalori integrali unidimensionali. Il primo metodo è quello già presentato nel § 8.4: è una semplice discretizzazione dell'operatore integrale. Il secondo metodo usa la serie di Fourier. Entrambi i metodi funzionano per una funzione generale $g(x)$ e una funzione periodica $f(t)$. Il terzo metodo riguarda solo il caso speciale in cui $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$; esso combina le serie di Fourier con un metodo di perturbazione per ε piccolo. Il quarto metodo funziona per sistemi lineari di equazioni differenziali ordinarie con coefficienti periodici.

Nel § 9.4, consideriamo le malattie dei vettori e assumiamo che la popolazione dei vettori sia data da

$$p(t) = p_0 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]. \quad (9.2)$$

Usando prima un semplice modello per la malaria e i risultati del § 9.3.3, mostriamo che con le stesse notazioni della formula (9.1), la riproduttività è tale che

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q} p_0}{b \mu N}} \left(1 - \frac{b \mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right) \quad (9.3)$$

dove ε è piccolo. Questa formula generalizza la formula (9.1). Il primo termine è simile a quello ottenuto nel caso di una popolazione costante p di vettori, ma con p sostituito dalla popolazione media di vettori p_0 . La massima correzione relativa dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/16$ e tende sempre a diminuire \mathcal{R}_0 . Passiamo poi all'epidemia di chikungunya utilizzando un modello leggermente più complicato. La forma semplificata (9.2) per la popolazione vettoriale non sembra troppo irragionevole quando si osservano le curve della temperatura e delle precipitazioni alla Riunione (fig. 9.1 b): entrambe hanno un solo massimo ogni anno verso febbraio. Dopo aver stimato i parametri di questo modello, confrontiamo i quattro metodi numerici del § 9.3 per il calcolo della riproduttività \mathcal{R}_0 . Tuttavia, il valore numerico di \mathcal{R}_0 ottenuto in questo modo per l'epidemia di chikungunya non dovrebbe essere preso troppo sul serio, dato che i valori dei parametri non sono noti con precisione e data la semplicità dell'ipotesi (9.2). Questo può essere visto come un esercizio per testare i diversi metodi numerici, come una fonte di ispirazione per sviluppare la teoria, o come un primo tentativo di modellazione in attesa di studi sul campo sulle fluttuazioni di popolazione di *Aedes albopictus*.

L'ultimo paragrafo discute l'applicabilità del metodo del § 9.3.3 per ottenere formule approssimate per \mathcal{R}_0 nel contesto di altri modelli matematici di malattie infettive con coefficienti periodici, in particolare per il modello S-I-R con un tasso di contatto periodico e un periodo infettivo fisso, e anche per il modello S-E-I-R con un tasso di contatto periodico e periodi di latenza e infettività distribuiti esponenzialmente.

9.2 Promemoria della definizione di riproduttività

Per tutte le $t \in \mathbb{R}$ e $x \geq 0$, sia $K(t, x)$ una matrice di ordine m con coefficienti non negativi. Supponiamo che $K(t, x)$ sia una funzione periodica di t con periodo T per tutte le $x \geq 0$.

L'idea alla base della funzione $K(t, x)$ è quella di un modello epidemico con m compartimenti infetti (I_1, I_2, \dots, I_m) , che possono essere infettivi o latenti. Il coefficiente $K_{i,j}(t, x)$ nella riga i e nella colonna j rappresenta l'aspettativa del numero di individui nel compartimento I_i che un individuo nel compartimento I_j «genera» all'inizio di un'epidemia per unità di tempo al tempo t se è stato nel compartimento I_j per x unità di tempo. L'assunzione di periodicità su $K(t, x)$ rappresenta un ambiente periodico.

Consideriamo l'operatore integrale lineare \mathcal{K} definito da

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t, x)v(t-x)dx \tag{9.4}$$

sullo spazio delle funzioni continue T -periodiche con valori in \mathbb{R}^m . Con le ipotesi di periodicità su $K(t, x)$ e $v(t)$, la formula (9.4) può essere scritta

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^T \widehat{K}(t, s)v(s)ds$$

dove

$$\widehat{K}(t, s) = \begin{cases} \sum_{k=0}^{+\infty} K(t, t-s+kT) & \text{se } s < t, \\ \sum_{k=1}^{+\infty} K(t, t-s+kT) & \text{se } s > t \end{cases}$$

(proposizione 7.3). L'operatore \mathcal{K} è «l'operatore di prossima generazione» e $K(t, x)$ il nucleo associato. Sia \mathcal{R}_0 il raggio spettrale di \mathcal{K} . L'operatore \mathcal{K} è non negativo. Sotto certe ipotesi tecniche (vedasi capitolo 7), il teorema di Krein-Rutman mostra che \mathcal{R}_0 è un autovalore di \mathcal{K} e che esiste una funzione propria non negativa u associata a \mathcal{R}_0 :

$$\int_0^{+\infty} K(t, x)u(t-x)dx = \mathcal{R}_0 u(t). \tag{9.5}$$

Nel resto di questo capitolo, consideriamo modelli «ciclici» che hanno la seguente forma particolare: tutti gli elementi $K_{i,j}(t, x)$ del nucleo sono zero tranne $K_{1,m}(t, x)$ e $K_{j+1,j}(t, x)$ per $1 \leq j \leq m-1$. Questo include in particolare il caso generale unidimensionale $m = 1$ con un nucleo arbitrario $K(t, x)$. Supponiamo che

$$u(t) = (u_1(t), \dots, u_m(t)).$$

Il problema integrale agli autovalori (9.5) si scrive

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} K_{1,m}(t, x)u_m(t-x)dx &= \mathcal{R}_0 u_1(t), \\ \int_0^{+\infty} K_{j+1,j}(t, x)u_j(t-x)dx &= \mathcal{R}_0 u_{j+1}(t), \quad 1 \leq j \leq m-1. \end{aligned}$$

Sostituiamo successivamente l'equazione con $j = m - 1, j = m - 2, \dots, j = 1$ nella prima equazione:

$$\int_0^{+\infty} \cdots \int_0^{+\infty} \mathbf{K}_{1,m}(t, x_1) \mathbf{K}_{m,m-1}(t - x_1, x_2) \cdots \mathbf{K}_{2,1}(t - x_1 - \cdots - x_{m-1}, x_m) u_1(t - x_1 - \cdots - x_m) dx_1 \cdots dx_m = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t).$$

Notate una proprietà importante: se un elemento non nullo $\mathbf{K}_{i,j}(t, x)$ è moltiplicato per una certa costante, allora anche $(\mathcal{R}_0)^m$ è moltiplicato per la stessa costante. Il cambiamento della variabile $(x_1 = x_1, \dots, x_{m-1} = x_{m-1}, x = x_1 + \cdots + x_m)$ porta a

$$\int_0^{+\infty} \tilde{\mathbf{K}}(t, x) u_1(t - x) dx = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t), \quad (9.6)$$

dove $\tilde{\mathbf{K}}(t, x)$ è l'integrale dell'ipersuperficie

$$\tilde{\mathbf{K}}(t, x) = \int_{\sigma_x^m} \mathbf{K}_{1,m}(t, x_1) \mathbf{K}_{m,m-1}(t - x_1, x_2) \cdots \mathbf{K}_{2,1}(t - x_1 - \cdots - x_{m-1}, x_m) d\sigma_x^m$$

e

$$\sigma_x^m = \{(x_1, \dots, x_m) \in \mathbb{R}^m; x_1 + \cdots + x_m = x, x_1 \geq 0, \dots, x_m \geq 0\}.$$

Così abbiamo ridotto il problema integrale agli autovalori (9.5) al problema unidimensionale (9.6).

Nel resto di questo capitolo, tranne che nel § 9.3.4, consideriamo il caso speciale in cui

$$\mathbf{K}_{1,m}(t, x) = f(t) g_m(x), \quad \mathbf{K}_{j+1,j}(t, x) = g_j(x), \quad 1 \leq j \leq m - 1. \quad (9.7)$$

L'equazione (9.6) diventa

$$f(t) \int_0^{+\infty} g(x) u_1(t - x) dx = (\mathcal{R}_0)^m u_1(t), \quad (9.8)$$

dove

$$g(x) = \int_{\sigma_x^m} g_1(x_1) \cdots g_m(x_m) d\sigma_x^m. \quad (9.9)$$

Se $m = 1$, il nucleo si riduce a $\mathbf{K}(t, x) = f(t) g_1(x)$ in modo che $g(x) = g_1(x)$.

Se

$$g_j(x) = a_j e^{-b_j x}, \quad 1 \leq j \leq m, \quad (9.10)$$

possiamo mostrare (vedasi appendice 9.6) dalla relazione (9.9) che

$$g(x) = a_1 \cdots a_m \sum_{j=1}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \quad (9.11)$$

Questa formula, simile a quella di Bateman nella fisica nucleare, rimane valida per $m = 1$ con la solita convenzione che il prodotto su un insieme vuoto è uguale a 1.

9.3 Metodi numerici per il calcolo della riproduttività

9.3.1 Discretizzazione del problema integrale agli autovalori

Questo metodo consiste nel discretizzare il problema integrale agli autovalori (9.8). È presentato nel § 8.4, quindi lo ricordiamo solo brevemente. Sia n un intero abbastanza grande e sia $t_k = (k - 1)T/n$ con $k = 1, 2, \dots, n$. Sia

$$\bar{g}(x) = \sum_{k=0}^{+\infty} g(x + kT). \quad (9.12)$$

Sia $r_0^{(n)}$ il raggio spettrale della matrice del problema agli autovalori

$$f(t_k) \frac{T}{n} \left[\sum_{j=1}^{k-1} \bar{g}(t_k - t_j) U_j + \sum_{j=k}^n \bar{g}(t_k - t_j + T) U_j \right] = r_0^{(n)} U_k, \quad (9.13)$$

dove (U_i) è un autovettore. Ci si aspetta che $r_0^{(n)} \rightarrow (\mathcal{R}_0)^m$ quando $n \rightarrow +\infty$. Il calcolo numerico di $r_0^{(n)}$ può essere fatto con il software gratuito Scilab. Se $g_j(x) = a_j e^{-b_j x}$ per tutti $1 \leq j \leq m$, segue dalla relazione (9.11) che

$$\bar{g}(x) = a_1 \cdots a_m \sum_{j=1}^m \frac{e^{-b_j x}}{(1 - e^{-b_j T}) \prod_{i \neq j} (b_i - b_j)}. \quad (9.14)$$

9.3.2 Serie di Fourier: il caso generale periodico

Assumiamo $\omega = 2\pi/T$. Consideriamo la decomposizione di Fourier della funzione periodica $f(t)$:

$$f(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} f_k e^{ki\omega t}, \quad f_k = \frac{1}{T} \int_0^T f(t) e^{-ki\omega t} dt, \quad (9.15)$$

dove \mathbb{Z} è l'insieme dei numeri interi relativi e $i^2 = -1$. I coefficienti f_k sono numeri complessi come $f_{-k} = f_k^*$ (l'esponente * denota qui il numero coniugato complesso). Cerchiamo una soluzione reale dell'equazione (9.8) della forma

$$u_1(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}. \quad (9.16)$$

I coefficienti c_k sono anch'essi numeri complessi tali che $c_{-k} = c_k^*$. Sostituiamo le espressioni (9.15) e (9.16) nell'equazione (9.8):

$$\left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} f_k e^{ki\omega t} \right) \left(\sum_{k \in \mathbb{Z}} \widehat{g}_k c_k e^{ki\omega t} \right) = (\mathcal{R}_0)^m \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}, \quad (9.17)$$

dove

$$\widehat{g}_k = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-ki\omega x} dx. \quad (9.18)$$

Dalla definizione (9.9) segue che

$$\widehat{g}_k = \left(\int_0^{+\infty} g_1(x) e^{-ki\omega x} dx \right) \cdots \left(\int_0^{+\infty} g_m(x) e^{-ki\omega x} dx \right). \quad (9.19)$$

Se $g_k(x) = a_k e^{-b_k x}$ per tutte le $1 \leq k \leq m$, allora

$$\widehat{g}_k = \frac{a_1 \cdots a_m}{(b_1 + ki\omega) \cdots (b_m + ki\omega)} \quad (9.20)$$

per tutti $k \in \mathbb{Z}$. L'equazione (9.17) può essere scritta come

$$\sum_{k \in \mathbb{Z}} \left(\sum_{j \in \mathbb{Z}} f_{k-j} \widehat{g}_j c_j \right) e^{ki\omega t} = (\mathcal{R}_0)^m \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k e^{ki\omega t}.$$

Questa uguaglianza è vera se e solo se

$$\sum_{j \in \mathbb{Z}} f_{k-j} \widehat{g}_j c_j = (\mathcal{R}_0)^m c_k \quad (9.21)$$

per tutti $k \in \mathbb{Z}$. Si noti che $f_j \rightarrow 0$ e $\widehat{g}_j \rightarrow 0$ quando $j \rightarrow \pm\infty$. Se $r_0^{(n)}$ è il raggio spettrale della matrice quadrata troncata $(f_{k-j} \widehat{g}_j)_{-n \leq k, j \leq n}$, allora ci aspettiamo $r_0^{(n)} \rightarrow (\mathcal{R}_0)^m$ quando $n \rightarrow +\infty$.

9.3.3 Serie di Fourier: il caso sinusoidale

Supponiamo che

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi), \quad (9.22)$$

dove $0 \leq \varepsilon \leq 1$ e $0 \leq \phi < 2\pi$. Questa è chiamata una funzione «sinusoidale». Per il problema agli autovalori (9.8), vediamo che uno spostamento temporale di $f(t)$ non cambia \mathcal{R}_0 . Infatti, se $(\mathcal{R}_0)^m$ è il raggio spettrale associato a $f(t)$ con l'autofunzione $v_1(t)$, allora $(\mathcal{R}_0)^m$ è ancora il raggio spettrale associato a $\tilde{f}(t) = f(t - \tau)$ con l'autofunzione $\tilde{v}_1(t) = v_1(t - \tau)$. Per il calcolo di \mathcal{R}_0 , possiamo quindi assumere $\phi = 0$, in modo che

$$f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}.$$

Ovviamente, abbiamo $f_0 = 1$, $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ e $f_k = 0$ per $|k| > 1$. Il sistema (9.21) diventa

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1} c_{k-1} + \widehat{g}_k c_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1} c_{k+1} = (\mathcal{R}_0)^m c_k \quad (9.23)$$

per tutti $k \in \mathbb{Z}$. Poiché la funzione $g(x)$ è a valori reali, il coefficiente \widehat{g}_k dato dalla definizione (9.18) verifica $\widehat{g}_{-k} = \widehat{g}_k^*$. Da questo, segue che l'equazione (9.23) con c_{-k} nel secondo membro è semplicemente il coniugato complesso dell'equazione (9.23) con c_k nel secondo membro. Si possono quindi dimenticare le equazioni (9.23) per $k < 0$. Ricordiamo che $c_{-1} = c_1^*$ e $\widehat{g}_{-1} = \widehat{g}_1^*$. Il problema agli autovalori (9.23) con $k \in \mathbb{Z}$ si riduce a

$$\begin{cases} \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_1^* c_1^* + \widehat{g}_0 c_0 + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_1 c_1 = (\mathcal{R}_0)^m c_0, \\ \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1} c_{k-1} + \widehat{g}_k c_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1} c_{k+1} = (\mathcal{R}_0)^m c_k, \quad (k \geq 1). \end{cases} \quad (9.24)$$

L'autofunzione $v_1(t)$ può essere normalizzata in modo che $c_0 = 1$. Questo è possibile perché la funzione $v_1(t)$ è positiva, così che

$$c_0 = \frac{1}{T} \int_0^T v_1(t) dt > 0.$$

Cerchiamo una soluzione del sistema (9.24) della forma

$$(\mathcal{R}_0)^m = \sum_{j \geq 0} \rho_j \varepsilon^j, \quad c_k = \sum_{j \geq 0} c_{k,j} \varepsilon^j, \quad (9.25)$$

che ci aspettiamo sia valido almeno per ε piccolo. Come $c_0 = 1$, si noti che $c_{0,0} = 1$ e $c_{0,j} = 0$ per tutti $j \geq 1$. Inseriamo le espressioni (9.25) nella prima

equazione del sistema (9.24) e separiamo le potenze di ε^j . Otteniamo $\widehat{g}_0 = \rho_0$ e

$$\frac{\widehat{g}_1^*}{2} c_{1,j-1}^* + \frac{\widehat{g}_1}{2} c_{1,j-1} = \rho_j \quad (9.26)$$

per tutti $j \geq 1$. Analogamente, inserendo le espressioni (9.25) nella seconda equazione del sistema (9.24), si ottiene $\widehat{g}_k c_{k,0} = \rho_0 c_{k,0}$ per tutti $k \geq 1$ e

$$\frac{\widehat{g}_{k-1}}{2} c_{k-1,j-1} + \widehat{g}_k c_{k,j} + \frac{\widehat{g}_{k+1}}{2} c_{k+1,j-1} = \sum_{\ell=0}^j \rho_\ell c_{k,j-\ell} \quad (9.27)$$

per tutte le $k \geq 1$ e $j \geq 1$. Così, per tutti $k \geq 1$,

$$(\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k) c_{k,0} = 0.$$

Quindi $c_{k,0} = 0$, poiché $g(x)$ è non negativa e non identicamente zero, in modo che

$$\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k = \int_0^{+\infty} (1 - e^{-ki\omega x}) g(x) dx \neq 0.$$

Sapendo che

$$\rho_0 = \widehat{g}_0, \quad c_{k,0} = 0 \quad (k \geq 1), \quad c_{0,0} = 1, \quad c_{0,j} = 0 \quad (j \geq 1),$$

vediamo dalle equazioni (9.26) e (9.27) che i coefficienti ρ_j e $c_{k,j}$ per tutte le $k \geq 1$ e $j \geq 1$ sono calcolati ricorsivamente:

$$\rho_j = \operatorname{Re}(\widehat{g}_1 c_{1,j-1}), \quad (9.28)$$

$$c_{k,j} = \frac{1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k} \left[\frac{\widehat{g}_{k-1}}{2} c_{k-1,j-1} + \frac{\widehat{g}_{k+1}}{2} c_{k+1,j-1} - \sum_{\ell=1}^{j-1} \rho_\ell c_{k,j-\ell} \right], \quad (9.29)$$

dove $\operatorname{Re}(z)$ indica la parte reale del numero complesso z . Più precisamente, se i coefficienti ρ_ℓ e $c_{k,\ell}$ sono calcolati per $\ell \leq j-1$ e $k \geq 1$, allora le formule danno un'espressione per ρ_j e $c_{k,j}$ per tutte le $k \geq 1$. Questo algoritmo può iniziare perché ρ_0 e i coefficienti $c_{k,0}$ sono noti. Usando le equazioni (9.28)-(9.29), possiamo facilmente vedere che $c_{k,j} = 0$ per $k > j$, che $\rho_j = 0$ per qualsiasi intero dispari j e che $c_{k,j} = 0$ quando $k \geq 1$ è dispari e $j \geq 1$ è pari.

In pratica, fissiamo un intero $\kappa > 1$ e consideriamo il vettore $(\rho_j)_{0 \leq j \leq \kappa}$ e la matrice rettangolare $(c_{k,j})_{0 \leq k \leq \kappa+1, 0 \leq j \leq \kappa}$. Poniamo $\rho_0 = \widehat{g}_0$, $c_{0,0} = 1$, $c_{k,j} = 0$ per tutte le $k > j$ della matrice e $c_{0,j} = 0$ per $1 \leq j \leq \kappa$. L'algoritmo funziona come segue:

per $j=1$ a κ ,
 | calcolare ρ_j usando (9.28)
 per $k=1$ a j ,
 | | calcolare $c_{k,j}$ usando (9.29)
 | fin;
 fine.

In questo modo, possiamo facilmente vedere che

$$\rho_1 = 0, \quad c_{1,1} = \frac{\widehat{g}_0}{2(\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1)}, \quad \rho_2 = \frac{1}{2} \operatorname{Re} \left(\frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right), \quad (9.30)$$

Alla fine troviamo

$$(\mathcal{R}_0)^m \approx \widehat{g}_0 + \frac{\varepsilon^2}{2} \operatorname{Re} \left(\frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right) \quad (9.31)$$

per ε piccolo; questa è la correzione di ordine inferiore della riproduttività quando si tiene conto delle piccole variazioni stagionali.

Nota 9.1. Notiamo che

$$1 - \varepsilon \cos(\omega t - \phi) = 1 + \varepsilon \cos(\omega(t + T/2) - \phi).$$

Così, cambiare ε in $-\varepsilon$ corrisponde a uno spostamento temporale di $f(t)$. Quindi, secondo l'osservazione fatta all'inizio del § 9.3.3, la \mathcal{R}_0 deve rimanere invariata. Questo spiega perché i termini dispari ρ_{2j+1} ($j \geq 0$) nell'espansione in serie di \mathcal{R}_0 sono zero.

Nota 9.2. La funzione seno (9.22) non è così particolare come sembrerebbe a prima vista. Infatti, per qualsiasi funzione non negativa T-periodica $f(t)$ con per esempio una media uguale a 1, i primi termini dell'espansione di Fourier sono $1 + f_1 \cos(\omega t) + f'_1 \sin(\omega t)$, che possono essere messi nella forma $1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$ con $\varepsilon = \sqrt{(f_1)^2 + (f'_1)^2}$ e $\phi = \arctan(f'_1/f_1)$.

Nota 9.3. Sembra difficile determinare i raggi di convergenza delle serie intere (9.25). I teoremi generali sulle perturbazioni analitiche degli operatori lineari mostrerebbero che questi raggi sono positivi poiché \mathcal{R}_0 è un autovalore semplice isolato «dell'operatore di prossima generazione».

Nota 9.4. Il metodo di perturbazione utilizzato in questo sottoparagrafo può essere considerato da un punto di vista più generale. Si consideri, per esempio, il primo membro dell'equazione (9.8), essendo la funzione $f(t)$ data dalla relazione (9.22), come un operatore lineare \mathcal{L}_ε sullo spazio \mathcal{P} delle funzioni reali continue e T-periodiche. Sia

$$\langle \psi_1, \psi_2 \rangle = \int_0^T \psi_1(t) \psi_2(t) dt.$$

Si consideri il problema degli autovalori imperturbati $\mathcal{L}_0 \psi = \lambda \psi$, cioè

$$\int_0^{+\infty} g(x) \psi(t-x) dx = \lambda \psi(t).$$

Cerchiamo una soluzione della forma

$$\psi(t) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} a_k e^{ki\omega t}.$$

Troviamo $(\lambda - \widehat{g}_k) a_k = 0$ per tutti k . Così gli autovalori sono dati da $\lambda_k = \widehat{g}_k$ per $k \in \mathbb{Z}$ e l'autospazio associato a λ_k è generato da $\psi_k(t) = e^{ki\omega t}$. Le ψ_k formano una base. Consideriamo la base duale $\widehat{\psi}_k(t) = e^{-ki\omega t}/T$ con $k \in \mathbb{Z}$, tale che $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 1$ per $j = k$ e $\langle \psi_j, \widehat{\psi}_k \rangle = 0$ per $j \neq k$. L'operatore \mathcal{L}_ε è della forma

$$\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{L}',$$

dove

$$(\mathcal{L}' \psi)(t) = \cos(\omega t - \phi) \int_0^{+\infty} g(x) \psi(t-x) dx.$$

Siamo interessati alla perturbazione

$$\rho_0 + \varepsilon \rho_1 + \varepsilon^2 \rho_2 + \dots$$

dell'autovalore $\lambda_0 = \rho_0 = \widehat{g}_0$, la cui autofunzione associata $\psi_0 = 1$ è positiva. Usando le note formule di meccanica quantistica [25, capitolo XI], otteniamo

$$\rho_1 = \langle \mathcal{L}' \psi_0, \widehat{\psi}_0 \rangle = \frac{\widehat{g}_0}{T} \int_0^T \cos(\omega t - \phi) dt = 0,$$

e

$$\begin{aligned} \rho_2 &= \sum_{k \neq 0} \frac{\langle \mathcal{L}' \psi_0, \widehat{\psi}_k \rangle \langle \mathcal{L}' \psi_k, \widehat{\psi}_0 \rangle}{\lambda_0 - \lambda_k} \\ &= \frac{1}{T^2} \sum_{k \neq 0} \frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_k}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_k} \left| \int_0^T \cos(\omega t - \phi) e^{ki\omega t} dt \right|^2 = \frac{1}{2} \operatorname{Re} \left(\frac{\widehat{g}_0 \widehat{g}_1}{\widehat{g}_0 - \widehat{g}_1} \right), \end{aligned}$$

che è identica alla formula (9.30). Le espressioni per le correzioni di ordine superiore sono più complicate: il metodo e l'algoritmo ad hoc che abbiamo usato per calcolare ρ_k sembrano più pratici.

9.3.4 Applicazione della teoria di Floquet

In questo sottoparagrafo, consideriamo il sistema lineare di equazioni differenziali ordinarie

$$\frac{dI_1}{dt} = -\beta_1(t)I_1(t) + \alpha_m(t)I_m(t), \quad (9.32)$$

$$\frac{dI_{j+1}}{dt} = -\beta_{j+1}(t)I_{j+1}(t) + \alpha_j(t)I_j(t), \quad 1 \leq j \leq m-1, \quad (9.33)$$

dove tutte le funzioni $\beta_j(t)$ e $\alpha_j(t)$ sono T-periodiche. Questo sistema può essere derivato dalla linearizzazione vicino all'equilibrio libero da malattia di un modello epidemico non lineare. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è dato da

$$\begin{aligned} K_{1,m}(t,x) &= \alpha_m(t) e^{-\int_{t-x}^t \beta_1(s) ds}, \\ K_{j+1,j}(t,x) &= \alpha_j(t) e^{-\int_{t-x}^t \beta_{j+1}(s) ds}, \quad 1 \leq j \leq m-1, \end{aligned}$$

e $K_{i,j}(t,x) = 0$ per tutti gli altri indici. È quindi un modello «ciclico» nel senso del § 9.2. Un'osservazione in questo paragrafo mostra che se per esempio $\alpha_j(t)$ è moltiplicato per una certa costante, allora $(\mathcal{R}_0)^m$ è moltiplicato per la stessa costante.

La teoria di Floquet applicata al sistema (9.32)-(9.33) mostra che l'equilibrio nullo è instabile se e solo se il raggio spettrale della matrice di monodromia è maggiore di 1. Quindi la riproducibilità \mathcal{R}_0 è anche l'unico numero reale positivo tale che il raggio spettrale della matrice $X(T)$ è uguale a 1, dove $X(T)$ è la soluzione al tempo $t = T$ del sistema di equazioni differenziali

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -\beta_1(t) & 0 & \cdots & 0 & \frac{\alpha_m(t)}{\mathcal{R}_0} \\ \frac{\alpha_1(t)}{\mathcal{R}_0} & \ddots & \ddots & & 0 \\ 0 & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{\alpha_{m-1}(t)}{\mathcal{R}_0} & -\beta_m(t) \end{pmatrix} X(t)$$

con la condizione iniziale $X(0) = \mathcal{I}$ (la matrice identità di ordine m). Così \mathcal{R}_0 è calcolato combinando un metodo dicotomico con un software come Scilab che risolve numericamente le equazioni differenziali ordinarie.

9.4 Malattie trasmesse da vettori

9.4.1 Malaria

In questo sottoparagrafo consideriamo un modello molto semplice per la malaria, cioè una variazione di uno dei primi modelli proposti da Ross [3, capitolo 14] con una popolazione periodica di vettori. Introduciamo le notazioni:

- $S(t)$ è la popolazione umana suscettibile;
- $I(t)$ è la popolazione umana infetta;
- $N = S(t) + I(t)$ è la popolazione umana totale;
- $s(t)$ è la popolazione di vettori suscettibili;
- $i(t)$ è la popolazione di vettori infetti;
- $p(t) = s(t) + i(t)$ è la popolazione totale dei vettori.

Inoltre, vengono considerati i seguenti parametri:

- b è il tasso di guarigione umano;
- α è il tasso delle punture dei vettori;
- q (o \widehat{q}) è la probabilità di trasmissione durante una puntura da vettore a uomo (o da uomo a vettore);
- $\Lambda(t)$ è il numero di nuovi vettori adulti che emergono per unità di tempo, che è una funzione T-periodica;
- μ è la mortalità dei vettori.

Il modello è dato da

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - \alpha \widehat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu s(t), \quad (9.34)$$

$$\frac{di}{dt} = \alpha \widehat{q} s(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad (9.35)$$

e

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} + b I(t), \quad (9.36)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha q i(t) \frac{S(t)}{N} - b I(t). \quad (9.37)$$

Aggiungendo le equazioni (9.34) e (9.35), vediamo che

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

Si assume che $p(t)$ sia data da

$$p(t) = p_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)].$$

Poiché μ è nota, questo determina $\Lambda(t)$. Linearizzando il sistema (9.34)-(9.37) vicino all'equilibrio libero da malattia, otteniamo

$$\frac{di}{dt} \approx \alpha \hat{q} p(t) \frac{I(t)}{N} - \mu i(t), \quad \frac{dI}{dt} \approx \alpha q i(t) - b I(t). \quad (9.38)$$

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\alpha \hat{q} p(t)}{N} e^{-bx} \\ \alpha q e^{-\mu x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.39)$$

È «ciclico» della forma particolare (9.7), con funzioni $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 2$) della forma (9.10) e $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)$. La formula (9.20) dà

$$\hat{g}_j = \frac{\alpha^2 q \hat{q} p_0}{(b + j i \omega)(\mu + j i \omega) N} \quad (9.40)$$

per tutti $j \in \mathbb{Z}$. La relazione (9.31) è infine della forma

$$(\mathcal{R}_0)^2 \approx \frac{\alpha^2 q \hat{q} p_0}{b \mu N} \left(1 - \frac{b \mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{2} \right).$$

Così

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{\alpha^2 q \hat{q} p_0}{b \mu N} \left(1 - \frac{b \mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right)}. \quad (9.41)$$

Questa è la correzione di ordine inferiore alla formula (9.1). Abbiamo la disuguaglianza

$$0 \leq \frac{b \mu}{\omega^2 + (b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \leq \frac{b \mu}{(b + \mu)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \leq \frac{\varepsilon^2}{16}.$$

Così arriviamo alla seguente conclusione:

Il primo termine nella formula approssimata per \mathcal{R}_0 è lo stesso del caso di una popolazione costante p di vettori, ma con p sostituito dalla popolazione media dei vettori p_0 . La massima correzione relativa dovuta al secondo termine è $\varepsilon^2/16$ e tende sempre a diminuire \mathcal{R}_0 .

Poiché $0 \leq \varepsilon \leq 1$, la correzione relativa è sempre inferiore a $1/16$, ovvero circa il 6%.

9.4.2 Chikungunya nella Riunione

Il chikungunya è una malattia virale che sembra portare a un'immunità duratura. Inoltre, se si vuole prendere in considerazione il periodo di incubazione negli esseri umani e nei vettori, il seguente modello sembra adatto:

$$\frac{ds}{dt} = \Lambda(t) - as(t) \frac{I(t)}{N} - \mu s(t), \quad (9.42)$$

$$\frac{de}{dt} = as(t) \frac{I(t)}{N} - (\gamma + \mu) e(t), \quad \frac{di}{dt} = \gamma e(t) - \mu i(t), \quad (9.43)$$

$$\frac{dS}{dt} = -ai(t) \frac{S(t)}{N}, \quad (9.44)$$

$$\frac{dE}{dt} = ai(t) \frac{S(t)}{N} - cE(t), \quad \frac{dI}{dt} = cE(t) - bI(t), \quad (9.45)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI(t), \quad (9.46)$$

dove oltre ai parametri di cui sopra:

- abbiamo assunto $q = \hat{q}$ e abbiamo posto $a = \alpha q$;
- $e(t)$ è la popolazione di vettori infetti ma non contagiosi;
- $E(t)$ è la popolazione umana infetta ma non contagiosa;
- $R(t)$ è la popolazione umana immune;
- $N = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ è la popolazione umana totale;
- $1/\gamma$ è il periodo medio di latenza nei vettori;
- $1/c$ è il periodo di latenza medio negli esseri umani.

La popolazione umana totale N è costante, mentre la popolazione totale dei vettori $p(t) = s(t) + e(t) + i(t)$ verifica

$$\frac{dp}{dt} = \Lambda(t) - \mu p(t).$$

Questo modello è utilizzato per cercare di stimare la riproduttività \mathcal{R}_0 per l'epidemia di chikungunya del 2005 e 2006 alla Riunione. Poiché le fluttuazioni della popolazione di vettori sono sconosciute, prendiamo la forma semplice $p(t) = p_0(1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi))$, che non è troppo irragionevole quando osserviamo la curva della temperatura e delle precipitazioni alla Riunione (fig. 9.1b), avendo entrambe un unico massimo annuale verso febbraio e un minimo verso luglio. Così il periodo $T = \frac{2\pi}{\omega}$ è un anno e possiamo prendere $\phi = \frac{2\pi}{12}$. La funzione $s(t)$ può essere eliminata dal sistema (9.42)-(9.46) poiché $s(t) = p(t) - e(t) - i(t)$. Gli altri valori dei parametri utilizzati per la simulazione sono riassunti nella tabella 9.1. Per esempio, [92, #83] si riferisce alla domanda 83 nelle domande frequenti del sito [92] creato dagli epidemiologi e dedicato all'epidemia di chikungunya alla Riunione.

Si stima che l'incubazione nell'uomo duri tra i 3 e i 7 giorni [32, p. 6] o tra i 4 e i 7 giorni [92, #101]. Ma secondo [92, #156], gli umani possono iniziare a diventare infettivi 2 o 3 giorni prima dei sintomi. Pertanto, sono stati scelti 4 giorni per il periodo di latenza. Il periodo infettivo dopo i sintomi negli esseri umani è stimato in circa 5 giorni [32, p. 7] o tra 5 e 7 giorni [92, #49,52]. Alla luce dell'osservazione precedente, si prende un valore di 7 giorni per l'intero periodo infettivo. Il periodo di latenza nei vettori è stimato tra 9 e 14 giorni [92, #83], tra 4 e 5 giorni [92, #253] o tra una e due settimane [92, #395]. Abbiamo scelto 7 giorni. Una volta infettati, sembra che i vettori rimangano infettati fino alla loro morte [92, #83]. La durata della vita di un vettore adulto è stimata tra le 4 e le 10 settimane [92, #83] o «diverse» settimane [92, #404]. È stato scelto un mese. Il vettore può pungere 5 o 6 volte durante la sua vita [92, #404]: è stata scelta una media di una puntura ogni 4 giorni. Non si sapeva se il vettore infetto potesse trasmettere il virus alle sue uova [92, #83/385/442]: il modello non considera questa possibilità. L'infezione nell'uomo porta a uno stato di immunità [92, #10/385] che probabilmente dura almeno diversi anni poiché nessuno sembra aver sofferto due volte di chikungunya durante l'epidemia della Riunione. I casi asintomatici rappresentano tra il 10 e il 15% dei casi secondo [92, #385] ma non sembrano essere inclusi nella stima del numero di casi nella figura 9.1; non sono considerati nel modello.

Il primo caso di chikungunya alla Riunione è stato rilevato il 22 febbraio 2005. È stato probabilmente importato dalle Comore, dove diverse migliaia di

parametro	simbolo	valore
periodo di latenza in vettori	$1/\gamma$	7 giorni
durata di vita del vettore	$1/\mu$	1 mese
periodo di latenza negli umani	$1/c$	4 giorni
periodo infettivo negli umani	$1/b$	7 giorni
periodo tra le punture	$1/a$	4 giorni
popolazione di La Riunione	N	785 000
fase di stagionalità	ϕ	$\frac{2\pi}{12}$

Tabella 9.1: Valori dei parametri utilizzati per la simulazione

persone erano già state infettate. Tenendo conto del periodo di latenza e della durata dell'infezione, si assume per la simulazione che un umano nel compartimento E arrivi alla Riunione all'inizio della quinta settimana del 2005. La simulazione del modello è continuata fino all'inizio di febbraio 2006, cioè fino all'implementazione di un controllo dei vettori su larga scala dopo il picco massimo; questo controllo non è incluso nel modello. Il controllo dei vettori di bassa entità prima di questa data si presume sia trascurabile.

I parametri p_0 e ε per la popolazione vettoriale sono sconosciuti e devono essere stimati utilizzando la curva epidemica (fig. 9.1). Assumiamo $p_{\max} = p_0(1 + \varepsilon)$ e $p_{\min} = p_0(1 - \varepsilon)$. Usando un rozzo metodo per tentativi ed errori, si trova un buon adattamento alla curva epidemica, data la semplicità del modello, con un numero massimo delle punture per uomo a settimana pari a $ap_{\max}/N = 1,2$ e un numero minimo delle punture per uomo a settimana pari al 6% di questo massimo, cioè $p_{\min}/p_{\max} = 6\%$ (fig. 9.2). Da questo si ricava p_{\max} , p_{\min} ,

$$p_0 = \frac{p_{\max} + p_{\min}}{2}, \quad \varepsilon = \frac{p_{\max} - p_{\min}}{p_{\max} + p_{\min}}.$$

Numericamente, $\varepsilon \approx 0,887$. È facile verificare che la $\Lambda(t) = dp/dt + \mu p(t)$ rimane positiva perché

$$\varepsilon \leq 1/\sqrt{1 + (\omega/\mu)^2}.$$

Ora che tutti i parametri di questo modello sono fissati, passiamo alla stima della riproductività \mathcal{R}_0 . Linearizzando le equazioni (9.43) e (9.45) vicino

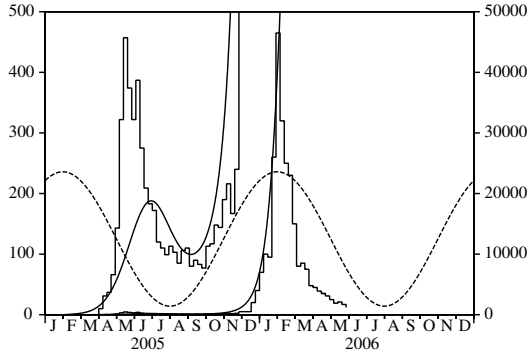


Figura 9.2: Stima dei parametri p_0 e ϵ adattando la curva liscia prodotta dal modello alla curva epidemica prima del controllo vettoriale su larga scala nel febbraio 2006. La curva tratteggiata mostra il cambiamento presunto nella popolazione dei vettori (senza scala).

all'equilibrio libero da malattia, si ottiene

$$\begin{aligned} \frac{de}{dt} &\approx ap(t) \frac{I(t)}{N} - (\gamma + \mu) e(t), \\ \frac{di}{dt} &\approx \gamma e(t) - \mu i(t), \end{aligned}$$

e

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &\approx ai(t) - cE(t), \\ \frac{dI}{dt} &\approx cE(t) - bI(t). \end{aligned}$$

Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{ap(t)}{N} e^{-bx} \\ \gamma e^{-(\gamma + \mu)x} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a e^{-\mu x} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c e^{-cx} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.47)$$

È «ciclico» e della forma particolare (9.7) con $f(t) = 1 + \epsilon \cos(\omega t - \phi)$, mentre le funzioni $g_j(x)$ ($1 \leq j \leq 4$) sono della forma (9.10). Quindi $g(x)$, $\widehat{G}(x)$ e \widehat{g}_k sono date dalle formule (9.11), (9.14) e (9.20).

Con i valori dei parametri come sopra, otteniamo $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 3,4$ usando uno dei quattro metodi del § 9.3. La tabella 9.2 mostra la convergenza dei primi tre metodi.

Il primo metodo (§ 9.3.1) sembra convergere più lentamente degli altri. Questo è probabilmente perché sostituisce la funzione $f(t)$ con una funzione a gradini $(f(t_k))_{1 \leq k \leq n}$, che non è una buona approssimazione per il caso speciale in cui $f(t)$ è sinusoidale.

Primo metodo:	$\frac{n}{(\mathcal{R}_0)^2}$	12	25	50	100	200
	3,10	3,40	3,39	3,39	3,39	3,39
Secondo metodo:	$\frac{n}{(\mathcal{R}_0)^2}$	0	1	2	3	4
	3,87	3,50	3,42	3,39	3,39	3,39
Terzo metodo:	$\frac{\kappa}{(\mathcal{R}_0)^2}$	0	2	4	10	12
	3,87	3,46	3,41	3,39	3,39	3,39

Tabella 9.2: Convergenza dei primi tre metodi numerici.

Il secondo metodo (§ 9.3.2) utilizza i coefficienti di Fourier f_k di $f(t)$, che nel nostro caso particolare sono semplicemente $f_0 = 1$, $f_1 = f_{-1} = \frac{\varepsilon}{2}$ e $f_k = 0$ per $|k| > 1$. Per questo motivo, la convergenza del metodo è molto veloce. Entrambi i metodi richiedono il calcolo del raggio spettrale di una certa matrice.

Al contrario, il terzo metodo (§ 9.3.3) richiede solo operazioni elementari e potrebbe essere condotto con una semplice calcolatrice. Ricordiamo che κ è il numero di termini che manteniamo nell'espressione di $(\mathcal{R}_0)^2$ in serie di potenze di ε . Si noti che l'approssimazione data dalla formula (9.1), con p sostituita dalla media p_0 della popolazione di vettori, corrisponde a $\kappa = 0$ nella tabella. La differenza con il valore esatto di $(\mathcal{R}_0)^2$ è del 14%. Se includiamo il termine di ordine ε^2 come nella formula (9.31), la differenza si riduce a 2% anche se ε non è molto piccolo.

La convergenza del quarto metodo (§ 9.3.4) è determinata dalla discretizzazione dell'equazione differenziale. Questo è di solito controllato dal solutore di equazioni differenziali. Con Scilab, il valore corretto $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 3,39$ si trova facilmente dopo un certo numero di iterazioni della dicotomia.

9.5 Altre applicazioni

Modelli epidemici con $m = 1$.

Consideriamo un modello epidemico con un singolo compartimento infetto e un nucleo della forma

$$K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]g(x). \quad (9.48)$$

Allora \mathcal{R}_0 può essere approssimato dalla formula (9.31). Il nucleo (9.48) appare per esempio nei modelli epidemici S-I-S, S-I-R o S-I-R-S con un tasso di contatto sinusoidale.

Se il periodo infettivo è distribuito esponenzialmente, allora $g(x) = a e^{-bx}$ ed è facile controllare che $\hat{g}_0 = a/b$ e il termine di ordine ε^2 nella formula (9.31) si annulla, così che $\mathcal{R}_0 \approx a/b$. La proposizione 7.14 dimostra la formula esatta $\mathcal{R}_0 = a/b$ in questo caso. Naturalmente questo «risultato» è già stato notato da tempo, poiché il nucleo (9.48) appare in relazione all'equazione

$$\frac{dI}{dt} = a[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]I(t) - bI(t),$$

che può essere risolto esplicitamente e per il quale si dimostra facilmente che lo stato di equilibrio zero è instabile se e solo se $a/b > 1$. Per analogia con il caso banale di $\varepsilon = 0$, diversi autori hanno posto come definizione $\mathcal{R}_0 = a/b$, hanno notato che la \mathcal{R}_0 è la media temporale della funzione $a[1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)]/b$, e hanno creduto che questa proprietà di media rimanesse valida per modelli più complicati; non è così.

Se il periodo infettivo è una costante fissa τ , allora $g(x) = a$ per $x < \tau$ e $g(x) = 0$ per $x > \tau$. Pertanto

$$\hat{g}_0 = a\tau, \quad \hat{g}_1 = a \frac{1 - e^{-i\omega\tau}}{i\omega},$$

e la formula (9.31) dà

$$\mathcal{R}_0 \approx a\tau + \varepsilon^2 \frac{2a\tau \sin^2(\omega\tau/2)}{[\omega\tau - \sin(\omega\tau)]^2 + [1 - \cos(\omega\tau)]^2} \left[\frac{\omega\tau/2}{\tan(\omega\tau/2)} - 1 \right]. \quad (9.49)$$

Questa formula mostra che, a differenza del caso del modello della malaria in 9.4.1, la stagionalità può aumentare o diminuire la riproduttività \mathcal{R}_0 a seconda del valore numerico in $\omega\tau$.

Modelli epidemici con $m = 2$.

Consideriamo un modello epidemico con due compartimenti infetti che, quando linearizzato vicino all'equilibrio libero da malattia, assume la forma

$$\frac{dI_1}{dt} \approx -b_1 I_1(t) + a_2 [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] I_2(t), \quad \frac{dI_2}{dt} \approx a_1 I_1(t) - b_2 I_2(t).$$

Il sistema (9.38) era di questa forma. Il nucleo dell'operatore di prossima generazione associato è

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & [1 + \varepsilon \cos(\omega t - \phi)] a_2 e^{-b_2 x} \\ a_1 e^{-b_1 x} & 0 \end{pmatrix}. \quad (9.50)$$

La formula (9.31) dà

$$\mathcal{R}_0 \approx \sqrt{\frac{a_1 a_2}{b_1 b_2}} \left(1 - \frac{b_1 b_2}{\omega^2 + (b_1 + b_2)^2} \frac{\varepsilon^2}{4} \right). \quad (9.51)$$

Come esempio di questo tipo, possiamo trovare un modello per la malaria con $\omega = 2\pi$, $\varepsilon = 15/25$, $a_1 = 20$ per anno, $a_2 = 20 \times 25$ per anno, $b_1 = 50$ per anno e $b_2 = 4$ per anno. I quattro metodi numerici del § 9.3, insieme alla formula approssimata (9.51), producono $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 49,4$. Il termine di ordine più basso è $\rho_0 = 50$.

Un altro esempio è il modello epidemico S-E-I-R o S-E-I-R-S con un tasso di contatto sinusoidale. Come valori numerici, consideriamo $\omega = 1$, $\varepsilon = 0,8$, $a_1 = 0,3$, $a_2 = 1$, $b_1 = 0,3$ e $b_2 = 0,99$. Una simulazione numerica dimostrerebbe che in questo caso non si può stabilire alcuna epidemia. Ma con $\varepsilon = 0$, abbiamo $(\mathcal{R}_0)^2 = \rho_0 = (a_1 a_2)/(b_1 b_2) = 1/0,99 > 1$. La media del tasso di contatto non è quindi il modo corretto per determinare la soglia epidemica. Infatti, i quattro metodi numerici del § 9.3 danno $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 0,973 < 1$ per $\varepsilon = 0,8$. La formula approssimata (9.51) dà $(\mathcal{R}_0)^2 \approx 0,974$.

9.6 Appendice

Partendo dalla definizione (9.9) della funzione $g(x)$ e assumendo la relazione (9.10), dimostriamo la formula (9.11) per ricorrenza. Naturalmente, non perdiamo di generalità assumendo che $a_j = 1$ per tutti i j . Per $m = 2$, un semplice calcolo mostra che

$$g(x) = \int_0^x e^{-b_1 x_1 - b_2 (x - x_1)} dx_1 = \frac{e^{-b_1 x}}{b_2 - b_1} + \frac{e^{-b_2 x}}{b_1 - b_2}.$$

Supponiamo che la formula (9.11) sia vera per qualche intero m . Allora

$$\begin{aligned} g(x) &= \int_{\sigma_x^{m+1}} e^{-b_1 x_1 - \dots - b_m x_m - b_{m+1} x_{m+1}} d\sigma_x^{m+1} \\ &= \int_0^x \left(\int_{\sigma_{x-x_{m+1}}^m} e^{-b_1 x_1 - \dots - b_m x_m} d\sigma_{x-x_{m+1}}^m \right) e^{-b_{m+1} x_{m+1}} dx_{m+1}. \end{aligned}$$

Per l'ipotesi di ricorrenza,

$$\begin{aligned} g(x) &= \int_0^x \left(\sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m}}^m \frac{e^{-b_j(x-x_{m+1})}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} \right) e^{-b_{m+1} x_{m+1}} dx_{m+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m}}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} \int_0^x e^{(b_j - b_{m+1})x_{m+1}} dx_{m+1} \\ &= \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m+1}}^m \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)} + e^{-b_{m+1} x} \sum_{j=1}^m \frac{1}{(b_j - b_{m+1}) \prod_{k \neq j} (b_k - b_j)}. \end{aligned}$$

La seconda somma nell'ultima riga è la decomposizione in elementi semplici della frazione razionale in b_{m+1} :

$$\frac{1}{\prod_{1 \leq j \leq m} (b_j - b_{m+1})}.$$

Così

$$g(x) = \sum_{\substack{j=1 \\ k \leq m+1}}^{m+1} \frac{e^{-b_j x}}{\prod_{k \neq j} (b_k - b_j)},$$

e la formula (9.11) è vera per $m+1$.

Capitolo 10

Modelli con un semplice fattore periodico

Per i modelli epidemici a tempo continuo con un coefficiente periodico sinusoidale, si dimostra che il tasso di crescita e la riproduttività sono le soluzioni più grandi di equazioni semplici che coinvolgono frazioni continue. Come esempio, viene considerato un modello S-E-I-S, nel quale le persone infette diventano nuovamente suscettibili dopo essere guarite, con un periodo di latenza fisso, un periodo infettivo distribuito esponenzialmente e un tasso di contatto sinusoidale. Si dimostra che, a parte alcuni valori eccezionali dei parametri, la soglia epidemica non dipende solo dal tasso medio di contatto ma anche dall'ampiezza delle fluttuazioni.

10.1 Introduzione

All'inizio di un'epidemia, il numero $h(t)$ di nuove infezioni per unità di tempo, cioè l'incidenza, è spesso legato al tasso di contatto effettivo $a(x)$ e al tasso di cura $b(x)$, in cui x è il tempo trascorso dall'infezione, da un'equazione del tipo

$$h(t) = \int_0^t K(x) h(t-x) dx + h_0(t), \quad (10.1)$$

in cui

$$K(x) = a(x) e^{-\int_0^x b(y) dy}$$

e $h_0(t)$ è una funzione che dipende dalle condizioni iniziali. Lotka [3, capitolo 24] ha mostrato che $h(t)$ e la popolazione totale infetta crescono poi come $e^{\lambda t}$, dove λ è l'unica radice reale dell'equazione

$$1 = \int_0^{+\infty} K(x) e^{-\lambda x} dx. \quad (10.2)$$

Gli analoghi in tempo discreto di (10.1) e (10.2) sono il modello della matrice di popolazione di Leslie e l'equazione caratteristica della matrice di Leslie [3, capitolo 25]. Eulero aveva già studiato un caso speciale, per cui l'equazione (10.2) è spesso chiamata «equazione di Eulero-Lotka». Lotka definisce la riproduttività come

$$\mathcal{R}_0 = \int_0^{+\infty} K(x) dx. \tag{10.3}$$

In epidemiologia, \mathcal{R}_0 è il numero medio di persone infettate da una persona nel corso della sua infezione. L'incidenza $h(t)$ aumenta asintoticamente ($\lambda > 0$) se $\mathcal{R}_0 > 1$. Diminuisce ($\lambda < 0$) se $\mathcal{R}_0 < 1$.

In demografia, $h(t)$ è il numero di nascite per unità di tempo, x è l'età, $a(x)$ è la fertilità e $b(x)$ è la mortalità. La riproduttività \mathcal{R}_0 è quindi il numero medio di figli prodotti da un individuo durante la sua vita.

Molte popolazioni animali e vegetali e molte malattie infettive sono caratterizzate da fluttuazioni stagionali. Queste fluttuazioni influenzano sia il tasso di crescita che la riproduttività. In questo caso, sostituiamo il modello (10.1) con

$$h(t) = \int_0^t K(t,x) h(t-x) dx + h_0(t), \tag{10.4}$$

dove $K(t,x)$ è una funzione periodica di t con periodo T , continua e non negativa. Sia \mathcal{K}_λ l'operatore integrale lineare

$$(\mathcal{K}_\lambda v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t,x) e^{-\lambda x} v(t-x) dx \tag{10.5}$$

sullo spazio delle funzioni continue T -periodiche. Il tasso di crescita λ è allora l'unico numero reale tale che il raggio spettrale di questo operatore è uguale a 1 (proposizione 7.19). La riproduttività \mathcal{R}_0 può essere definita allo stesso modo del raggio spettrale dell'operatore \mathcal{K} , con

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t,x) v(t-x) dx,$$

sullo stesso spazio di funzioni continue T -periodiche. Come prima, $\lambda > 0$ se $\mathcal{R}_0 > 1$ e $\lambda < 0$ se $\mathcal{R}_0 < 1$. Se $K(t,x)$ non dipende da t , queste definizioni e risultati si riducono a quelli di Lotka.

Supponiamo ora che sia

$$K(t,x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t)] g(x), \tag{10.6}$$

in cui $\omega = 2\pi/T$, $|\varepsilon| \leq 1$ e $g \geq 0$. Sia ξ il limite inferiore di tutti i numeri reali s tali che l'integrale

$$\int_0^{+\infty} g(x) e^{-sx} dx$$

è finito. Supponiamo $\xi < 0$. Lasciamo che

$$\widehat{g}_n(s) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-sx - ni\omega x} dx \quad (10.7)$$

per tutti $n \in \mathbb{Z}$ e per qualsiasi numero reale $s > \xi$.

Si dimostra nel § 10.2 che per tutte le $|\varepsilon| \leq 1$, il tasso di crescita λ e la riproduttività \mathcal{R}_0 sono le radici reali più grandi delle seguenti equazioni, che coinvolgono frazioni continue,

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 = 2 \operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_1(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_2(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}, \quad (10.8)$$

$$\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_0(0)} - 1 = 2 \operatorname{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_1(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_2(0)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}, \quad (10.9)$$

dove $\operatorname{Re}(z)$ è la parte reale del numero complesso z . Queste equazioni relativamente semplici e con una sola incognita possono essere usate per calcolare numericamente il tasso di crescita λ e la riproduttività \mathcal{R}_0 per tutti $|\varepsilon| \leq 1$. Per esempio, se scriviamo $\lambda(\varepsilon)$ per sottolineare la dipendenza del tasso di crescita dal parametro ε , allora vedremo che in generale abbiamo la disuguaglianza $\lambda(\varepsilon) \neq \lambda(0)$ per $\varepsilon \neq 0$. In altre parole, la soglia di crescita della popolazione ($\lambda > 0$) non può essere ottenuta semplicemente facendo la media del coefficiente periodico $1 + \varepsilon \cos(\omega t)$ su un periodo, poiché ciò equivarrebbe a prendere $\varepsilon = 0$.

Dalle equazioni (10.8) e (10.9), mostriamo nel § 10.3 che

$$\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$$

per ε piccolo, dove λ_0 è definito implicitamente e λ_2 esplicitamente da

$$1 = \widehat{g}_0(\lambda_0) \quad \text{et} \quad \lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right), \quad (10.10)$$

dove ' denota la derivata. Ritroviamo anche il risultato del capitolo 9 per la riproduttività

$$\mathcal{R}_0 \approx \mathbf{R}_{0,0} + \mathbf{R}_{0,2} \varepsilon^2$$

per ε piccolo, in cui

$$R_{0,0} = \widehat{g}_0(0) \quad \text{et} \quad R_{0,2} = \frac{\widehat{g}_0(0)}{2} \operatorname{Re} \left(\frac{\widehat{g}_1(0)}{\widehat{g}_0(0) - \widehat{g}_1(0)} \right). \quad (10.11)$$

Nel § 10.4 prendiamo come esempio il modello epidemico S-E-I-S con un periodo di latenza fisso e un periodo infettivo distribuito esponenzialmente.

10.2 Calcoli

Il raggio spettrale dell'operatore lineare non negativo (10.5) è una funzione decrescente di λ e il tasso di crescita del modello (10.4) è l'unico numero reale tale che questo raggio spettrale sia uguale a 1. Quindi, secondo il teorema di Krein-Rutman, il tasso di crescita λ è anche il più grande numero reale tale che esista una funzione periodica non banale $v(t)$ con

$$\int_0^{+\infty} K(t,x) e^{-\lambda x} v(t-x) dx = v(t) \quad (10.12)$$

per tutti i t . Consideriamo prima il caso in cui

$$K(t,x) = f(t)g(x),$$

$f(t)$ essendo una funzione T -periodica. Lo sviluppo in serie di Fourier sia

$$f(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} f_n e^{ni\omega t}, \quad v(t) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} v_n e^{ni\omega t},$$

dove $\omega = 2\pi/T$. Allora, l'equazione (10.12) è equivalente al seguente sistema infinito di equazioni lineari

$$\sum_{n \in \mathbb{Z}} f_{k-n} \widehat{g}_n(\lambda) v_n = v_k \quad (k \in \mathbb{Z}), \quad (10.13)$$

dove \widehat{g}_n è definito dalla formula (10.7).

Consideriamo ora il caso speciale in cui

$$f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t).$$

Da $f(t) = 1 + \frac{\varepsilon}{2} e^{i\omega t} + \frac{\varepsilon}{2} e^{-i\omega t}$, il sistema (10.13) si scrive

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1}(\lambda) v_{k-1} + \widehat{g}_k(\lambda) v_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1}(\lambda) v_{k+1} = v_k \quad (k \in \mathbb{Z}). \quad (10.14)$$

Questo è un sistema tridiagonale. Riscriviamo come

$$\frac{1}{\widehat{g}_k(\lambda)} - 1 = \frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)}{\widehat{g}_k(\lambda)} \frac{v_{k-1}}{v_k} + \frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)}{\widehat{g}_k(\lambda)} \frac{v_{k+1}}{v_k}. \quad (10.15)$$

Quando $k = 0$, la precedente equazione si scrive come segue

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 = \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_0(\lambda)}{\widehat{g}_{-1}(\lambda)} \frac{v_0}{v_{-1}}} + \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_0(\lambda)}{\widehat{g}_1(\lambda)} \frac{v_0}{v_1}}. \quad (10.16)$$

Ma l'equazione (10.15) con $k-1$ o $k+1$ invece di k mostra anche che

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_k(\lambda)}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} \frac{v_k}{v_{k-1}} = \frac{1}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)}{\widehat{g}_{k-2}(\lambda)} \frac{v_{k-1}}{v_{k-2}}}, \quad (10.17)$$

$$\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_k(\lambda)}{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)} \frac{v_k}{v_{k+1}} = \frac{1}{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{\varepsilon}{2} \frac{\widehat{g}_{k+1}(\lambda)}{\widehat{g}_{k+2}(\lambda)} \frac{v_{k+1}}{v_{k+2}}}. \quad (10.18)$$

Combiniamo le equazioni (10.16) e (10.17)-(10.18) iterativamente. Otteniamo le frazioni continue

$$\begin{aligned} \frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 &= \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_{-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_{-2}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}} \\ &+ \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_1(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\frac{1}{\widehat{g}_2(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{\dots}}}. \end{aligned}$$

Poiché $\widehat{g}_k(\lambda)$ e $\widehat{g}_{-k}(\lambda)$ sono numeri complessi coniugati, si arriva all'«equazione caratteristica» (10.8), il tasso di crescita λ essendo la sua soluzione più grande.

L'equazione (10.9) si ottiene in modo simile dal problema degli autovalori

$$\int_0^{+\infty} \mathbf{K}(t, x) u(t-x) dx = \mathcal{R}_0 u(t). \quad (10.19)$$

\mathcal{R}_0 è il più grande numero reale tale che questa equazione abbia una soluzione non banale $u(t)$ di periodo T . Per il caso speciale $\mathbf{K}(t, x) = (1 + \varepsilon \cos(\omega t)) g(x)$, l'equazione (10.19) porta a

$$\frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k-1}(0) u_{k-1} + \widehat{g}_k(0) u_k + \frac{\varepsilon}{2} \widehat{g}_{k+1}(0) u_{k+1} = \mathcal{R}_0 u_k \quad (k \in \mathbb{Z}),$$

e dopo calcoli simili all'equazione (10.9).

10.3 Formule approssimate

Partendo dalle equazioni (10.8)-(10.9), possiamo trovare le approssimazioni (10.10)-(10.11). Cominciamo con il tasso di crescita λ . Cerchiamo l'inizio di uno sviluppo in serie per ε piccolo della forma $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_1 \varepsilon + \lambda_2 \varepsilon^2$. Quando $\varepsilon = 0$, il secondo membro dell'equazione (10.8) si annulla e si ottiene λ_0 come unica soluzione dell'equazione $\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1$, che è naturalmente identica all'equazione di Eulero-Lotka (10.2). Inoltre, la modifica $\varepsilon \mapsto -\varepsilon$ corrisponde alla sostituzione di $f(t) = 1 + \varepsilon \cos(\omega t)$ per $f(t - T/2)$. Ora l'operatore

$$v(t) \mapsto \int_0^{+\infty} K(t - T/2, x) e^{-\lambda x} v(t - x) dx$$

sullo spazio delle funzioni T-periodiche ha gli stessi autovalori dell'operatore (10.5), essendo le autofunzioni spostate di T/2. Per evidenziare la dipendenza di λ da ε , notiamo che $\lambda(\varepsilon)$. Così $\lambda(-\varepsilon) = \lambda(\varepsilon)$ e $\lambda_1 = 0$. Il capitolo 9 ha usato un argomento simile per l'approssimazione di riproduttività \mathcal{R}_0 .

Pertanto, abbiamo $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$ e resta da determinare λ_2 . Il tasso di crescita λ è una soluzione dell'equazione implicita (10.8). Poiché $\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1$, vediamo che

$$\widehat{g}_0(\lambda_0) - \widehat{g}_k(\lambda_0) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} (1 - e^{-k i \omega x}) dx \neq 0$$

per qualsiasi intero $k \geq 1$ se assumiamo per esempio che la funzione $g(x)$ sia positiva almeno su un piccolo intervallo contenuto in $[0; +\infty[$. Quindi $\widehat{g}_k(\lambda_0) \neq 1$ e $1/\widehat{g}_k(\lambda_0) - 1 \neq 0$ per qualsiasi intero $k \geq 1$. Mantenere solo il termine d'ordine ε^2 nel secondo membro dell'equazione (10.8), sostituiamo il denominatore con la sua approssimazione di ordine inferiore: sostituiamo $\widehat{g}_1(\lambda)$ con $\widehat{g}_1(\lambda_0)$ e trascuriamo il «resto» della frazione continua perché è di ordine ε^2 , che dà

$$\frac{1}{\widehat{g}_0(\lambda)} - 1 \approx 2 \operatorname{Re} \left(\frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right). \tag{10.20}$$

Ma

$$\widehat{g}_0(\lambda) \approx \widehat{g}_0(\lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2) \approx \widehat{g}_0(\lambda_0) + \lambda_2 \varepsilon^2 \widehat{g}_0'(\lambda_0) = 1 + \lambda_2 \varepsilon^2 \widehat{g}_0'(\lambda_0).$$

Usiamo l'approssimazione per $\widehat{g}_0(\lambda)$ e identifichiamo i termini di ordine ε^2 nella relazione (10.20). Questo dà

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right), \tag{10.21}$$

che è equivalente alla relazione (10.10). Si noti che questa formula può essere scritta in una forma leggermente diversa. Infatti, ponendo

$$c_1 = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} \cos(\omega x) dx, \quad s_1 = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda_0 x} \sin(\omega x) dx,$$

vediamo che $\widehat{g}_1(\lambda_0) = c_1 - is_1$. Così

$$\lambda_2 = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left(\frac{c_1 - is_1}{1 - c_1 + is_1} \right) = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \frac{(1 - c_1)c_1 - s_1^2}{(1 - c_1)^2 + s_1^2}.$$

Allo stesso modo, poniamo $\mathcal{R}_0 \approx R_{0,0} + R_{0,2}\varepsilon^2$ per ε piccola. Sappiamo dall'equazione (10.3) o dall'equazione (10.9) con $\varepsilon = 0$ che $R_{0,0} = \widehat{g}_0(0)$. Mantenendo solo il termine d'ordine ε^2 nel secondo membro dell'equazione (10.9), sostituiamo il denominatore con la sua approssimazione di ordine più basso, usando $R_{0,0} = \widehat{g}_0(0)$ e trascurando il «resto» della frazione continua perché è di ordine ε^2 . Ciò dà

$$\frac{\mathcal{R}_0}{\widehat{g}_0(0)} - 1 \approx 2 \operatorname{Re} \left(\frac{\varepsilon^2/4}{\widehat{g}_0(0)/\widehat{g}_1(0) - 1} \right)$$

e porta alla formula (10.11).

10.4 Un modello S-E-I-S con un periodo di latenza fisso

I modelli epidemici chiamati S-E-I-R o S-E-I-S hanno un periodo di latenza e un compartimento infettivo. Sono stati oggetto di numerosi studi matematici o numerici quando, inoltre, il tasso di contatto è periodico.

Supponiamo che il periodo di latenza sia fisso e presentiamo le diverse formulazioni possibili del modello S-E-I-S. Notiamo che il modello S-E-I-R porta alle stesse equazioni linearizzate vicino all'equilibrio libero da malattia; quindi ha la stessa soglia epidemica.

La formulazione con un'equazione differenziale parziale ha tre compartimenti:

- $S(t)$ è la popolazione suscettibile di tempo t ;
- $E(t, x)$ è la popolazione infetta ma non ancora infetta che al tempo t è stata infettata per x unità di tempo;
- $I(t)$ è la popolazione infetta al tempo t .

I parametri del modello sono

- N è la popolazione totale, che rimane costante;
- L : il periodo di latenza fisso;
- b : il tasso di recupero delle persone infette, in modo che il periodo infettivo sia distribuito esponenzialmente;
- $a(t)$: il tasso di contatto effettivo al tempo t , che è una funzione T -periodica.

Il modello ha la forma

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -a(t)S(t)I(t)/N + bI(t), \\ E(t, 0) &= a(t)S(t)I(t)/N, \quad \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial E}{\partial x} = 0 \quad (0 < x < L), \\ \frac{dI}{dt} &= E(t, L) - bI(t), \end{aligned}$$

con $E(t, x) = 0$ per $x > L$. Integrando l'equazione differenziale parziale lungo le caratteristiche, otteniamo $E(t, L) = E(t - L, 0)$. Il sistema può quindi essere scritto in una forma più compatta usando equazioni differenziali con ritardo:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -a(t)S(t)I(t)/N + bI(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) &= a(t-L)S(t-L)I(t-L)/N - bI(t). \end{aligned}$$

Linearizziamo queste equazioni vicino all'equilibrio libero da malattia ($S = N, I = 0$). Otteniamo

$$\frac{dI}{dt}(t) \approx a(t-L)I(t-L) - bI(t). \tag{10.22}$$

Sia $h(t) = a(t)I(t)$ il numero di nuove infezioni per unità di tempo in questo modello linearizzato. Allora

$$\frac{d}{dt} \left[e^{bt} I(t) \right] = e^{bt} h(t-L).$$

Integriamo tra $-\infty$ e t e facciamo un cambio di variabile. Otteniamo la seguente equazione integrale per $h(t)$:

$$h(t) = a(t) \int_0^{+\infty} \phi(x) h(t-x) dx, \tag{10.23}$$

dove

$$\phi(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x < L, \\ e^{-b(x-L)} & \text{se } x > L. \end{cases} \quad (10.24)$$

Il nucleo è $K(t, x) = a(t) \phi(x)$.

Supponiamo come nell'equazione (10.6) che $a(t) = a_0[1 + \varepsilon \cos(\omega t)]$, quindi che $K(t, x) = [1 + \varepsilon \cos(\omega t)]g(x)$ con $g(x) = a_0 \phi(x)$. Dalla definizione (10.7) segue che:

$$\widehat{g}_n(s) = a_0 \int_L^{+\infty} e^{-b(x-L)} e^{-sx - ni\omega x} dx = a_0 \frac{e^{-sL - ni\omega L}}{s + b + ni\omega}. \quad (10.25)$$

Possiamo quindi risolvere le equazioni implicite (10.8) e (10.9) per il tasso di crescita λ e riproduttività \mathcal{R}_0 con diversi valori di parametri utilizzando una semplice dicotomia. Si noti, per esempio, che il denominatore nel secondo membro dell'equazione (10.8) può essere approssimato dal numero complesso z_1 ottenuto dall'algoritmo iterativo

$$z_n = \frac{1}{\widehat{g}_n(\lambda)} - 1, \quad z_{k-1} = \frac{1}{\widehat{g}_{k-1}(\lambda)} - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{z_k} \quad (k = n, n-1, \dots, 2).$$

L'errore introdotto è molto piccolo se n è presa abbastanza grande; abbiamo usato $n = 20$ ma il risultato con $n = 2$ è già molto vicino. Inoltre, bisognava fare attenzione alla dicotomia perché le equazioni (10.8) e (10.9) possono avere diverse radici reali: λ e \mathcal{R}_0 sono i più grandi. La figura 10.1 mostra la riproduttività \mathcal{R}_0 in funzione del periodo di latenza L per diversi valori di ε ma con T , a_0 e b fissati. Abbiamo preso $T = 1$, $\log 2/b = 1/12$ e $a_0/b = 1,2$.

Per un dato valore del periodo di latenza L , la riproduttività può variare notevolmente a seconda di ε . Per $\varepsilon = 1$, gran parte della curva per \mathcal{R}_0 è sotto 1, cioè sotto la soglia epidemica, mentre $\mathcal{R}_{0,0} = a_0/b$ (il valore corrispondente a $\varepsilon = 0$) è sopra questa soglia: la media del tasso di contatto prevederebbe un falso risultato.

Osservazioni.

- La riproduttività \mathcal{R}_0 è indipendente da L quando si usa $\varepsilon = 0$. Usando la formula (10.3) o l'equazione (10.9), vediamo che $\mathcal{R}_0 = \widehat{g}_0(0) = a_0/b$ quando $\varepsilon = 0$. Senza periodicità, il periodo di latenza non influenza il numero di casi secondari perché tutti gli individui sopravvivono al periodo di latenza e diventano infettivi e perché il tasso di contatto rimane lo stesso.

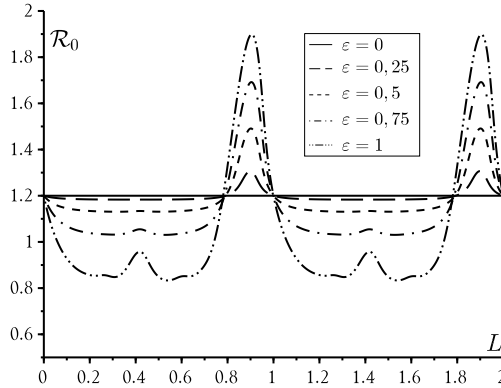


Figura 10.1: La riproduttività \mathcal{R}_0 in funzione del periodo di latenza L per $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$. Altri parametri: $T = 1$, $\log 2/b = 1/12$ e $a_0/b = 1,2$.

- La riproduttività è una funzione periodica di L , con periodo T . Questo segue dall'equazione (10.9) e dal fatto che

$$\widehat{g}_n(0) = a_0 \frac{e^{-ni\omega L}}{b + ni\omega}$$

rimane invariato quando la L viene sostituita dalla $L + T$. Intuitivamente, un individuo infetto sperimenta lo stesso ambiente dopo un periodo latente L o dopo un periodo latente $L + T$; produce lo stesso numero di casi secondari.

- La riproduttività \mathcal{R}_0 non dipende da ε quando $L = 0$ e quindi anche quando L è un multiplo intero di T . Quando $L = 0$, il modello si riduce a un modello S-I-S con un periodo infettivo distribuito esponenzialmente. In questo caso particolare, la riproduttività si ottiene facendo la media del tasso di contatto (proposizione 7.14). Infatti, possiamo verificare che $\mathcal{R}_0 = a_0/b$ è una soluzione di (10.9) quando $L = 0$ perché

$$\mathcal{R}_0/\widehat{g}_n(0) - 1 = \mathcal{R}_0(b + ni\omega)/a_0 - 1 = ni\omega/b$$

è puramente immaginaria per qualsiasi intero $n \geq 1$: entrambi i membri dell'equazione (10.9) sono zero.

- Per un periodo di latenza fisso L , la riproduttività \mathcal{R}_0 può essere una funzione crescente o decrescente di ε . Per capire questo, usiamo la formula approssimativa (10.11) per ε piccola. Mostra che la riproduttività \mathcal{R}_0 controlla $\mathcal{R}_0 \approx R_{0,0} + R_{0,2} \varepsilon^2$, con

$$R_{0,0} = \frac{a_0}{b} \quad \text{e} \quad R_{0,2} = \frac{a_0}{2b} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{e^{i\omega L}(1+i\omega/b) - 1} \right).$$

Per ε piccola, \mathcal{R}_0 è una funzione crescente (o decrescente) di ε se $R_{0,2} > 0$ (o $R_{0,2} < 0$). Si noti che $R_{0,2} = 0$ se e solo se $e^{i\omega L}(1+i\omega/b) - 1$ è puramente immaginaria. Questa condizione è scritta

$$\cos(\omega L) - \frac{\omega}{b} \sin(\omega L) - 1 = 0.$$

Sia $\psi \in]0, \pi/2[$ l'unico numero reale tale che

$$\cos \psi = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}} \quad \text{e} \quad \sin \psi = \frac{\omega/b}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}},$$

cioè $\psi = \arctan(\omega/b)$. Si noti che ψ dipende solo dal prodotto bT . Quindi $R_{0,2} = 0$ se e solo se

$$\begin{aligned} \cos(\omega L + \psi) &= \cos(\omega L) \cos \psi - \sin(\omega L) \sin \psi \\ &= \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/b)^2}} = \cos \psi, \end{aligned}$$

cioè se $\omega L + \psi = \pm\psi + 2k\pi$ con $k \in \mathbb{Z}$. Poiché $\omega = 2\pi/T$, vediamo che $R_{0,2} = 0$ se $L = kT$ o $L = (k - \psi/\pi)T$ con $k \in \mathbb{Z}$. In particolare, con i valori numerici in figura 10.1, $R_{0,2} = 0$ quando $L/T = 1 - \psi/\pi \approx 0,794$. Ma contrariamente a quanto potrebbe suggerire la figura 10.1, le quattro curve corrispondenti ai diversi valori di $\varepsilon > 0$ (ε non è «piccola») non incrociano la linea orizzontale $\mathcal{R}_0 = a_0/b$ esattamente a $L/T = 1 - \psi/\pi$ ma molto vicino.

Allo stesso modo, la figura 10.2 mostra il tasso di crescita λ in funzione del periodo di latenza L per diversi valori di ε ma con i parametri T , a_0 e b fissati come prima. Il tasso di crescita λ non è una funzione periodica di L : un periodo di latenza più lungo tende a diminuire λ , anche se non monotonamente a causa delle «risonanze» tra L e T .

Tuttavia, il tasso di crescita λ è ancora indipendente da ε quando L è un multiplo di T , cioè $L = kT$ per $k = 0, 1, 2, \dots$. Infatti, ricordiamo che λ_0 è la soluzione unica dell'equazione

$$\hat{g}_0(\lambda_0) = 1 \Leftrightarrow a_0 e^{-\lambda_0 k T} / (\lambda_0 + b) = 1.$$

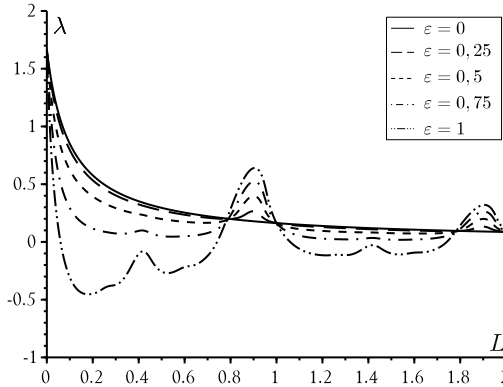


Figura 10.2: Il tasso di crescita λ in funzione del periodo di latenza L per $\varepsilon \in \{0; 0,25; 0,5; 0,75; 1\}$. Gli altri parametri sono come in figura 10.1.

Quindi $\lambda = \lambda_0$ è anche una soluzione dell'equazione (10.8), perché

$$1/\widehat{g}_n(\lambda) - 1 = (\lambda_0 + b + ni\omega)e^{\lambda_0 kT}/a_0 - 1 = ni\omega e^{\lambda_0 kT}/a_0$$

è puramente immaginario per qualsiasi intero $n \geq 1$: i lati sinistro e destro dell'equazione (10.8) sono zero.

Per un periodo di latenza generale L , usando le relazioni (10.10) e (10.25), vediamo che λ verifica $\lambda \approx \lambda_0 + \lambda_2 \varepsilon^2$ per ε piccolo, con λ_0 definito implicitamente da

$$\widehat{g}_0(\lambda_0) = 1 \Leftrightarrow a_0 e^{-\lambda_0 L}/(\lambda_0 + b) = 1.$$

Come per la λ_2 , è anche data dalle relazioni (10.10) e (10.25): poiché

$$\widehat{g}_1(\lambda_0) = a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L - i\omega L}}{\lambda_0 + b + i\omega} = a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L}}{\lambda_0 + b} \times \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega/(\lambda_0 + b)} = \frac{e^{-i\omega L}}{1 + i\omega/(\lambda_0 + b)},$$

$$\widehat{g}'_0(\lambda_0) = -a_0 \frac{e^{-\lambda_0 L}}{\lambda_0 + b} \left(L + \frac{1}{\lambda_0 + b} \right) = - \left(L + \frac{1}{\lambda_0 + b} \right),$$

otteniamo

$$\begin{aligned}\lambda_2 &= -\frac{1}{2\widehat{g}'(\lambda_0)} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right) \\ &= \frac{1}{2[\mathbf{L} + 1/(\lambda_0 + b)]} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{e^{i\omega\mathbf{L}}[1 + i\omega/(\lambda_0 + b)] - 1} \right).\end{aligned}$$

10.5 Conclusione

A parte i modelli S-E-I-S / S-E-I-R menzionati nel paragrafo precedente, la stabilità lineare dell'equilibrio banale di diversi altri modelli epidemici si riduce all'equazione (10.4) con $\mathbf{K}(t, x)$ dato dalla formula (10.6). In particolare, questo è il caso del in particolare il caso dei modelli epidemici con m , compartimenti infetti I_1, I_2, \dots, I_m , dove l'infezione segue un ciclo ($I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow \dots \rightarrow I_m \rightarrow I_1$) e con solo una funzione di contatto sinusoidale (capitolo 9). Il modello epidemico S-I-S / S-I-R con un periodo di infezione fisso \mathbf{L} e un tasso di contatto sinusoidale corrisponde a $g(x) = a_0$ per $x < \mathbf{L}$ e $g(x) = 0$ per $x > \mathbf{L}$. Dal momento che

$$\widehat{g}_n(s) = a_0 \left(1 - e^{-s\mathbf{L} - ni\omega\mathbf{L}} \right) / (s + ni\omega)$$

in questo caso, possiamo dimostrare come nel paragrafo precedente che \mathcal{R}_0 e λ sono indipendenti da ε quando \mathbf{L} è un multiplo di \mathbf{T} . Questo è un caso degenerato, poiché non c'è ragione per cui il periodo infettivo debba avere una qualsiasi relazione aritmetica con il periodo di contatto, che di solito è una settimana (meno contatti nei fine settimana) o un anno (meno contatti durante le vacanze estive per le malattie infantili e maggiore probabilità di trasmissione di malattie trasmesse per via aerea durante l'inverno).

Il significato più generale di questi risultati è che la sostituzione con la media per \mathcal{R}_0 e λ , cioè l'ottenimento dello stesso risultato per $\varepsilon = 0$ e $\varepsilon \neq 0$, dovrebbe essere considerata un evento raro. A parte i casi degenerati simili a quelli già menzionati, l'unica situazione in cui la media è corretta è quella con un compartimento infettivo, un periodo infettivo distribuito esponenzialmente e nessun periodo latente (proposizione 7.14). Per esempio, tale sostituzione non è corretta nel caso di due compartimenti infettivi come per le malattie trasmesse da vettori, o nel caso di un periodo infettivo che non è distribuito esponenzialmente, o nel caso di un periodo di latenza non nullo.

Capitolo 11

Risonanza del tasso di crescita

Vi sono stati molti studi sulla risonanza tra il periodo naturale di una malattia endemica e un tasso di contatto periodico stagionale. Questo capitolo non si concentra sulla risonanza per le malattie endemiche ma sulla risonanza per le malattie emergenti. La periodicità può avere una grande influenza sul tasso di crescita iniziale e quindi sulla soglia epidemica. La risonanza si verifica quando l'equazione di Eulero-Lotka ha una radice complessa la cui parte immaginaria è vicina alla pulsazione del tasso di contatto e la cui parte reale non è troppo lontana dal tasso di crescita. Questo fenomeno di risonanza è illustrato su diversi modelli semplici di epidemie con contatti settimanali che variano periodicamente. Le sorprendenti differenze tra un modello periodico S-E-I-R con un periodo di latenza distribuito esponenzialmente e lo stesso modello con un periodo di latenza fisso sono spiegate.

11.1 Introduzione

Le malattie infettive possono presentare oscillazioni smorzate vicino a uno stato stazionario endemico [2, § 2.5.1]. Infatti, con un modello semplice formato da un sistema di equazioni differenziali ordinarie, gli autovalori della matrice Jacobiana in questo punto di equilibrio possono essere complessi, il che determina un certo «periodo naturale» di oscillazione. Dagli anni '70, e in particolare dall'ascesa della «teoria del caos», molti lavori hanno dimostrato che la risonanza tra questo periodo naturale e un tasso di contatto periodico o un altro fattore periodico può indurre un comportamento dinamico inaspettato, anche per modelli non lineari molto semplici (vedansi § 16.1 e

[24]). In primo luogo, quando le equazioni linearizzate vicino all'equilibrio endemico hanno un autovalore complesso $x + iy$ con una parte immaginaria y vicina alla pulsazione ω del tasso di contatto e con una parte reale x vicina a 0 («risonanza semplice»), allora oscillazioni relativamente piccole del tasso di contatto possono causare grandi oscillazioni della prevalenza. In secondo luogo, quando il rapporto y/ω è vicino a un numero razionale $p/q \neq 1$ con piccoli interi p e q e per ampiezze di oscillazione sufficientemente grandi del tasso di contatto, la prevalenza può oscillare a una frequenza subarmonica. Anche il caos può verificarsi per certi intervalli dei valori dei parametri. In questo modo, la teoria potrebbe tentare di spiegare le serie temporali dell'incidenza di certe malattie come il morbillo, che un tempo era endemico ma con picchi epidemici ogni due anni circa in certe città e il cui «periodo naturale» di oscillazione vicino al suo equilibrio endemico era quindi ritenuto vicino ai due anni. Anche in ecologia vi sono simili fenomeni di risonanza tra un ambiente fluttuante e un periodo naturale di oscillazione vicino a uno stato stazionario non nullo.

Indipendentemente da questo, è noto dal lavoro di Lotka [52] che l'equazione caratteristica (10.2) o equazione di Eulero-Lotka per modelli lineari a tempo continuo può anche avere radici complesse, che causano «onde di popolazione». Lotka credeva che vi sia sempre un numero infinito di tali radici e che una di esse abbia un periodo naturale associato vicino a una generazione, cioè due o tre decenni per le popolazioni umane. Coale ha studiato il caso della fertilità periodica e ha trovato un aumento significativo del tasso di crescita del modello quando il periodo di fertilità è vicino a una generazione. Altri lavori hanno studiato la risonanza nei modelli lineari a matrice a tempo discreto: dato il legame tra modelli a tempo discreto e a tempo continuo, la risonanza si verifica quando la matrice che descrive la crescita in un ambiente costante ha un autovalore complesso $x + iy$ tale che $\arctan(y/x)$ è vicino a ω e tale che il modulo è vicino al raggio spettrale della matrice.

I modelli ottenuti linearizzando i modelli epidemici non lineari vicino all'equilibrio libero da malattia (non vicino all'equilibrio endemico) sono molto simili ai modelli lineari di popolazione menzionati nel paragrafo precedente; la variabile età è sostituita dal tempo dall'infezione. Pertanto, ci si aspetta che la risonanza del tasso di crescita iniziale possa verificarsi anche in un ambiente periodico, che cambia significativamente la soglia epidemica. Questo può avere conseguenze importanti per le malattie emergenti. Va notato, tuttavia, che per molte malattie trasmesse per via aerea, il tempo medio tra due generazioni di infezione è dell'ordine di una o due settimane; questo dipende dal periodo di latenza. Così, la risonanza a priori è attesa solo se il tasso di contatto varia con un periodo dello stesso ordine di grandezza, tipicamente

se varia su base settimanale. Questo non è irragionevole se si pensa che i tassi di contatto possono essere diversi tra i giorni feriali e i fine settimana. Per i bambini in età scolare, è probabile che il tasso di contatto cada nei fine settimana.

Il § 11.2 ricorda come calcolare il tasso di crescita in modelli di popolazione lineari, periodici e continui nel tempo. Viene data una formula generale per il disturbo del primo ordine; essa introduce la nozione di valore riproduttivo in un ambiente periodico. Ma per una piccola perturbazione periodica di un modello con coefficienti che non dipendono dal tempo, questa formula mostra che è necessario includere un termine del secondo ordine per studiare la risonanza del tasso di crescita.

Il § 11.3 presenta tre diversi metodi per studiare la risonanza. I primi due metodi, uno puramente numerico, l'altro parzialmente analitico, sono basati sui risultati del capitolo 10. Il terzo metodo suggerisce, come ci si aspetterebbe, che la risonanza del tasso di crescita si verifica quando l'equazione di Eulero-Lotka ha una radice complessa con una parte immaginaria vicina all'impulso del tasso di contatto e una parte reale vicina al tasso di crescita; esiste anche un'ulteriore condizione tecnica.

Il § 11.4 applica i tre metodi a cinque modelli epidemici classici con tassi di contatto periodici per mostrare come modelli relativamente simili possono avere proprietà molto diverse:

- un modello S-I-R con un periodo infettivo distribuito esponenzialmente; la risonanza del tasso di crescita iniziale è impossibile. Lo scopo è quello di sottolineare che questo modello è eccezionale nel senso che il tasso di crescita iniziale è addirittura completamente indipendente dalla frequenza del fattore periodico.
- un modello S-I-R con un periodo infettivo fisso, per il quale la risonanza è possibile. Ma con i valori dei parametri scelti qui, la risonanza è molto debole.
- un modello S-E-I-R con un periodo latente e un periodo infettivo che sono distribuiti esponenzialmente; la risonanza è impossibile (veda si capitolo 9) ma il tasso di crescita dipende dal fattore periodico, diversamente dal primo modello S-I-R.
- un modello S-E-I-R con un periodo latente fisso e un periodo infettivo distribuito esponenzialmente, dove a differenza dei modelli precedenti è possibile una forte risonanza, come nel capitolo 10.
- un modello S-E-I-R con un periodo latente distribuito in modo gamma e un periodo infettivo distribuito in modo esponenziale; si tratta di una

generalizzazione dei due modelli precedenti, che mostra come la risonanza diventa impossibile quando la distribuzione del periodo latente cambia progressivamente da una massa di Dirac a una distribuzione esponenziale.

Un punto chiave è che l'equazione di Eulero-Lotka per il modello autonomo può non avere alcuna radice complessa oltre alla sua radice reale. Naturalmente, è noto da tempo che due modelli epidemici con solo una diversa distribuzione per il tempo trascorso in un compartimento possono avere diverse proprietà qualitative, per esempio rispetto all'esistenza di soluzioni periodiche per modelli epidemici autonomi.

In sintesi, la regola a priori biologicamente ragionevole che la risonanza della soglia epidemica è importante quando la frequenza dell'ambiente è vicina a una frequenza naturale della malattia non funziona sempre. Sorprendentemente, non funziona per i modelli più semplici, i modelli S-I-R e S-E-I-R con periodi di latenza e infettività distribuiti esponenzialmente. Questa regola dovrebbe essere sostituita da uno studio più accurato delle radici complesse dell'equazione di Eulero-Lotka. Un fenomeno di risonanza simile può verificarsi per la riproduttività \mathcal{R}_0 (capitolo 10). Le stime in \mathcal{R}_0 dovrebbero quindi essere riviste per le malattie che si propagano in un ambiente periodico.

L'appendice 11.6 contiene una dimostrazione della crescita esponenziale del valore riproduttivo totale di una popolazione in un ambiente periodico; questo è un corollario del nostro studio e una generalizzazione di un classico risultato di Fisher per modelli autonomi.

11.2 Teoria perturbativa: formule del primo ordine

11.2.1 Tasso di crescita iniziale come autovalore

Quando si studia la stabilità dell'equilibrio libero da malattia di un modello epidemico, si inizia linearizzando il modello vicino a questo equilibrio. Il sistema lineare risultante può essere generalmente scritto come un'equazione integrale di rinnovo della forma

$$h(t) = \int_0^t \mathbf{K}(t,x) h(t-x) dx + h_0(t), \quad (11.1)$$

dove il nucleo $\mathbf{K}(t,x)$ è una funzione non negativa e T-periodica rispetto a t se il sistema iniziale ha coefficienti T-periodici. Si noti qui che $h(t)$ può essere un vettore $(h_1(t), \dots, h_m(t))$, dove il pedice $i = 1, \dots, m$ rappresenta diversi tipi di persone infette, mentre $\mathbf{K}(t,x)$ è una matrice quadrata di ordine m . La

funzione $h_i(t)$ rappresenta il numero di nuove persone che entrano nel compartimento infetto i per unità di tempo al tempo t . La funzione $K_{i,j}(t,x)$ dà il numero medio di infezioni del tipo i prodotte per unità di tempo al tempo t da una persona infettata al tempo $t-x$ che entra nel compartimento j . Quindi x è il tempo dall'infezione. La funzione vettoriale $h_0(t)$ dipende solo dalle condizioni iniziali.

Per semplicità, considereremo solo il caso $m = 1$ poiché è sufficiente per gli esempi nei paragrafi seguenti. Questo caso si verifica, per esempio, quando si considera una singola popolazione di persone infette con un tasso di contatto effettivo $a(t,x)$ (prodotto del tasso di contatto e della probabilità di trasmissione per contatto) e un tasso di guarigione $b(t,x)$ che dipendono dal tempo t e dal tempo x dall'infezione. Si suppone che le funzioni $a(t,x)$ e $b(t,x)$ siano T -periodiche rispetto a t . Sia $I(t,x)$ la densità di popolazione infettata da x unità di tempo al tempo t . Nell'approssimazione lineare vicino all'equilibrio libero da malattia, $I(t,x)$ è una soluzione del sistema

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} + b(t,x)I(t,x) = 0, \quad I(t,0) = \int_0^{+\infty} a(t,x)I(t,x)dx. \quad (11.2)$$

Sia $h(t) = I(t,0)$. Allora $h(t)$ verifica l'equazione (11.1) con

$$K(t,x) = a(t,x)\sigma(t-x,x), \quad \sigma(\tau,x) = \exp\left(-\int_0^x b(\tau+y,y)dy\right). \quad (11.3)$$

La funzione $\sigma(\tau,x)$ è la probabilità che una persona appena infettata al tempo τ sia ancora infettata al tempo $\tau+x$. Il tasso di crescita iniziale λ dell'epidemia è l'unico numero reale tale che l'equazione integrale

$$v(t) = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda x} K(t,x)v(t-x)dx \quad (11.4)$$

ha una soluzione $v(t)$ non negativa, non banale e T -periodica (capitolo 7). È anche l'unico numero reale λ tale che esiste una funzione $v(t,x)$ non negativa, non banale, T -periodica rispetto a t , che soddisfa le relazioni

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial v}{\partial x} + b(t,x)v(t,x) = -\lambda v(t,x), \quad v(t,0) = \int_0^{+\infty} a(t,x)v(t,x)dx \quad (11.5)$$

e la condizione di normalizzazione

$$\frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} v(t,x)dx dt = 1. \quad (11.6)$$

Il tasso di crescita λ è ancora l'unico numero reale tale che esiste una funzione $w(t, x)$ non negativa, non banale, T-periodica rispetto a t , che soddisfa l'equazione aggiunta

$$\frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t, x) w(t, x) + a(t, x) w(t, 0) = \lambda w(t, x), \quad (11.7)$$

e la condizione di normalizzazione

$$\langle v, w \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} v(t, x) w(t, x) dx dt = 1. \quad (11.8)$$

La terzina (λ, v, w) è quella della proposizione 7.22.

Chiamiamo $w(t, x)$ il «valore riproduttivo di un individuo infetto da x unità di tempo al tempo t ». Nei modelli demografici, $a(t, x)$ sarebbe la fertilità e $b(t, x)$ la mortalità. A parte la normalizzazione, questa funzione $w(t, x)$ è la generalizzazione per il modello a coefficienti periodici della definizione di Fisher [85, p. 379] per il valore riproduttivo nei modelli autonomi.

Con questa definizione di $w(t, x)$, si può anche generalizzare un'osservazione di Fisher mostrando che il valore riproduttivo totale di una popolazione che verifica il sistema (11.2), definito da

$$W(t) = \int_0^{+\infty} I(t, x) w(t, x) dx, \quad (11.9)$$

è uguale a $W(0) e^{\lambda t}$ (appendice 11.6).

11.2.2 Formule perturbative di primo ordine per il tasso di crescita

Consideriamo prima il caso in cui $b(t, x) = b_0(t, x) + \varepsilon b_1(t, x)$, con due funzioni $b_0(t, x)$ e $b_1(t, x)$ periodiche rispetto a t e dello stesso periodo. Scriviamo la prima equazione di (11.5) nella forma $\mathcal{L}_\varepsilon v = \lambda v$, dove \mathcal{L}_ε è un operatore differenziale lineare su uno spazio di funzioni T-periodiche (rispetto alla variabile t) che soddisfano il vincolo dato dalla seconda equazione di (11.5). Allora $\mathcal{L}_\varepsilon = \mathcal{L}_0 + \varepsilon \mathcal{M}$ con $(\mathcal{M}v)(t, x) = -b_1(t, x)v(t, x)$. Sia (λ_0, v_0, w_0) la tripla associata a \mathcal{L}_0 . Secondo la teoria perturbativa degli operatori lineari [25, capitolo XI], che dà una formula analoga alla formula (6.14) in dimensione finita, l'autovalore principale λ_ε associato a \mathcal{L}_ε è tale che $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \varepsilon \Lambda + o(\varepsilon)$ quando $\varepsilon \rightarrow 0$, dove

$$\Lambda = \langle \mathcal{M} v_0, w_0 \rangle = -\frac{1}{T} \int_0^T \int_0^{+\infty} b_1(t, x) v_0(t, x) w_0(t, x) dx dt. \quad (11.10)$$

Si noti che $\Lambda < 0$ se $b_1 > 0$, come dovrebbe essere.

Allo stesso modo, si consideri il caso in cui $a(t, x) = a_0(t, x) + \varepsilon a_1(t, x)$, con due funzioni $a_0(t, x)$ e $a_1(t, x)$ periodiche rispetto a t . Scriviamo l'equazione (11.7) nella forma $\mathcal{L}'_\varepsilon v = \lambda v$. Allora $\mathcal{L}'_\varepsilon = \mathcal{L}'_0 + \varepsilon \mathcal{N}$ con $(\mathcal{N}w)(t, x) = a_1(t, x)w(t, 0)$. Si noti che (λ_0, w_0, v_0) è la tripla associata a \mathcal{L}'_0 . La stessa teoria perturbativa mostra che l'autovalore principale λ_ε associato a \mathcal{L}'_ε è tale che $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \varepsilon \Lambda' + o(\varepsilon)$ quando $\varepsilon \rightarrow 0$, dove

$$\Lambda' = \langle \mathcal{N}w_0, v_0 \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T w_0(t, 0) \int_0^{+\infty} a_1(t, x) v_0(t, x) dx dt. \quad (11.11)$$

Si noti che $\Lambda' > 0$ se $a_1 > 0$, come dovrebbe essere.

Coefficienti indipendenti dal tempo. Se $a(t, x) = a_0(x)$ e $b(t, x) = b_0(x)$, allora l'equazione (11.4) mostra che il tasso di crescita λ_0 è l'unica soluzione reale dell'equazione di Eulero-Lotka

$$1 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} K_0(x) dx \quad (11.12)$$

dove

$$K_0(x) = a_0(x) \sigma_0(x), \quad \sigma_0(x) = \exp\left(-\int_0^x b_0(y) dy\right).$$

Le soluzioni delle equazioni (11.5)-(11.6) e (11.7)-(11.8) sono date da formule dovute a Lotka e Fisher per la piramide delle età e per il valore riproduttivo:

$$\begin{aligned} v_0(x) &= \frac{e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x)}{\int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 y} \sigma_0(y) dy}, \\ w_0(x) &= w_0(0) \int_x^{+\infty} e^{-\lambda_0(y-x)} \frac{\sigma_0(y)}{\sigma_0(x)} a_0(y) dy. \end{aligned} \quad (11.13)$$

Se $b(x) = b_0(x) + \varepsilon b_1(x)$ o $a(x) = a_0(x) + \varepsilon a_1(x)$, allora le formule (11.10) e (11.11) si riducono a

$$\begin{aligned} \Lambda &= -\frac{\int_0^{+\infty} b_1(x) \int_x^{+\infty} e^{-\lambda_0 y} \sigma_0(y) a_0(y) dy dx}{\int_0^{+\infty} x e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_0(x) dx}, \\ \Lambda' &= \frac{\int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_1(x) dx}{\int_0^{+\infty} x e^{-\lambda_0 x} \sigma_0(x) a_0(x) dx}. \end{aligned} \quad (11.14)$$

Coefficienti indipendenti di x . Se $a(t, x) = a(t)$ e $b(t, x) = b(t)$, allora le soluzioni delle equazioni (11.4), (11.5)-(11.6) e (11.7)-(11.8) sono

$$\lambda = \frac{1}{T} \int_0^T (a(t) - b(t)) dt ,$$

$$v(t, x) = \frac{a(t-x) e^{-\int_{t-x}^t a(\tau) d\tau} \psi(t)}{\frac{1}{T} \int_0^T \psi(\tau) d\tau} , \quad w(t, x) = \frac{\frac{1}{T} \int_0^T \psi(\tau) d\tau}{\psi(t)} ,$$

dove abbiamo impostato

$$\psi(t) = e^{-\lambda t + \int_0^t (a(\tau) - b(\tau)) d\tau} .$$

Il valore riproduttivo $w(t, x)$ è allora indipendente da x . Se $b(t) = b_0(t) + \varepsilon b_1(t)$ o $a(t) = a_0(t) + \varepsilon a_1(t)$, allora le formule (11.10) e (11.11) si riducono a

$$\Lambda = -\frac{1}{T} \int_0^T b_1(t) dt , \quad \Lambda' = \frac{1}{T} \int_0^T a_1(t) dt ,$$

come è appropriato data l'espressione in λ .

Piccolo disturbo periodico del caso autonomo. Consideriamo ora il caso di una piccola perturbazione periodica di una situazione autonoma della forma

$$a(t, x) = (1 + \varepsilon \cos \omega t) a_0(x) , \quad b(t, x) = b_0(x) \quad (11.15)$$

con $|\varepsilon| \leq 1$. In questo caso, il nucleo (11.3) assume la forma

$$K(t, x) = (1 + \varepsilon \cos \omega t) g(x) , \quad (11.16)$$

con $g(x) = a_0(x) \sigma_0(x)$. Le funzioni $v_0(t, x)$ e $w_0(t, x)$ sono sempre indipendenti da t e date dalle formule (11.13). Poiché la media temporale di $a_1(t, x) = \cos(\omega t) a_0(x)$ è zero, la formula (11.11) mostra che $\Lambda' = 0$. Quindi $\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + o(\varepsilon)$. Dobbiamo studiare il termine d'ordine ε^2 per vedere come può avvenire la risonanza del tasso di crescita λ_ε .

Non tutte le situazioni interessanti sono della forma (11.15). Per esempio, se si studia l'influenza di un piccolo cambiamento del clima su una malattia trasmessa da vettori, allora $a_0(t, x)$ e $b_0(t, x)$ saranno funzioni periodiche del tempo a causa della stagionalità della popolazione del vettore. In tal caso, la variazione di primo ordine del tasso di crescita data dalla formula (11.11) è probabile che sia non zero.

Nel resto di questo capitolo (tranne che nell'appendice), l'attenzione sarà concentrata sui modelli linearizzati che possono essere scritti come un'equazione di rinnovo (11.1) con un nucleo $K(t, x)$ della forma (11.16), anche se alcuni di questi modelli non possono essere scritti come equazione differenziale parziale (11.2).

11.3 Formula del secondo ordine e risonanza

Il capitolo 10 ha sviluppato un metodo numerico speciale per calcolare il tasso di crescita λ_ε quando il nucleo $K(t, x)$ è della forma (11.16). Si noti, tuttavia, che i metodi in 9 e 10 potrebbero gestire un fattore periodico arbitrario, in particolare il caso di una funzione di passo periodica, che è più realistica non solo per la differenza annuale tra il periodo scolastico e le vacanze ma anche per la differenza settimanale tra i giorni della settimana e i fine settimana.

Possiamo vagamente dire che c'è «risonanza» se λ_ε è significativamente più grande di λ_0 quando $\varepsilon \neq 0$ è a certi valori speciali dell'impulso ω , cioè se certe frequenze speciali favoriscono la crescita. Le domande allora sono: può verificarsi la risonanza e se sì, per quali valori dei parametri?

Il primo e più ovvio modo di rispondere a queste domande è calcolare numericamente la λ_ε e confrontarla con la λ_0 . Il capitolo 10 ha mostrato che il tasso di crescita λ_ε definito dalle equazioni (11.4) e (11.16) è la più grande radice reale della seguente equazione, che coinvolge una frazione continua:

$$1/\widehat{g}_0(\lambda) - 1 = 2\text{Re} \frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_1(\lambda) - 1 - \frac{\varepsilon^2/4}{1/\widehat{g}_2(\lambda) - 1 - \frac{\varepsilon^4/4}{\dots}}}, \quad (11.17)$$

dove Re denota la parte reale e dove per definizione

$$\widehat{g}_n(\lambda) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\lambda x - ni\omega x} dx \quad (11.18)$$

è la trasformata di Laplace di $g(x)$ calcolata in $\lambda + ni\omega$. Quando $\varepsilon = 0$, l'equazione (11.17) si riduce a $\widehat{g}_0(\lambda) = 1$, che è l'equazione di Eulero-Lotka (11.12).

C'è un secondo metodo per rivelare la risonanza. Il capitolo 10 fornisce una formula approssimata del secondo ordine per λ_ε quando ε è piccola:

$$\lambda_\varepsilon = \lambda_0 + \alpha \varepsilon^2 + o(\varepsilon^2) \quad \text{con} \quad \alpha = -\frac{1}{2\widehat{g}_0'(\lambda_0)} \text{Re} \left(\frac{1}{1/\widehat{g}_1(\lambda_0) - 1} \right). \quad (11.19)$$

In questo modo, vediamo che la risonanza si verifica se $\alpha > 0$ e α non sono piccole rispetto a λ_0 . Queste condizioni possono essere facilmente controllate numericamente.

Infine, c'è un terzo e forse più interessante metodo per rilevare la risonanza. Ci si aspetta che la risonanza avvenga quando l'equazione di Eulero-Lotka (11.12) ha una coppia di radici complesse coniugate $\lambda = x \pm iy$ con la parte

immaginaria y vicina a ω e la parte reale x vicina al tasso di crescita λ_0 . Infatti, supponiamo che $\lambda = \xi + i\omega$ sia una radice esatta dell'equazione (11.12). Allora

$$\widehat{g}_1(\xi) = \int_0^{+\infty} g(x) e^{-\xi x - i\omega x} dx = 1.$$

Se la parte reale ξ è vicina a λ_0 , più precisamente se $(\lambda_0 - \xi)/\omega$ è piccola, abbiamo circa

$$\widehat{g}_1(\lambda_0) \approx \widehat{g}_1(\xi) + (\lambda_0 - \xi) \widehat{g}_1'(\xi) = 1 + (\lambda_0 - \xi) \widehat{g}_1'(\xi).$$

Sostituiamo questa approssimazione nella formula (11.19) per α con $\lambda_0 - \xi$ che è piccola. Otteniamo

$$\alpha \approx \frac{1}{2 \widehat{g}_0'(\lambda_0) (\lambda_0 - \xi)} \operatorname{Re} \left(\frac{1}{\widehat{g}_1'(\xi)} \right). \quad (11.20)$$

Sappiamo che, per qualsiasi radice $\lambda = \xi + i\omega$ dell'equazione (11.12), la disuguaglianza stretta $\xi < \lambda_0$ è vera. Infatti, con

$$1 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} g(x) dx, \quad 1 = \int_0^{+\infty} e^{-(\xi + i\omega)x} g(x) dx,$$

abbiamo prima di tutto

$$1 = \left| \int_0^{+\infty} e^{-(\xi + i\omega)x} g(x) dx \right| \leq \int_0^{+\infty} e^{-\xi x} g(x) dx.$$

Quindi $\xi \leq \lambda_0$. Se avessimo $\xi = \lambda_0$, dedurremmo sottraendo

$$0 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} (1 - e^{-i\omega x}) g(x) dx,$$

la cui parte reale darebbe

$$0 = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda_0 x} [1 - \cos(\omega x)] g(x) dx,$$

che è impossibile se la funzione non negativa $g(x)$ non è identicamente zero. Quindi $\xi < \lambda_0$.

Si noti anche che

$$\widehat{g}_0'(\lambda_0) = - \int_0^{+\infty} x g(x) e^{-\lambda_0 x} dx < 0.$$

Inoltre, per qualsiasi numero complesso $z = x + iy$, abbiamo $\operatorname{Re}(1/z) = x/(x^2 + y^2)$; il segno di $\operatorname{Re}(1/z)$ è uguale al segno di $\operatorname{Re}(z)$. Quindi per la formula (11.20), dobbiamo solo determinare il segno di $\operatorname{Re}(\widehat{g}_1'(\xi))$. Se

$$\operatorname{Re}(\widehat{g}_1'(\xi)) < 0,$$

allora α è positivo e grande a causa del piccolo denominatore $\lambda_0 - \xi$. In altre parole, λ_ε è significativamente più grande di λ_0 : c'è risonanza. Il grado di risonanza è misurato in un certo senso dalla distanza $\lambda_0 - \xi$. Più piccolo è, maggiore è la risonanza. Ricordiamo anche che la $\lambda_0 - \xi$ è legata alla velocità con cui la popolazione tende alla sua forma stabile (nel senso di Lotka, con la durata dell'infezione x che sostituisce l'età). Nei modelli epidemici, questa nozione non è molto importante perché i termini non lineari dominano rapidamente la dinamica. La condizione $\operatorname{Re}(\widehat{g}_1'(\xi)) < 0$ dovrebbe essere considerata come un'ulteriore condizione tecnica per il verificarsi della risonanza.

Per questo terzo metodo, un punto importante è che l'equazione di Eulero-Lotka può non avere alcuna radice complessa oltre a quella reale. Questo distingue i modelli in cui la risonanza può avvenire da quelli in cui non avviene. Anche se è possibile calcolare il tempo medio di generazione in ogni modello, questo non significa che ci sia sempre una radice complessa dell'equazione di Eulero-Lotka con una parte immaginaria vicina a questo tempo di generazione.

Nel prossimo paragrafo, studieremo questi tre metodi per diversi semplici modelli epidemici con un tasso di contatto periodico, per mostrare come modelli molto simili a priori possono avere proprietà molto diverse rispetto alla risonanza del tasso di crescita iniziale.

11.4 Esempi

11.4.1 Modello periodico S-I-R

Sia $S(t)$ il numero di persone suscettibili, $I(t)$ il numero di persone infette e $R(t)$ il numero di persone guarite. Sia $N = S(t) + I(t) + R(t)$ la popolazione totale, che è costante. Consideriamo il modello dato da

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI,$$

con $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$ e $|\varepsilon| \leq 1$. Le proporzioni

$$s(t) = S(t)/N, \quad i(t) = I(t)/N, \quad r(t) = R(t)/N$$

verificare

$$\frac{ds}{dt} = -a(t)si, \quad \frac{di}{dt} = a(t)si - bi, \quad \frac{dr}{dt} = bi.$$

con $s + i + r = 1$. Il parametro $a(t)$ è il tasso di contatto effettivo con un periodo $T = 2\pi/\omega$. Il parametro b è il tasso di recupero. In contrasto con il lavoro sulla risonanza per le malattie endemiche, l'aggiunta di nascite e morti o il ritorno al comparto suscettibile non sono importanti per la soglia epidemica. Questi termini sono stati omessi in questo modello e anche negli altri modelli seguenti per mantenere la discussione il più semplice possibile.

L'equilibrio senza malattia è $(s, i, r) = (1, 0, 0)$. Linearizziamo il sistema vicino a questo equilibrio e poniamo $h(t) = a(t)i(t)$; questo è il numero di nuove infezioni per unità di tempo in questa approssimazione. Possiamo verificare che $h(t)$ è una soluzione di un'equazione della forma (11.1) con un nucleo dato dalla formula (11.16). Utilizzando le relazioni (11.12), (11.18) e (11.19), troviamo facilmente

$$g(x) = a_0 e^{-bx}, \quad \widehat{g}_n(\lambda) = a_0/(b + \lambda + ni\omega), \quad \lambda_0 = a_0 - b, \quad \alpha = 0.$$

Il primo metodo per individuare la risonanza è quello di calcolare numericamente λ_ε . Per questo modello, il capitolo 10 ha già notato che $\lambda = \bar{a} - b = \lambda_0$ è una radice di (11.17) per tutte le $|\varepsilon| \leq 1$, ma a priori forse non la più grande. Quindi possiamo sospettare che $\lambda_\varepsilon = \lambda_0$. E infatti, partendo dalla definizione (11.4) di λ_ε , possiamo mostrare che λ_ε è esattamente uguale a λ_0 (vedasi l'osservazione dopo il corollario 7.20). Non c'è risonanza, qualunque siano i valori dei parametri.

Il secondo metodo si concentra su α . Qui α è zero, il che tende a confermare che non c'è risonanza. Per quanto riguarda il terzo metodo, notiamo che λ_0 è l'unica radice in tutto il piano complesso dell'equazione di Eulero-Lotka (11.12): non c'è risonanza.

11.4.2 Modello S-I-R con un periodo di infezione fisso

Analizziamo direttamente il modello per le proporzioni ma mantenendo le lettere maiuscole S-I-R

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt}(t) &= -a(t)S(t)I(t), \\ \frac{dI}{dt}(t) &= a(t)S(t)I(t) - a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau), \\ \frac{dR}{dt}(t) &= a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau), \end{aligned}$$

con $S + I + R = 1$ e $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$. Il parametro τ è la durata del periodo infettivo.

L'equilibrio senza malattia è $(S, I, R) = (1, 0, 0)$. Il numero di nuove infezioni per unità di tempo nel modello linearizzato, $h(t) = a(t)I(t)$, è una soluzione di un'equazione della forma (11.1) con un nucleo (11.16). Qui

$$g(x) = \begin{cases} a_0 & \text{se } x < \tau, \\ 0 & \text{se } x > \tau, \end{cases} \quad \widehat{g}_n(\lambda) = \begin{cases} a_0 \tau & \text{se } \lambda + ni\omega = 0, \\ a_0 \frac{1 - e^{-\lambda\tau - ni\omega\tau}}{\lambda + ni\omega} & \text{altrimenti,} \end{cases}$$

e

$$1 = a_0 \frac{1 - e^{-\lambda_0\tau}}{\lambda_0}. \tag{11.21}$$

Si noti che λ_0 è una funzione implicita di τ ma che

$$\tau = -\frac{1}{\lambda_0} \log \left(1 - \frac{\lambda_0}{a_0} \right). \tag{11.22}$$

Inoltre $\lambda_0 \rightarrow -\infty$ quando $\tau \rightarrow 0$, λ_0 cambia segno quando $\tau = 1/a_0$ e $\lambda_0 \rightarrow a_0$ quando $\tau \rightarrow +\infty$; questo può essere facilmente dimostrato con le relazioni (11.21) e (11.22). La formula (11.19) per α non può davvero essere semplificata. Supponiamo la settimana $T = 2\pi/\omega = 1$. Come esempio, consideriamo il caso in cui $a_0 = 1$ alla settimana.

Con il primo metodo, la figura 11.1(a) mostra come il tasso di crescita λ_ε dipende dal periodo di infezione τ per $0 < \tau < 2,5$ e per vari valori di ε . Uno zoom sulla figura mostrerebbe che $\lambda_\varepsilon > \lambda_0$ per $\varepsilon \neq 0$ quando $1 < \tau < 1,43$ e quando $2 < \tau < 2,44$ (circa). Tuttavia, la differenza non è significativa. C'è solo una debole risonanza.

Con il secondo metodo, la figura 11.1(b) mostra come il coefficiente α dipende dal periodo infettivo τ nello stesso intervallo. Numericamente, $\alpha > 0$ per $1 < \tau < 1,43$ e $2 < \tau < 2,44$, come dovrebbe. Il massimo di α/λ_0 , che si raggiunge quando $\tau \approx 1,17$, è circa 9%. Questo conferma la debolezza della risonanza.

Con il terzo metodo, ricordiamo prima che esiste sempre una sola radice reale λ_0 dell'equazione di Eulero-Lotka (11.21). Ma questa equazione ha anche un numero infinito di coppie di radici complesse coniugate: questo è il caso più generale per i modelli in cui $g(x)$ ha un supporto compatto. Tra queste radici complesse, alcune possono avere una parte immaginaria uguale a ω per alcuni valori particolari di τ . Per trovare questi valori, si noti che l'equazione (11.21) con $\lambda = x + iy$ invece di λ_0 è equivalente (se si esclude $x = y = 0$) al sistema reale $x = a_0(1 - e^{-x\tau} \cos(y\tau))$ e $y = a_0 e^{-x\tau} \sin(y\tau)$.

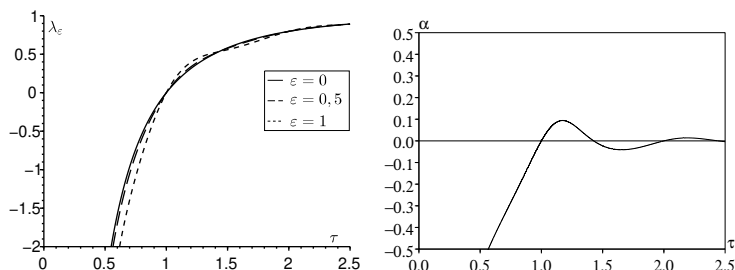


Figura 11.1: Risonanza debole nel modello periodico S-I-R con un periodo infettivo fisso. (a) Tasso di crescita λ_ε in funzione del periodo infettivo τ per vari valori di ε . (b) Il coefficiente α come funzione di τ .

Mettiamo $y = \omega$ ed eliminiamo x dalla seconda equazione. Otteniamo una sola equazione per τ :

$$\frac{1}{\omega\tau} \log \left[\frac{\omega}{a_0 \sin(\omega\tau)} \right] - \frac{1}{\tan(\omega\tau)} + \frac{a_0}{\omega} = 0. \quad (11.23)$$

Il primo membro è una funzione continua di τ per tutte le $nT < \tau < (n+1/2)T$ e tutti gli interi $n \geq 1$, che tende a $-\infty$ quando $\tau \rightarrow nT^+$ e che tende a $+\infty$ quando $\tau \rightarrow (n+1/2)T^-$. Quindi (11.23) ha un numero infinito di soluzioni positive $\tau_1 < \tau_2 < \dots$. Per il nostro esempio dove $\omega = 2\pi$ e $a_0 = 1$, otteniamo: $\tau_1 \approx 1,19$, $\tau_2 \approx 2,20$, $\tau_3 \approx 3,21, \dots$

Quando $\tau = \tau_1$, le radici complesse coniugate dell'equazione (11.21) con la parte reale maggiore sono $x_1 \pm i\omega$ o $x_1 \approx -1,61$, mentre $\lambda_0 \approx 0,30$. Così, anche se la condizione tecnica $\text{Re}(\widehat{g}'_1(x_1)) \approx -1,2 < 0$ è soddisfatta, la differenza tra x_1 e λ_0 è troppo grande perché possa verificarsi una risonanza significativa: $(\lambda_0 - x_1)/\omega \approx 0,30$. Analogamente quando $\tau = \tau_2$, le radici complesse coniugate dell'equazione (11.21) con la seconda parte reale più grande sono $x_2 \pm i\omega$ con $x_2 \approx -0,85$, mentre $\lambda_0 \approx 0,85$. Così, anche se la condizione tecnica $\text{Re}(\widehat{g}'_1(x_2)) \approx -2,23 < 0$ è soddisfatta, la differenza tra x_2 e λ_0 è di nuovo troppo grande perché possa verificarsi una risonanza significativa: $(\lambda_0 - x_2)/\omega \approx 0,27$. La stessa conclusione vale per le altre radici complesse che per $\tau = \tau_n$ hanno una parte immaginaria uguale a ω .

11.4.3 Modello periodico S-E-I-R

Ora supponiamo che ci sia una proporzione $E(t)$ della popolazione che è infettata ma non ancora infettiva, cioè nella fase di latenza. Consideriamo il

modello per le proporzioni

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = a(t)SI - cE, \quad \frac{dI}{dt} = cE - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI,$$

con $S + E + I + R = 1$ e $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$. Il nuovo parametro c è il tasso al quale gli individui infetti diventano contagiosi. Quando $c \rightarrow +\infty$, questo modello tende al modello S-I-R del § 11.4.1.

L'equilibrio senza malattia è $(S, E, I, R) = (1, 0, 0, 0)$. Il numero di nuove infezioni per unità di tempo nel modello linearizzato, $h(t) = a(t)I(t)$, è una soluzione di un'equazione della forma (11.1) con un nucleo (11.16). Qui,

$$g(x) = a_0 c \frac{e^{-cx} - e^{-bx}}{b - c}, \quad \widehat{g}_n(\lambda) = \frac{a_0 c}{(\lambda + c + ni\omega)(\lambda + b + ni\omega)},$$

$$\lambda_0 = \frac{-(b+c) + \sqrt{(b-c)^2 + 4a_0c}}{2}, \quad (11.24)$$

$$\alpha = \frac{-(a_0c)^2}{\sqrt{(b-c)^2 + 4a_0c} [\omega^2 + (b-c)^2 + 4a_0c]}.$$

Per il primo metodo, consideriamo il caso in cui $T = 2\pi/\omega = 1$ è una settimana, che modella le differenze nei tassi di contatto tra i giorni della settimana e i fine settimana, e in cui il periodo infettivo medio $1/b$ è uguale a 2 giorni o $2/7$ settimane. Prendiamo un tasso di contatto medio a_0 tale che la riproduttività a_0/b quando $\varepsilon = 0$ è uguale a 1,2, un'ipotesi ragionevole se consideriamo una malattia emergente. La figura 11.2 mostra come il tasso di crescita λ_ε dipende dal periodo medio di latenza $1/c$ per vari valori di ε . Si noti che λ_ε è sempre minore di λ_0 quando è presente $\varepsilon \neq 0$. Non c'è risonanza.

Per il secondo metodo, si noti che $\alpha < 0$: non c'è risonanza. Come per il terzo metodo, l'equazione di Eulero-Lotka (11.12) per questo modello ha solo una radice, cioè λ_0 , nella parte del piano complesso dove converge l'integrale del secondo membro dell'equazione (11.12): $\text{Re}(\lambda) > \max\{-b, -c\}$. Si noti che λ_0 è una soluzione di un'equazione algebrica di secondo grado. L'altra soluzione, data dalla formula (11.24) con un segno meno davanti alla radice quadrata, è una radice dell'equazione dedotta da (11.12) per continuazione analitica dell'integrale. Per questa seconda soluzione, l'integrale diverge. In ogni caso, questa soluzione è un numero reale; non c'è risonanza.

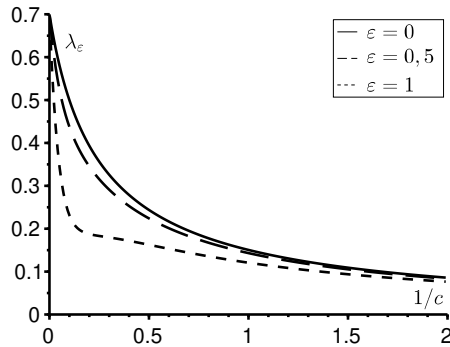


Figura 11.2: Assenza di risonanza nel modello periodico S-E-I-R. Il tasso di crescita λ_ε in funzione del periodo medio di latenza $1/c$ (in settimane) per diversi valori di ε .

11.4.4 Modello S-E-I-R con un periodo di latenza fisso

Il modello è dato da

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -a(t)S(t)I(t), & \frac{dE}{dt} &= a(t)S(t)I(t) - a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau), \\ \frac{dI}{dt} &= a(t-\tau)S(t-\tau)I(t-\tau) - bI(t), & \frac{dR}{dt} &= bI(t), \end{aligned}$$

con $S + E + I + R = 1$ e $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$. Il parametro τ è ora il periodo di latenza. Quando $\tau \rightarrow 0$, il modello tende a quello del § 11.4.1.

L'equilibrio senza malattia è $(S, E, I, R) = (1, 0, 0, 0)$. Il numero di nuove infezioni per unità di tempo nel modello linearizzato, $h(t) = a(t)I(t)$, è una soluzione di un'equazione della forma (11.1) con un nucleo (11.16). Qui

$$g(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x < \tau, \\ a_0 e^{-b(x-\tau)} & \text{se } x > \tau, \end{cases} \quad \widehat{g}_n(\lambda) = a_0 \frac{e^{-n i \omega \tau - \lambda \tau}}{\lambda + b + n i \omega},$$

$$\lambda_0 = a_0 e^{-\lambda_0 \tau} - b. \quad (11.25)$$

L'equazione per λ_0 è di nuovo implicita. La formula (11.19) per α non può essere veramente semplificata.

Per il primo metodo, come nel paragrafo precedente, sono stati scelti $T = 2\pi/\omega = 1$ settimana, $1/b = 2$ giorni o $2/7$ settimana e $a_0/b = 1,2$. La figura 11.3(a) mostra come il tasso di crescita λ_ε dipende dal periodo di ritardo

τ per vari valori di ε . Notate in figura 11.3(a) che la risonanza si verifica approssimativamente per $0,66 < \tau < 1$ e $1,66 < \tau < 2$. C'è anche una risonanza per valori maggiori di τ che non è mostrata. Il capitolo 10 mostra una figura simile per un modello leggermente diverso (S-E-I-S e non S-E-I-R); ma non è stata data alcuna spiegazione per i «dossi».

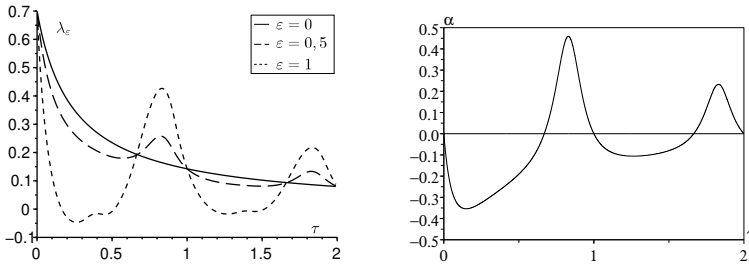


Figura 11.3: Risonanza nel modello periodico S-E-I-R con un periodo di latenza fisso. (a) Tasso di crescita λ_ε in funzione del periodo latente τ (in settimane) per diversi valori di ε . (b) Il coefficiente α come funzione di τ .

Con il secondo metodo, si può verificare numericamente che $\alpha > 0$ almeno per $0,66 < \tau < 1$ e $1,66 < \tau < 2$ (fig. 11.3b). Con il terzo metodo, la questione è se l'equazione di Eulero-Lotka (11.25) può avere soluzioni λ con una parte immaginaria y uguale a ω . Assumiamo $\lambda = x + iy$. L'equazione per λ può essere scritta come un sistema reale per x e y : $x = a_0 e^{-x\tau} \cos(y\tau) - b$ e $y = -a_0 e^{-x\tau} \sin(y\tau)$. Mettiamo $y = \omega$ ed eliminiamo x dalla seconda equazione. Otteniamo

$$\frac{1}{\omega\tau} \log \left[-\frac{\omega}{a_0 \sin(\omega\tau)} \right] - \frac{1}{\tan(\omega\tau)} - \frac{b}{\omega} = 0. \quad (11.26)$$

Come nel § 11.4.2, il primo membro è una funzione continua di τ per tutte le $(n - 1/2)T < \tau < nT$ e tutti gli interi $n \geq 1$, che tende a $-\infty$ quando $\tau \rightarrow (n - 1/2)T^+$ e che tende a $+\infty$ quando $\tau \rightarrow nT^-$. Così l'equazione (11.26) ha un numero infinito di soluzioni $\tau_1 < \tau_2 < \dots$ che tendono a $+\infty$, per le quali possiamo aspettarci una risonanza. Risolviamo numericamente l'equazione (11.26) con gli stessi valori dei parametri di cui sopra. Otteniamo: $\tau_1 \approx 0,82$, $\tau_2 \approx 1,83$, $\tau_3 \approx 2,83 \dots$

Quando $\tau = \tau_1$, le radici complesse coniugate di (11.25) con la parte reale maggiore sono $x_1 \pm i\omega$ con $x_1 \approx -0,61$, mentre $\lambda_0 \approx 0,17$. La condizione tecnica $\text{Re}(\hat{g}'_1(x_1)) \approx -0,88 < 0$ è verificata e la differenza tra x_1 e λ_0 è

abbastanza piccola: $(\lambda_0 - x_1)/\omega \approx 0,12$. Quindi c'è risonanza quando $\tau \approx \tau_1$. Quando $\tau = \tau_2$, le radici complesse coniugate di (11.25) con la parte reale che arriva seconda in ordine decrescente sono $x_2 \pm i\omega$ con $x_2 \approx -0,28$, mentre $\lambda_0 \approx 0,086$. Di nuovo, la condizione tecnica $\text{Re}(\hat{g}'_1(x_2)) \approx -1,89 < 0$ è verificata e la differenza tra x_2 e λ_0 è piccola: $(\lambda_0 - x_2)/\omega \approx 0,06$. C'è risonanza quando $\tau \approx \tau_2$. C'è anche una risonanza quando $\tau = \tau_n$ per $n > 2$.

Da un punto di vista pratico, non è impossibile che una malattia abbia un periodo di latenza τ vicino a τ_1 (qui circa 6 giorni) seguito in media da due giorni di periodo infettivo. Un tasso di contatto con un periodo di una settimana dovuto alla differenza tra i giorni della settimana e i fine settimana può causare una forte risonanza per tale malattia. Il tempo medio tra due generazioni

$$\frac{\int_0^{+\infty} x g(x) dx}{\int_0^{+\infty} g(x) dx} = \tau_1 + 1/b \approx 7,7 \text{ giorni}$$

è vicino al periodo $T = 7$ giorni del tasso di contatto. Ma questa regola approssimativa per la risonanza non ha funzionato per il modello del paragrafo precedente. La differenza tra la figura 11.2 e la figura 11.3 a è un po' sorprendente. Questi sono modelli S-E-I-R, il primo con un periodo di latenza distribuito esponenzialmente, il secondo con un periodo di latenza fisso. La conclusione biologica, se la malattia si instaurerà o meno, sembra dipendere molto dalla scelta tra questi due modelli a priori simili. Modelli molto simili possono quindi comportarsi in modo molto diverso in termini di risonanza del tasso di crescita.

I modelli S-E-I-R in cui il periodo latente e il periodo infettivo sono fissati mostrano una risonanza simile del tasso di crescita. È ancora possibile trovare valori di parametri per i quali esiste una radice complessa $x + iy$ dell'equazione di Eulero-Lotka con una parte immaginaria uguale a ω . Ma il trucco di eliminare la parte reale x per ottenere una sola equazione come nell'equazione (11.26) non funziona più.

11.4.5 Modello S-E-I-R con un periodo di latenza distribuito secondo una distribuzione Gamma

Per capire perché i modelli degli ultimi due paragrafi danno risultati così diversi, consideriamo il caso di un periodo latente che segue la distribuzione Gamma. Questa è una generalizzazione sia della distribuzione esponenziale che della distribuzione di Dirac quando il periodo latente è fissato. Più precisamente, sia $\psi(x) = \beta^v x^{v-1} e^{-\beta x} / \Gamma(v)$ essere la distribuzione del periodo latente, dove $\beta > 0$ e $v \geq 1$ sono numeri reali. Il periodo medio di latenza è

$\tau = v/\beta$ e la varianza è $v/\beta^2 = \tau^2/v$. Quando $v = 1$, troviamo la distribuzione esponenziale con una media uguale a $1/\beta$ del § 11.4.3. La distribuzione Gamma tende verso la distribuzione Dirac in $x = \tau$ del § 11.4.4 se v e β tendono verso $+\infty$ mentre il rapporto v/β è mantenuto costante e uguale a τ .

Il modello è

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S(t)I(t), \quad E(t,0) = a(t)S(t)I(t), \quad \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial E}{\partial x} = -c(x)E(t,x),$$

$$\frac{dI}{dt} = \int_0^{+\infty} c(x)E(t,x)dx - bI(t), \quad \frac{dR}{dt} = bI(t),$$

con

$$S(t) + \int_0^{+\infty} E(t,x)dx + I(t) + R(t) = 1$$

e $a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos \omega t)$. Il coefficiente $c(x)$ è legato alla distribuzione $\psi(x)$ dalle relazioni

$$\exp\left(-\int_0^x c(y)dy\right) = 1 - \int_0^x \psi(y)dy \quad \text{et} \quad c(x) = \frac{\psi(x)}{1 - \int_0^x \psi(y)dy}.$$

Si può dimostrare che il numero di nuove infezioni per unità di tempo nel modello linearizzato, $h(t) = a(t)I(t)$, è una soluzione di un'equazione della forma (11.1) con un nucleo (11.16) e

$$g(x) = a_0 \int_0^{+\infty} e^{-b(x-y)} \psi(y)dy.$$

Si può anche dimostrare che

$$\widehat{g}_n(\lambda) = \frac{a_0 \beta^v}{(b + \lambda + ni\omega)(\beta + \lambda + ni\omega)^v}, \quad \lambda_0 = \frac{a_0 \beta^v}{(\beta + \lambda_0)^v} - b.$$

La formula di λ_0 è di nuovo implicita. La formula (11.19) per α non può essere semplificata.

La figura 11.4 mostra il segno di α (più precisamente le linee di livello $\alpha = 0$) nel diagramma $(\tau, 1/v)$. Ricordiamo che $\alpha > 0$ è una condizione necessaria per la risonanza. La linea orizzontale superiore, $v = 1$, corrisponde al caso di un periodo di latenza distribuito esponenzialmente e si trova nella parte del diagramma dove $\alpha < 0$, come previsto dalla figura 11.2. Il confine $1/v \rightarrow 0$ corrisponde al periodo di latenza fisso, quindi la linea orizzontale inferiore corrisponde alla figura 11.3 e ha diverse parti dove $\alpha > 0$. In questo modo, vediamo come la risonanza scompare all'aumentare della varianza τ^2/v .

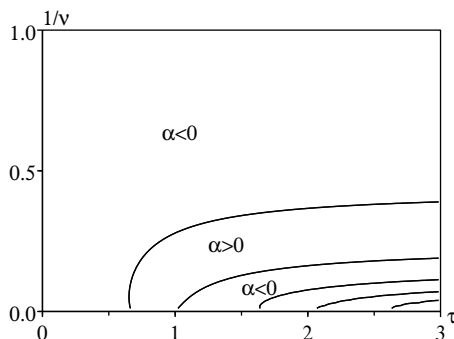


Figura 11.4: Le linee di livello $\alpha = 0$ nel diagramma $(\tau, 1/v)$. Le aree in cui $\alpha > 0$ sono quelle in cui può avvenire la risonanza. Nella parte in basso a destra del diagramma, le aree dove $\alpha < 0$ si alternano a quelle dove $\alpha > 0$ ma solo le linee di livello $\alpha = 0$ sono mostrate.

11.5 Mille e un modello periodico

La lista di questi modelli potrebbe ovviamente continuare fino alla nausea, per esempio con un tasso di contatto periodico di una forma diversa, una vaccinazione periodica, una popolazione di vettori o un serbatoio periodico, una demografia periodica o una migrazione periodica. Inoltre, l'equazione lineare (11.1) si trova nella maggior parte degli altri problemi di dinamica di popolazione (demografia, ecologia, teoria del chemostato, immunologia, ecc. Così lo stesso fenomeno di risonanza può essere studiato per esempio per raccolti periodici, fioriture periodiche di fitoplancton, entrate e uscite periodiche di un chemostato, trattamenti periodici antivirali, trattamenti periodici del cancro, modelli periodici di popolazione cellulare, ecc. La risonanza è prevista per alcuni modelli e non per altri. La risposta dipende dal modello linearizzato vicino allo stato stazionario banale (o periodico), ma non dai termini non lineari utilizzati. Così, la maggior parte dei modelli con un piccolo numero di scomparti porta agli stessi calcoli di cui sopra.

La domanda principale che rimane è se, per alcune malattie particolari o per alcune applicazioni in altre aree della dinamica di popolazione, questo fenomeno di risonanza gioca un ruolo significativo. Questa è una domanda difficile poiché per modelli molto simili, come i modelli S-E-I-R con un periodo di latenza esponenziale o fisso, le conclusioni sono diverse anche se entrambi i modelli potrebbero essere adatti alla stessa malattia. I modelli con

una funzione $g(x)$ supportata in modo compatto sono, tuttavia, più realistici. In questo caso, l'equazione di Eulero-Lotka ha infinite radici complesse coniugate. Pertanto, è possibile che la risonanza si verifichi per certi valori dei parametri.

11.6 Appendice: crescita esponenziale del valore riproduttivo totale in un ambiente periodico

La dimostrazione inizia con la definizione (11.9) e poi utilizza la prima equazione del sistema (11.2) e un'integrazione per parti:

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \int_0^{+\infty} \left[I(t,x) \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial t} w(t,x) \right] dx \\ &= \int_0^{+\infty} \left[I(t,x) \frac{\partial w}{\partial t} - \frac{\partial I}{\partial x} w(t,x) - b(t,x) I(t,x) w(t,x) \right] dx \\ &= \int_0^{+\infty} \left[\frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t,x) w(t,x) \right] I(t,x) dx + I(t,0) w(t,0). \end{aligned}$$

Usando la seconda equazione del sistema (11.2) e l'equazione (11.7), otteniamo infine

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} &= \int_0^{+\infty} \left[\frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial x} - b(t,x) w(t,x) + w(t,0) a(t,x) \right] I(t,x) dx \\ &= \lambda \int_0^{+\infty} w(t,x) I(t,x) dx = \lambda W(t). \end{aligned}$$

Così $W(t) = W(0)e^{\lambda t}$.

Nota 11.1. Con la definizione (11.5) della funzione $v(t,x)$, vediamo che se $I(0,x) = v(0,x)$, allora $I(t,x) = e^{\lambda t} v(t,x)$. La crescita esponenziale del valore riproduttivo totale $W(t)$ implica l'uguaglianza

$$\int_0^{+\infty} v(t,x) w(t,x) dx = \int_0^{+\infty} v(0,x) w(0,x) dx$$

per tutti $t > 0$. La normalizzazione (11.8) assume quindi la forma più semplice

$$\int_0^{+\infty} v(t,x) w(t,x) dx = 1.$$

Capitolo 12

Il modello di Kermack e McKendrick per la peste a Bombay

La figura che mostra come il modello di Kermack e McKendrick ben riproduce i dati del 1906 per l'epidemia di peste a Bombay è una delle figure più riprodotte nei libri sulla modellazione matematica delle epidemie. In questo capitolo, si dimostra che l'assunzione, in questo modello, che i parametri siano costanti porta a valori numerici non realistici. Inoltre, i rapporti pubblicati all'epoca mostrano che le epidemie di peste si sono verificate a Bombay con notevole stagionalità ogni anno dal 1897 fino almeno al 1911. Quindi l'epidemia del 1906 non è davvero un buon esempio di un'epidemia che si ferma perché il numero dei suscettibili è sceso sotto una certa soglia, ma è, invece, un esempio di epidemia stagionale. Viene presentato un modello per la peste a Bombay con stagionalità e vengono calcolate le riproduttività associate a ratti e pulci.

12.1 Una stima fuorviante

La figura che mostra come il modello S-I-R di Kermack e McKendrick (capitolo 1) «fitta» i dati del 1906 per l'epidemia di peste di Bombay è ben nota ai modellisti (fig. 12.1). È stata riprodotta in numerosi libri di epidemiologia matematica [50, 82], biomatematica [1, 34] e storia della modellazione matematica [43]. I dati, la cui origine Kermack e McKendrick non specificano, provengono da un rapporto di un'indagine sulla peste in India pubblicato nel 1907. Per i riferimenti ai dati epidemiologici in questo capitolo, vedasi [4]. Per informazioni storiche su Kermack e McKendrick, vedasi [3, capitolo 18].

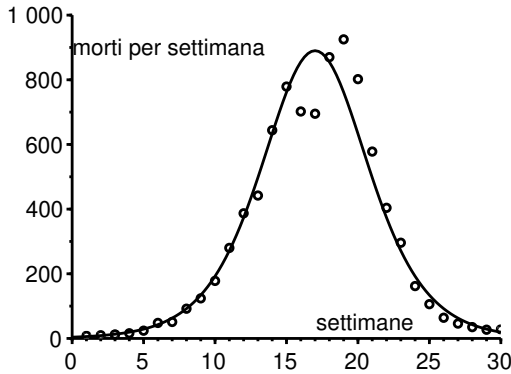


Figura 12.1: Numero settimanale di morti per peste a Bombay tra il 17 dicembre 1905 e il 21 luglio 1906. L'equazione della curva è $890/\cosh^2(0,2t - 3,4)$.

Tuttavia, Kermack e McKendrick non hanno ottenuto la curva a campana della figura 12.1 direttamente dal loro modello originale, un sistema di tre equazioni differenziali, perché queste non avevano una soluzione esplicita. Invece, hanno usato una certa approssimazione (§ 1.4) per la quale hanno ottenuto una soluzione esplicita: il numero di morti per unità di tempo dR/dt era della forma

$$\frac{dR}{dt} \approx \frac{\alpha}{\cosh^2(\beta t - \gamma)}, \tag{12.1}$$

dove i tre parametri α , β e γ dipendono in modo complicato dai parametri del modello. La stima dei parametri a partire dai dati era: $\alpha = 890$ per settimana, $\beta = 0,2$ per settimana e $\gamma = 3,4$. Kermack e McKendrick hanno anche menzionato diverse ipotesi semplificative nel loro modello; per esempio, il loro modello non tiene conto esplicitamente dei ratti e delle pulci che trasmettono la peste. Essi notano:

«Nessuna di queste ipotesi è strettamente soddisfatta e, pertanto, l'equazione numerica può essere solo un'approssimazione molto approssimativa. Non ci si deve aspettare che si fittino i dati perfettamente, e non si devono fare deduzioni sui valori reali delle varie costanti.»

Nonostante questo avvertimento, può essere interessante studiare questo aspetto più da vicino. In particolare, ci si può chiedere:

- quali sono i valori dei parametri del modello originale che corrispondono al fit della figura 12.1?
- qual è la riproduttività associata \mathcal{R}_0 ?

Nel § 12.2, si ricorda il contesto storico e le formule ottenute da Kermack e McKendrick. Nel § 12.3, presentiamo i calcoli che ci permettono di trovare i valori dei parametri a partire dai dati, li applichiamo al caso della peste a Bombay e spieghiamo che i valori ottenuti sono piuttosto irrealistici. L'assunzione di valori costanti dei parametri deve quindi essere messa in discussione. Il § 12.4 discute il ruolo della stagionalità, che è sicuramente responsabile del declino dell'epidemia nel 1906, e propone un modello periodico per questa epidemia di peste. Il modello include pulci, ratti ed esseri umani. Il § 12.5 presenta innanzitutto una definizione della riproduttività associata a ciascun tipo di ospite per i modelli periodici. Questo viene applicato al modello del paragrafo precedente. Il § 12.6 confronta le riproduttività del modello periodico con la riproduttività di un modello semplificato.

12.2 La peste bubbonica a Bombay e le formule ottenute da Kermack e McKendrick

La peste bubbonica apparve a Bombay (oggi Mumbai) nell'agosto 1896. Divenne endemica e si ripresentò negli anni successivi con un forte carattere stagionale, come discusso nel § 12.4. La peste si diffuse anche in India, causando oltre dieci milioni di morti tra il 1898 e il 1918 [65, p. 26]. Nel gennaio 1905, il Segretario di Stato per l'India, la *Royal Society* e il *Lister Institute* crearono un comitato consultivo. Il suo comitato di lavoro aveva sede a Bombay. La commissione condusse numerosi esperimenti di laboratorio e indagini sul campo per studiare tutti gli aspetti della malattia. Di conseguenza, non meno di ottantaquattro relazioni sulla peste in India, con centinaia di tabelle, diagrammi e mappe, furono pubblicate tra il settembre 1906 e l'aprile 1917 come numeri speciali del *Journal of Hygiene*. La maggior parte delle informazioni in questo capitolo provengono da questi rapporti (la rivista è stata digitalizzata).

L'epidemia di peste stagionale del 1906, che durò da gennaio a luglio 1906, fu la prima epidemia che la Commissione studiò e anche quella che ricevette più attenzione. Ma in realtà era di «moderata gravità». La commissione ha confermato il ruolo dei ratti e delle loro pulci nella diffusione della peste, un ruolo che era stato dimostrato sperimentalmente da Paul-Louis Simond nel 1898. Vale la pena notare che M. Kesava Pai, con cui McKendrick

avrebbe scritto un articolo nel 1911, e il direttore dell'Istituto Pasteur dell'India a Kasauli, dove McKendrick avrebbe lavorato tra il 1905 e il 1920, erano membri della commissione.

Kermack e McKendrick hanno studiato un modello matematico con tre compartimenti:

- persone suscettibili $S(t)$;
- persone infettate dalla peste $I(t)$;
- persone morte o immuni $R(t)$.

Le notazioni originali erano $x(t)$, $y(t)$ e $z(t)$; le notazioni S-I-R non sono diventate standard fino a molto più tardi. La popolazione totale è $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Le equazioni erano

$$\frac{dS}{dt} = -kSI, \quad \frac{dI}{dt} = kSI - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI, \quad (12.2)$$

dove $k = a/N$, a è il tasso di contatto effettivo e $b > 0$ un tasso di mortalità o di cura. Se le condizioni iniziali sono $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, $R(0) = 0$ e se $a/b \approx 1$ con $a > b$, allora il numero di morti per unità di tempo è dato dalla formula approssimata (12.1) con

$$\alpha = \frac{b^3 \delta^2}{2S_0 k^2}, \quad \beta = \frac{\delta b}{2}, \quad \tanh(\gamma) = \frac{\frac{kS_0}{b} - 1}{\delta}, \quad \delta = \sqrt{\left(\frac{kS_0}{b} - 1\right)^2 + 2S_0 I_0 \frac{k^2}{b^2}}$$

(§ 1.4). Data la formula (12.1), il numero α è il massimo della funzione dR/dt (circa 900 per settimana nella figura 12.1) e $t^* = \gamma/\beta$ è il momento in cui il massimo viene raggiunto (19 settimane dopo l'inizio in questa figura). Quindi c'è davvero un solo parametro sconosciuto nel processo di regolazione, diciamo β . Kermack e McKendrick hanno probabilmente provato diversi valori. Dopo una stima iniziale di β , probabilmente si sono resi conto che il loro fittare la curva poteva essere migliorato cambiando leggermente α (quindi $\alpha = 890$ per settimana) e $t^* = \gamma/\beta$ (quindi $t^* = 17$ settimane). Alla fine hanno optato per $\beta = 0,2$ a settimana e quindi per $\gamma = 3,4$. Tuttavia, il modello ha quattro parametri: S_0 , I_0 , k e b . Come si possono ricavare quattro parametri sconosciuti da sole tre equazioni?

12.3 Valori dei parametri

Assumiamo $\phi = kS_0/b$. Allora

$$\alpha = \frac{b \delta^2 S_0}{2 \phi^2}, \quad \beta = \frac{\delta b}{2}, \quad \tanh(\gamma) = \frac{\phi - 1}{\delta}, \quad \delta = \sqrt{(\phi - 1)^2 + 2 \phi I_0 / S_0}.$$

Quindi $\delta = (\phi - 1)/\tanh(\gamma)$ e dall'ultima equazione otteniamo

$$S_0 = \frac{2\phi I_0}{\delta^2 - (\phi - 1)^2} = \frac{2\phi I_0}{(\phi - 1)^2 \left(\frac{1}{\tanh^2(\gamma)} - 1 \right)} = \frac{2\phi I_0 \sinh^2(\gamma)}{(\phi - 1)^2}. \quad (12.3)$$

Ma le equazioni per α e β indicano anche che $b = 2\beta/\delta$ e

$$S_0 = \frac{2\phi^2\alpha}{b\delta^2} = \frac{\phi^2\alpha}{\beta\delta} = \frac{\phi^2\alpha \tanh(\gamma)}{\beta(\phi - 1)} = \frac{\phi^2\alpha \sinh(\gamma)}{\beta(\phi - 1) \cosh(\gamma)}. \quad (12.4)$$

Eliminiamo S_0 tra le equazioni (12.3) e (12.4). Arriviamo a

$$\phi(\phi - 1) = \frac{2\beta I_0 \sinh(\gamma) \cosh(\gamma)}{\alpha} = \frac{\beta I_0 \sinh(2\gamma)}{\alpha}. \quad (12.5)$$

L'unica radice positiva di questa equazione quadratica in ϕ è

$$\phi = \frac{1 + \sqrt{1 + 4\beta I_0 \sinh(2\gamma)/\alpha}}{2}. \quad (12.6)$$

Abbiamo quattro incognite ma tre equazioni. Diverse scelte per i parametri (S_0, I_0, k, b) corrispondono alla stessa tripletta (α, β, γ) . Come si può fare? Si potrebbe decidere di fissare uno dei parametri: il periodo infettivo medio $1/b$ della peste, la dimensione iniziale S_0 della popolazione suscettibile a Bombay nel 1905, o il numero iniziale di persone infette I_0 . Non sembra possibile impostare a priori il parametro k .

All'inizio, si potrebbe pensare che fissare il periodo infettivo sia relativamente semplice. La durata media della malattia nei casi mortali è di circa 5,5 giorni. Tuttavia, c'è anche un periodo di incubazione di circa 3 giorni in media. Infine non bisogna dimenticare che il modello (12.2) è una semplificazione del processo di infezione. I ratti infettati infettano le loro pulci, che infettano altri ratti e occasionalmente anche gli umani. L'epidemia di peste nell'uomo è completamente determinata dall'epidemia nei ratti, con solo qualche giorno di ritardo. Immaginate allora che il sistema (12.2) sia un modello per la peste nei ratti. In esperimenti di laboratorio, i ratti di Bombay a cui è stata effettivamente trasmessa la peste sono morti in media 9 giorni dopo la loro prima esposizione alle pulci infette. Ma di nuovo, bisogna ricordare che questo tempo può avere poco a che fare con il «periodo infettivo apparente» poiché le pulci lasciano i ratti solo quando sono già morti. Gli esperimenti hanno dimostrato che le pulci possono rimanere infettive per una quindicina di giorni durante la stagione della peste, ma solo per una settimana fuori da questa stagione. C'è quindi una considerevole variazione stagionale,

che viene discussa ulteriormente nel § 12.4. Pertanto, è difficile scegliere un valore per $1/b$ nel contesto di un modello autonomo semplice come il sistema (12.2).

Consideriamo ora la dimensione iniziale S_0 della popolazione suscettibile a Bombay nel dicembre 1905. A quel tempo, la popolazione di Bombay era quasi interamente concentrata sull'isola di Bombay e le sue 22 miglia quadrate. Il censimento del febbraio 1906 dava una popolazione di circa un milione di persone. Definiamo $S_0 = 10^6$. L'equazione (12.4) mostra che ϕ è una soluzione dell'equazione di secondo grado $(\alpha \tanh \gamma)\phi^2 - (\beta S_0)\phi + \beta S_0 = 0$. Numericamente, otteniamo $\phi \approx 202$ o $\phi \approx 1,005$. Ma la relazione (12.5) mostra che $I_0 = \alpha\phi(\phi - 1)/(\beta \sinh(2\gamma))$. Questo dà o $I_0 \approx 446\,000$ o $I_0 \approx 0,06$; entrambe le soluzioni sono assurde, la prima perché l'epidemia del 1906 ha ucciso circa 10 000 persone, la seconda perché I_0 è un numero di persone. Quindi non è possibile prendere tutta la popolazione come popolazione a rischio.

Resta da vedere se l'assunzione sul valore di I_0 dà valori realistici per i parametri. Per esempio, poniamo $I_0 = 1$ all'inizio della curva epidemica. Infatti, Kermack e McKendrick (vedasi figura 12.1) non specificano quale evento corrisponde al tempo $t = 0$. Una volta scelto il numero I_0 , l'equazione (12.6) dà ϕ . Possiamo calcolare $\delta = (\phi - 1)/\tanh(\gamma)$ e $b = 2\beta/\delta$. Infine S_0 è data dalla formula (12.3) e $k = \phi b/S_0$. Insieme a $I_0 = 1$ otteniamo $b \approx 4,32$ per settimana, $S_0 \approx 57\,368$ e $k \approx 8,23 \times 10^{-5}$ per settimana. Si noti che il periodo infettivo medio sarebbe di $1/b \approx 0,23$ settimane o 1,6 giorni. La popolazione a rischio sarebbe $N = S_0 + I_0 \approx 57\,369$. La riproduttività sarebbe $\mathcal{R}_0 = kN/b \approx 1,09$ e numericamente quasi uguale a ϕ . Questo \mathcal{R}_0 sembra piuttosto piccolo rispetto ai valori tipici di altre malattie infettive, soprattutto perché l'epidemia di peste non era dovuta a un lento aumento della densità della popolazione fino alla soglia $\mathcal{R}_0 = 1$ ma quasi certamente all'arrivo di ratti infetti via nave; la terza pandemia di peste è iniziata nel 1894 a Hong Kong. Tuttavia, poiché il «periodo infettivo apparente» $1/b$ (che è difficile da interpretare, come notato sopra) è anche molto breve, il tempo di raddoppio $\log(2)/(kS_0 - b)$ all'inizio dell'epidemia assume un valore ragionevole, circa 13 giorni. Un problema maggiore sorge quando si considera la popolazione a rischio $N \approx 57\,000$. Dai rapporti sulla distribuzione geografica dei casi di peste negli esseri umani, sembrerebbe che tutte le zone densamente popolate dell'isola di Bombay furono colpite dall'epidemia. Non c'è alcuna ragione evidente per cui solo 57 000 persone dovrebbero essere a rischio quando la popolazione totale è di circa un milione.

Ci si potrebbe chiedere se una scelta leggermente diversa di I_0 (assunto come intero) potrebbe portare a valori di parametro più ragionevoli. Questo è

mostrato nella tabella 12.1, dove è inclusa la \mathcal{R}_0 invece della k . Le curve epidemiche corrispondenti (non mostrate) rimangono tutte vicine a quella della figura 12.1, ma l'approssimazione si deteriora all'aumentare di I_0 .

Tabella 12.1: Sensibilità dei parametri alla scelta di I_0 .

I_0	S_0	$1/b$ (giorni)	\mathcal{R}_0
1	57 368	1,6	1,09
2	35 439	3,0	1,17
3	28 202	4,3	1,24

La tabella 12.1 sembra suggerire che il processo di stima non è veramente robusto. Ma \mathcal{R}_0 è assunto appena sopra 1, dove il modello è molto sensibile a piccoli cambiamenti nei valori dei parametri. In ogni caso, i diversi valori di S_0 e $N = S_0 + I_0$ nella tabella 12.1 sono tutti troppo piccoli per essere realistici.

Finora è stato implicitamente assunto che tutte le infezioni portano alla morte. Ma gli studi riportano 11 010 morti su 12 245 infezioni, o il 90% di mortalità. Poiché $R(t)$ include sia i morti che i guariti, la curva per dR/dt (fig. 12.1) deve essere riscalata con un nuovo massimo α uguale a $890/0,9 \approx 989$, con i parametri β e γ che rimangono gli stessi. Con $I_0 = 1$, i nuovi parametri sono $S_0 \approx 69\,183$, $1/b \approx 1,5$ giorni e $\mathcal{R}_0 \approx 1,08$. C'è poca differenza con il caso in cui c'è una mortalità del 100%; la popolazione stimata a rischio rimane troppo piccola.

In sintesi, sembra che il fittare i dati della curva epidemica sotto l'ipotesi di parametri costanti porti a valori dei parametri non realistici. Non è sufficiente, come scrivono Kermack e McKendrick, che «la curva calcolata, che implica che i tassi non sono variati durante il periodo epidemico, è approssimativamente coerente con le cifre osservate».

12.4 Stagionalità

La soluzione al problema del paragrafo precedente è in realtà molto semplice. Il modello (12.2) deve essere abbandonato. La curva in figura 12.1 può essere ottenuta con valori di parametri più realistici includendo la stagionalità. L'obiettivo è ora quello di sviluppare un tale modello dell'epidemia di peste e di stimare la riprodotività corrispondente \mathcal{R}_0 . Questo includerà i due principali ospiti, ratti e pulci, per i quali la riprodotività \mathcal{T}_0 di un tipo è una misura migliore dello sforzo necessario per controllare l'epidemia rispetto a

\mathcal{R}_0 . Verrà quindi discusso anche il calcolo di \mathcal{R}_0 per i modelli stagionali, che può essere di più ampio interesse.

La peste apparve a Bombay nell'agosto 1896, ma la prima vera epidemia iniziò nella primavera del 1897. Essa divenne endemica. Decessi per peste si verificarono quasi ogni mese almeno fino al 1911, con picchi in marzo o aprile di ogni anno (fig. 12.2). Un'alta mortalità fu costantemente osservata tra dicembre e giugno, una bassa mortalità tra luglio e novembre. La peste rimase frequente a Bombay fino al 1923 [65, p. 28]. Questa stagionalità regolare è molto diversa dalle epidemie di peste dal XIV al XVIII secolo in Europa, che si verificavano irregolarmente.

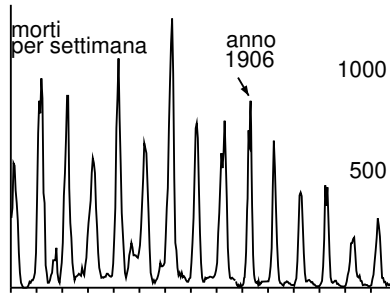


Figura 12.2: Numero settimanale di morti di peste a Bombay tra gennaio 1897 e dicembre 1911.

Dei lavori scientifici contemporanei all'epidemia in India studiarono l'origine di questa stagionalità. Un confronto con le statistiche meteorologiche ha mostrato che l'epidemia non può essere sostenuta quando la temperatura media è superiore a 80°F , cioè $26,7^\circ\text{C}$. Una conclusione simile è stata raggiunta per altre parti dell'India, con l'umidità che gioca un ruolo secondario. I bacilli della peste sono sensibili alla temperatura. Esperimenti di laboratorio hanno dimostrato che la proporzione di pulci nei cui stomaci si moltiplicano abbondantemente i bacilli della peste può essere diverse volte più alta con tempo fresco che con tempo caldo. Corrispondentemente, le pulci possono rimanere infettive molto più a lungo nel tempo più fresco che in quello più caldo. L'uso di una stanza fredda o di una stanza riscaldata ha mostrato risultati simili.

Un altro fattore era la presenza stagionale di pulci di ratto. Sono state catturate più pulci usando cavie come esca tra gennaio e marzo che durante

gli altri mesi dell'anno. Il numero medio di pulci trovate è stato più alto nei ratti catturati tra febbraio e maggio. Tuttavia, le variazioni nell'abbondanza delle pulci potrebbero essere dovute alle pulci che lasciano i ratti morti di peste per trovare un nuovo ospite.

La stagionalità della fertilità dei ratti, stimata dalla frazione di ratti giovani e gravidi tra i ratti catturati, sembrava meno importante. Tuttavia, le popolazioni di ratti hanno certamente oscillato a causa della mortalità della peste.

Con tutte queste prove, è chiaro che il declino dell'epidemia del 1906 in giugno non dovrebbe essere attribuito a un calo del numero di esseri umani suscettibili sotto una certa soglia, come suggerito dal modello di Kermack e McKendrick, ma semplicemente a un fattore stagionale che colpisce i bacilli e le pulci. Come modello alternativo, si potrebbe provare a mantenere le stesse equazioni (12.2) ma con coefficienti periodici k o b . Ma in questa fase, un modello leggermente più complesso e realistico sembra appropriato. Siano:

- $S(t)$ il numero di ratti suscettibili,
- $I(t)$ di ratti infetti,
- $R(t)$ il numero di ratti immuni,
- $P(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ il numero totale di ratti vivi.

Più specificamente, sarà considerato solo il ratto nero, anche se i rapporti indicano chiaramente che l'epizoozia di peste tra questi ratti è sempre stata preceduta, a poche settimane di distanza, da un'epizoozia simile tra i ratti bruni. Siano:

- $V(t)$ il numero di vettori, cioè pulci infette che vivono libere e non ancora attaccate a un ratto o a un uomo,
- $H(t)$ il numero di esseri umani infetti,
- $D(t)$ l'incidenza delle morti per peste negli esseri umani.

Gli esseri umani suscettibili e le pulci suscettibili non sono presi in considerazione perché probabilmente erano molto in eccesso: ricordiamo che c'erano circa 10 000 morti di peste umana all'anno in una popolazione di un milione. Poiché la peste bubbonica è principalmente un'epizoozia tra i ratti, essendo l'uomo solo un ospite occasionale delle pulci di ratto, il numero di ratti suscettibili e immuni è preso in considerazione. Il processo di infezione è

riassunto come segue:

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(P) - mS - c(1 - \omega) \pi(\theta(t)) \frac{S}{P} V + \varepsilon \mu I, \quad (12.7)$$

$$\frac{dI}{dt} = c(1 - \omega) \pi(\theta(t)) \frac{S}{P} V - \mu I, \quad (12.8)$$

$$\frac{dR}{dt} = \eta \mu I - mR, \quad (12.9)$$

$$\frac{dV}{dt} = \chi v(1 - \varepsilon - \eta) \mu I - cV, \quad (12.10)$$

$$\frac{dH}{dt} = c \omega \pi(\theta(t)) V - bH, \quad D(t) = \sigma bH(t). \quad (12.11)$$

La tabella 12.2 dà il significato dei parametri e i loro valori numerici. Aggiungiamo alcuni commenti sul modello e sui parametri:

- Si noti la somiglianza tra questo modello e i modelli intra-ospite per l'infezione da HIV: i ratti infetti rilasciano pulci quando muoiono proprio come le cellule CD4 infette rilasciano i virioni dell'HIV.
- Il modello è adatto per la peste bubbonica, di gran lunga la più comune in India [65, p. 28], ma naturalmente non per la peste pneumonica, che è stata, per esempio, la forma principale dell'epidemia di peste a Harbin, in Cina, nel 1910. La peste pneumonica può essere trasmessa direttamente tra gli esseri umani.
- Esperimenti di laboratorio hanno dimostrato che la trasmissione diretta della peste bubbonica non può avvenire in assenza di pulci.
- I dati nel classico articolo di Leslie [3, capitolo 25] sono per il ratto marrone (si noti che $\log(2)/m \approx 23$ mesi è l'emivita). Tuttavia, l'allevamento sperimentale di ratti neri, la cui popolazione cresce come $e^{(r-m)t}$, ha dato risultati simili. Il parametro K nell'espressione di $\Lambda(P)$, che è legato alla dimensione della popolazione di ratti, è un parametro libero che è stato utilizzato per fittare la curva della peste negli esseri umani.
- Il tempo medio impiegato da una pulce libera per trovare un ospite è stato preso come $1/c \approx 1$ giorno, a causa della seguente osservazione: «in un edificio di Bombay, in cui c'era stata una grande mortalità tra i ratti, che si è scoperto essere dovuta alla peste, avevamo preso pulci di ratto in gran numero dalle gambe di uomini che entravano in alcune delle stanze di quell'edificio, anche per un breve periodo». Prendere il

giorno $1/c \approx 0,5$ non fa quasi nessuna differenza (vedasi sotto § 12.6).

Tabella 12.2: Valori dei parametri.

$\Lambda(P)$	fertilità dei ratti $\Lambda(P) = rP/(1 + P/K)$	$r = 0,4/\text{mese}$ $K = 50\ 000$	aggiustamento
$1/m$	speranza di vita dei ratti	$m = 0,03/\text{mese}$	
$1/c$	tempo necessario alle pulci libere di trovare un ospite	$c = 30/\text{mese}$	
ω	proporzione di pulci libere che trovano un ospite umano	$\omega = 2\%$	aggiustamento
$\pi(\theta)$	probabilità di trasmissione dalla pulce al ratto o all'uomo (θ in °F)	$\pi(\theta) = \pi_0 \times (0,75 - 0,25 \tanh(\theta - 80))$, $\pi_0 = 90\%$	aggiustamento
$\theta(t)$	temperatura (°F)	figura 12.3	
$1/\mu$	durata della peste nei ratti	$\mu = 3/\text{mese}$	
ε	proporzione di ratti che recuperano senza immunità	$\varepsilon = 10\%$	
η	proporzione di ratti immunizzati	$\eta = 10\%$	
χ	numero di pulci per ratto	$\chi = 4$	
ν	trasmissione da ratto a pulce	$\nu = \pi_0$	ipotesi
$1/b$	durata della peste umana	$b = 4/\text{mese}$	
σ	mortalità	$\sigma = 90\%$	

- La proporzione ω di pulci libere che trovano un ospite umano dipende dalle condizioni sanitarie di Mumbai. È stato utilizzato come parametro da regolare, notando che il numero di morti per peste è quasi proporzionale a ω .

- La probabilità di trasmissione $\pi(\theta)$ modella la dipendenza dalla temperatura dello sviluppo dei bacilli nello stomaco delle pulci. Una funzione liscia con una soglia relativamente forte a 80°F è stata scelta in modo che le pulci abbiano circa la metà delle probabilità di trasmettere la peste con tempo caldo e con tempo freddo. La massima probabilità di trasmissione π_0 è un parametro libero che è stato utilizzato per fittare la curva della peste negli esseri umani. Uno studio menziona una probabilità di trasmissione durante una puntura inferiore al 15%; si noti, tuttavia, che $\pi(\theta)$ è la probabilità di trasmissione complessiva, che implica punture multiple della pulce sul suo ospite ratto.
- La figura 12.3 mostra la temperatura media registrata a Bombay dal gennaio 1897 al dicembre 1906 con un passo temporale di due settimane. Essa è prossima a una funzione periodica. Per il nostro modello, facciamo l'ipotesi semplificatrice che $\theta(t)$ sia una vera funzione periodica con un periodo $T = 1$ anno e con valori ottenuti facendo la media dei dieci anni di dati in figura 12.3. Non c'è una correlazione evidente tra la deviazione della temperatura mensile dalla sua media e le variazioni nella dimensione dei picchi epidemici stagionali nella figura 12.2.

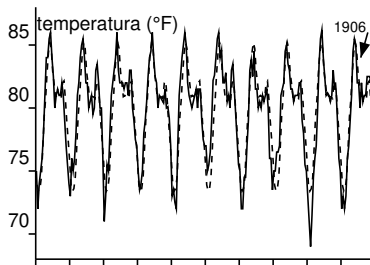


Figura 12.3: Temperatura media in $^\circ\text{F}$ a Bombay tra gennaio 1897 e dicembre 1906 e la funzione periodica che la approssima meglio (linea tratteggiata).

- Le proporzioni η e ε di ratti infetti che sopravvivono alla peste con o senza immunità non sono facili da stimare, poiché molti dei ratti usati negli esperimenti di laboratorio erano già immuni. Ma esperimenti simili con cavie non immunizzate in condizioni di temperatura favorevole hanno suggerito che il 10–20% potrebbe sopravvivere. Per

semplicità, si è assunto che $\varepsilon = \eta = 10\%$. In questo modo, un ratto infetto che sopravvive alla peste ha un 50% di possibilità di essere immune e un 50% di essere ancora suscettibile.

- Il numero di pulci trovate sui ratti neri varia stagionalmente. Solo la media di $\chi \approx 4$ pulci per ratto è stata mantenuta.
- Poiché il ratto è un animale a sangue caldo, si è assunto che la probabilità di trasmissione della peste dal ratto alla pulce non dipende dalla temperatura esterna ed è uguale alla massima probabilità di trasmissione dalla pulce al ratto, cioè $\nu = \pi_0$.

In sintesi, tre principali parametri liberi (K , ω , π_0) sono stati mantenuti per regolare il numero di morti per peste. Questi parametri sono stati regolati per tentativi ed errori per avere un numero massimo di morti per settimana inferiore a 1 000, per avere un picco epidemico in marzo o aprile, e per avere un'epidemia stagionale che dura circa 5 mesi. Infine, sono state scelte $K = 50\,000$, $\omega = 2\%$ e $\pi_0 = 90\%$. La popolazione di ratti neri in assenza di peste è quindi $S^* = K(r/m - 1) \approx 620\,000$, cioè meno di un ratto nero per abitante. Con la nostra scelta dei valori dei parametri e con un ratto infetto introdotto all'inizio di agosto 1896, il modello (12.7)-(12.11) converge a una soluzione periodica, che viene confrontata con i dati per gli anni 1904–1907 nella figura 12.4.

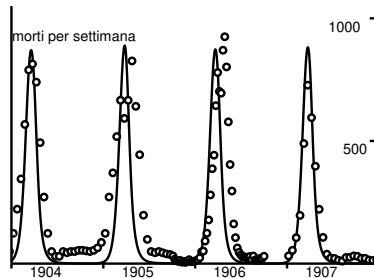


Figura 12.4: Numero settimanale di morti di peste tra gennaio 1904 e dicembre 1907 e la componente $D(t)$ della soluzione del modello periodico.

L'output del modello non può fittare l'intera serie temporale nella figura 12.2 per i seguenti motivi. Il primo picco epidemico prodotto dal modello dopo l'introduzione di un caso infetto è diverse volte più grande dei picchi

degli anni successivi, poiché tutti i ratti sono suscettibili all'inizio. Questo non è quello che si osserva nella figura 12.2. Possibili spiegazioni si possono trovare in un rapporto sulla peste a Bombay pubblicato nel 1897, cioè un anno dopo l'inizio dell'epidemia e diversi anni prima dell'istituzione del comitato consultivo e del gruppo di lavoro. Il rapporto descrive in dettaglio le difficoltà nell'arrivare a stime affidabili della mortalità per peste durante il primo anno dell'epidemia: in alcuni mesi, è stato stimato che le morti registrate come dovute alla peste (fig. 12.2) erano meno di un terzo della mortalità in eccesso calcolata sottraendo la mortalità media degli anni precedenti dalla mortalità totale osservata durante l'epidemia. Al contrario, un rapporto pubblicato dieci anni dopo, nel 1907, era molto fiducioso nelle statistiche sulla peste, poiché l'identificazione dei casi di peste era diventata routine. Così la dimensione dei primi picchi epidemici nella figura 12.2 è discutibile. Un altro fattore importante è la diminuzione della popolazione da 850 000 a 437 000 tra dicembre 1896 e febbraio 1897; la gente era fuggita da Bombay per sfuggire alla peste. Questa migrazione, allora considerata «probabilmente unica nella storia del mondo», ha certamente ridotto la dimensione del primo picco epidemico. La popolazione è tornata al suo livello normale pochi mesi dopo il primo picco. Infine, è possibile che i minori picchi epidemici dopo il 1907 (fig. 12.2) siano dovuti a interventi efficaci suggeriti dalla commissione dopo aver compreso attentamente l'epidemiologia della peste. Tutto ciò tende a giustificare il fatto che la figura 12.4 si concentri solo sul periodo 1904–1907.

La figura 12.5 mostra le oscillazioni periodiche della popolazione di ratti. Rispetto alla situazione senza la malattia, la peste ha diviso la popolazione totale dei ratti di circa cinque volte. La popolazione di ratti suscettibili è anche molto piccola durante la stagione della peste da febbraio ad aprile, ma inizia ad aumentare alla fine di aprile quando le temperature più alte riducono la trasmissione. Questo aumento continua fino al gennaio successivo. Il numero di ratti suscettibili e le condizioni di temperatura sono allora favorevoli per una nuova epidemia. Il numero minimo di ratti infetti durante una stagione è 26, che è troppo piccolo per essere visibile nella figura 12.5 ma probabilmente sufficiente per evitare l'estinzione se la stocasticità fosse presa in considerazione. La percentuale di ratti immuni R/P varia dal 25% in febbraio all'inizio dell'epidemia stagionale al 65% in maggio alla fine dell'epidemia. Questi cambiamenti nell'immunità sono stati visti anche in esperimenti di laboratorio. Infine, si può notare che l'epidemia in figura 12.4 e l'epizoozia in figura 12.5 si sovrappongono ampiamente, con la prima in ritardo rispetto alla seconda solo di qualche settimana. Questo è confermato dai dati sul numero di ratti neri infetti (vivi e morti) esaminati a Bombay nel 1905–1906.

Come nel classico modello periodico S-I-R con demografia (vedansi [24])

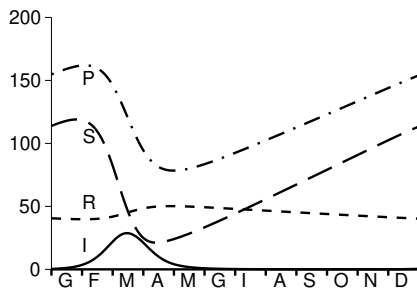


Figura 12.5: Popolazione di ratti: suscettibili (S), infetti (I), immuni (R) e totali (P).

e § 16.1), il modello (12.7)-(12.11) può anche avere soluzioni subarmoniche (il cui periodo è un multiplo dell'anno) e forse anche soluzioni caotiche per diversi valori dei parametri. Non è stato fatto alcun tentativo di disegnare un diagramma di biforcazione. Questa potenziale complessità può in parte spiegare perché i picchi epidemici stagionali nella Figura 12.2 non sono tutti della stessa dimensione. L'idea qui era semplicemente di mostrare che un modello stagionale poteva fittare i dati con valori di parametri realistici.

12.5 Riproduttività di un tipo con stagionalità

Passiamo ora alla seconda domanda posta nel § 12.1: qual è il tasso di riproduzione associato alla peste a Bombay? Useremo il modello periodico del paragrafo precedente, che include ratti e pulci. Per le malattie infettive con diversi ospiti, è meglio calcolare la riproduttività per ogni «tipo», cioè la riproduttività per ogni ospite. Ricordiamo prima alcune generalità sul tasso di riproduzione di un tipo in un ambiente costante prima di estendere la nozione ai modelli periodici.

Un ambiente costante.

Consideriamo un modello autonomo linearizzato con m compartimenti infetti $dI/dt = (A - D)I(t)$, dove

- $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$,
- A è una matrice di infezione i cui elementi sono tutti ≥ 0 ,

- D è una matrice di transizione e guarigione con $D_{i,j} \leq 0$ per tutte le $i \neq j$, $\sum_i D_{i,j} \geq 0$ per tutte le j e tale che tutti i suoi autovalori hanno una parte reale positiva.

Chiameremo questo modello (A, D) . La riproduttività è $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K})$, il raggio spettrale della matrice non negativa $\mathcal{K} = AD^{-1}$ (capitolo 3).

Ora supponiamo che il controllo sia eseguito su un sottoinsieme non vuoto $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, m\}$ di tutti gli stati infetti. Sia P la matrice di proiezione su questo sottoinsieme: $P_{i,j} = 0$ se $i \neq j$ o $i = j \notin \mathcal{E}$; $P_{i,i} = 1$ se $i \in \mathcal{E}$. Sia \mathcal{I} la matrice identità di ordine m . Lasciamo che

$$\widehat{A} = PA, \quad A^* = (\mathcal{I} - P)A, \quad \widehat{D} = D - A^*.$$

In altre parole, le righe della matrice \widehat{A} il cui numero è nell'insieme \mathcal{E} sono uguali a quelle della matrice A mentre le altre righe sono zero. Allora $A = \widehat{A} + A^*$. Poiché A^* è una matrice non negativa, tutti gli elementi fuori diagonale della matrice \widehat{D} non sono positivi. Inoltre,

$$\widehat{D} = D - (\mathcal{I} - P)A = [\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)AD^{-1}]D = [\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]D.$$

Affinché la riproduttività \mathcal{T}_0 associata a \mathcal{E} sia ben definita, assumeremo che $\rho((\mathcal{I} - P)\mathcal{K}) < 1$. Poiché $A - D = \widehat{A} - \widehat{D}$ è come avere un modello linearizzato

$$\frac{dI}{dt} = (\widehat{A} - \widehat{D})I(t)$$

con una matrice di trasmissione \widehat{A} e una matrice di transizione e di recupero \widehat{D} . Arriviamo alla definizione:

per il modello (A, D) , il tasso di riproduzione \mathcal{T}_0 associato a \mathcal{E} è quello del modello $(\widehat{A}, \widehat{D})$.

Così

$$\begin{aligned} \mathcal{T}_0 &= \rho(\widehat{A}\widehat{D}^{-1}) = \rho(PAD^{-1}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}) \\ &= \rho(P\mathcal{K}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}). \end{aligned} \quad (12.12)$$

Per i modelli a tempo discreto della forma $I(t+1) = (A+B)I(t)$ con matrici non negative A e B come $\rho(B) < 1$ (vedasi capitolo 6), abbiamo $\mathcal{R}_0 = \rho(\mathcal{K})$ con $\mathcal{K} = A(\mathcal{I} - B)^{-1}$. Un calcolo simile mostra di nuovo che

$$\mathcal{T}_0 = \rho(PA(\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)A - B)^{-1}) = \rho(P\mathcal{K}[\mathcal{I} - (\mathcal{I} - P)\mathcal{K}]^{-1}).$$

Un ambiente periodico

Consideriamo ora un sistema linearizzato T-periodico

$$\frac{dI}{dt} = (A(t) - D(t))I(t),$$

che chiamiamo modello $(A(t), D(t))$, dove $A(t)$ è una matrice continua di infezione non negativa e $D(t)$ è una matrice continua di transizione e guarigione con elementi non positivi fuori dalla diagonale principale. Si assume inoltre che il moltiplicatore Floquet dominante $\rho(X(T))$ del sistema $dX/dt = -D(t)X(t)$ con $X(0) = \mathcal{I}$ sia strettamente inferiore a 1.

Consideriamo come sopra un sottoinsieme $\mathcal{E} \subset \{1, \dots, m\}$ e la corrispondente matrice di proiezione P . Consideriamo $\widehat{A}(t) = PA(t)$, $A^*(t) = (\mathcal{I} - P)A(t)$ e $\widehat{D}(t) = D(t) - A^*(t)$. Allora $A(t) = \widehat{A}(t) + A^*(t)$ e $A(t) - D(t) = \widehat{A}(t) - \widehat{D}(t)$. Gli elementi al di fuori della diagonale principale della matrice $\widehat{D}(t)$ non sono positivi. Supponiamo che il moltiplicatore Floquet dominante $\rho(\widehat{X}(T))$ del sistema $d\widehat{X}/dt = -\widehat{D}(t)\widehat{X}(t)$ con $\widehat{X}(0) = \mathcal{I}$ sia strettamente minore di 1. Ecco la definizione:

il tasso di riproduzione \mathcal{T}_0 associato a \mathcal{E} nel modello $(A(t), D(t))$
è quello del modello $(\widehat{A}(t), \widehat{D}(t))$.

Per il caso speciale dei sistemi di equazioni differenziali, la teoria di Floquet può essere usata per calcolare \mathcal{R}_0 (proposizione 7.11): \mathcal{R}_0 è l'unico numero positivo tale che il sistema lineare periodico

$$\frac{dI}{dt} = \left[\frac{A(t)}{\mathcal{R}_0} - D(t) \right] I(t)$$

ha un moltiplicatore Floquet dominante pari a 1. Quindi la riproduttività \mathcal{T}_0 associata a \mathcal{E} è l'unico numero positivo tale che

$$\frac{dI}{dt} = \left[\frac{\widehat{A}(t)}{\mathcal{T}_0} - \widehat{D}(t) \right] I(t) \tag{12.13}$$

ha un moltiplicatore Floquet dominante uguale a 1. Questo numero \mathcal{T}_0 ha le stesse proprietà di soglia di \mathcal{R}_0 : abbiamo $\mathcal{T}_0 > 1$ se e solo se il sistema $dI/dt = (\widehat{A}(t) - \widehat{D}(t))I(t)$ ha un tasso di crescita positivo. Ma questo è uguale al tasso di crescita del sistema $dI/dt = (A(t) - D(t))I(t)$. Così lo stato senza malattia è instabile se e solo se $\mathcal{T}_0 > 1$.

Per modelli discreti T-periodici $I(t+1) = (A(t) + B(t))I(t)$ con matrici non negative $A(t)$ e $B(t)$ e $\rho(B(T-1) \cdots B(1)B(0)) < 1$ come in 6, la asso

di riproduzione i un tipo è ancora dato dal quello del modello equivalente $I(t+1) = (\widehat{A}(t) + \widehat{B}(t))I(t)$, dove $\widehat{A}(t) = PA(t)$ e $\widehat{B}(t) = (\mathcal{I} - P)A(t) + B(t)$, a condizione che $\rho(\widehat{B}(T-1) \cdots \widehat{B}(1)\widehat{B}(0)) < 1$.

Infine, per i modelli di equazioni differenziali parziali periodiche strutturate dal tempo x trascorso dall'infezione, che sono della forma

$$\frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial x} = -D(t,x)I(t,x), \tag{12.14}$$

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} A(t,x)I(t,x) dx, \tag{12.15}$$

il tasso di riproduzione di un tipo può essere definita come il numero reale positivo \mathcal{R}_0 tale che il sistema (12.14) con la condizione di bordo

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} \left(\frac{PA(t,x)}{\mathcal{R}_0} + (\mathcal{I} - P)A(t,x) \right) I(t,x) dx$$

ha un tasso di crescita nullo o, equivalentemente, una tasso di riproduzione pari a 1, a condizione che il sistema (12.14) con condizione di bordo

$$I(t,0) = \int_0^{+\infty} (\mathcal{I} - P)A(t,x)I(t,x) dx,$$

ha un tasso di crescita negativo (o riproduttività < 1). Quando $A(t,x)$ e $D(t,x)$ non dipendono da x , è facile vedere che questa definizione coincide con quella dell'equazione (12.13).

Un'applicazione

Come esempio, consideriamo il modello nel § 12.4. Il numero di ratti nello stato senza malattia è $S^* = K(r/m - 1)$. Il sistema linearizzato per i ratti infetti e le pulci dà un vettore di stati infetti che è il vettore $(I(t), V(t))$. Il tasso di riproduzione \mathcal{R}_0 , quello associato ai ratti \mathcal{R}_R e quello associato alle pulci \mathcal{R}_V sono tali che i sistemi lineari periodici di equazioni differenziali definiti dalle matrici

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_0 \\ \chi v(1-\varepsilon-\eta)\mu/\mathcal{R}_0 & -c \end{pmatrix}, \tag{12.16}$$

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t))/\mathcal{R}_R \\ \chi v(1-\varepsilon-\eta)\mu & -c \end{pmatrix}, \tag{12.17}$$

$$\begin{pmatrix} -\mu & c(1-\omega)\pi(\theta(t)) \\ \chi v(1-\varepsilon-\eta)\mu/\mathcal{R}_V & -c \end{pmatrix}, \tag{12.18}$$

Con i valori dei parametri del paragrafo precedente, otteniamo $\mathcal{R}_0 \approx 1,3$ e $\mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V \approx 1,8$ (più precisamente $\mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V \approx 1,78$). Nel caso speciale di sistemi periodici come (12.16)-(12.18), abbiamo $(\mathcal{R}_0)^2 = \mathcal{R}_R = \mathcal{R}_V$, come nel caso autonomo.

12.6 Dinamica lento-veloce e il modello S-I-R

Nel § 12.4, si è notato che la curva del numero di morti per peste non è sensibile al cambiamento del parametro c . La spiegazione è semplice: il tempo medio per una pulce libera di trovare un nuovo ospite, $1/c = 1$ giorno o $1/30$ di mese, è la scala temporale più breve nel modello (12.7)-(12.11). Pertanto, ci si può aspettare che l'equazione (12.10) sia in uno stato quasi-stazionario: $cV \approx \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I$. Sostituiamo cV nelle equazioni (12.7), (12.8) e (12.11). Otteniamo il seguente sistema ridotto, che non coinvolge c :

$$\frac{dS}{dt} = \Lambda(P) - mS - (1 - \omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I + \varepsilon \mu I, \quad (12.19)$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \omega)\pi(\theta) \frac{S}{P} \chi v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I - \mu I, \quad (12.20)$$

$$\frac{dR}{dt} = \eta \mu I - mR, \quad (12.21)$$

$$\frac{dH}{dt} = \omega \pi(\theta) f v(1 - \varepsilon - \eta)\mu I - bH, \quad D(t) = \sigma bH(t). \quad (12.22)$$

Possiamo verificare che la soluzione periodica di questo sistema è effettivamente molto vicina a quella del sistema (12.7)-(12.11) se $c = 30$ al mese e ancora più vicina se $c = 60$ al mese. Consideriamo ora l'equazione (12.20). Poiché c è un solo tipo di ospite obbligato nel sistema ridotto, il tasso di riproduzione \mathcal{R}_0 e quello di un tipo \mathcal{T}_0 coincidono e sono uguali alla media temporale

$$(1 - \omega) \left[\frac{1}{T} \int_0^T \pi(\theta(t)) dt \right] \chi v(1 - \varepsilon - \eta)$$

(proposizione 7.14). Numericamente otteniamo $\mathcal{T}_0 \approx 1,79$, un valore che è biologicamente indistinguibile dal valore 1,78 ottenuto nel § 12.5 con la teoria di Floquet.

Il sistema (12.19)-(12.21) è una sorta di versione periodica del modello S-I-R (12.2) ma con demografia e un possibile ritorno dopo la guarigione alla classe suscettibile. Il numero di morti dato dalla relazione (12.22) segue le variazioni di $I(t)$ con un ritardo $1/b$ di una settimana.

12.7 Conclusioni

Il modello proposto da Kermack e McKendrick non è davvero buono da un punto di vista biologico. Anche se l'epidemia del 1906 è durata solo pochi mesi, l'influenza della stagionalità non può essere trascurata. È stato quindi proposto un nuovo modello periodico. Poiché il modello include due diversi ospiti, è stata calcolata la riproduttività di un tipo piuttosto che \mathcal{R}_0 . Questo ha esteso la nozione di riproduttività di un tipo a modelli con stagionalità. La riproduttività di un tipo per il modello a due ospiti è stata anche confrontata con la riproduttività di un modello ridotto con un solo ospite.

I problemi con il modello di Kermack e McKendrick per l'epidemia di peste di Mumbai non sarebbero significativi se questo modello non fosse usato nei libri di testo come uno dei migliori esempi di come un modello matematico può spiegare il processo epidemico e può ben riprodurre ai dati. Il primo problema era la dimensione N della popolazione a rischio. Molti modelli prestano molta attenzione alla stima della riproduttività, che nei modelli semplici è strettamente legata alla frazione finale della popolazione che finisce per essere infettata. Ma a quale popolazione si applicano questi calcoli? È la popolazione del quartiere in cui inizia l'epidemia, la popolazione della città, della regione o dell'intero paese? Sembra che ci sia molta più incertezza su N che su \mathcal{R}_0 . Entrambi sono necessari per prevedere la dimensione finale dell'epidemia; N è ancora più critico di \mathcal{R}_0 per ottenere l'ordine di grandezza dell'epidemia. Il secondo problema era che il modello di Kermack e McKendrick non teneva conto della stagionalità, anche se questa è una delle caratteristiche più evidenti della figura 12.2. Questa osservazione può anche essere rilevante per alcuni studi contemporanei di modellazione della pandemia.

Capitolo 13

Dimensione finale delle epidemie con stagionalità

Studiamo un sistema S-I-R con coefficienti periodici descrivente un'epidemia in un ambiente con stagionalità. A differenza di un ambiente privo di stagionalità (costante), la dimensione finale dell'epidemia può non essere una funzione crescente del tasso di contatto. Inoltre, grandi epidemie possono manifestarsi anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. Come in un ambiente costante, in uno con stagionalità, la dimensione epidemica finale tende a 0 se $\mathcal{R}_0 < 1$ quando la frazione iniziale di persone infette è prossima a 0. Se $\mathcal{R}_0 > 1$, la dimensione epidemica finale è maggiore della frazione $1 - 1/\mathcal{R}_0$ della popolazione iniziale non immunizzata

13.1 Modello periodico S-I-R

Consideriamo il modello S-I-R per le frazioni di popolazione:

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)SI - b(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = b(t)I. \quad (13.1)$$

Il tasso di contatto effettivo $a(t)$ e di cura $b(t)$ sono funzioni continue, positive e T -periodiche. La funzione $S(t)$ è la frazione della popolazione che è suscettibile, cioè non ancora infetta, $I(t)$ la frazione che è infetta, $R(t)$ la frazione guarita dall'infezione ed è immune, così che $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Consideriamo la condizione iniziale

$$S(t_0) = 1 - i - r, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r, \quad (13.2)$$

con $i > 0$, $r \geq 0$ e $i + r < 1$. I casi banali $i = 0$ e $i + r = 1$ sono esclusi. Il caso speciale in cui $r = 0$, corrisponde ad una malattia emergente per la quale la popolazione non ha immunità. Sia R_∞ il limite di $R(t)$ quando $t \rightarrow +\infty$.

Allora $R_\infty - r$ è la dimensione finale dell'epidemia. Il sistema (13.1) con una funzione periodica $a(t)$ e un parametro costante b può essere utilizzato per le malattie virali trasmesse per via aerea che si diffondono su una scala temporale rapida rispetto ai processi demografici e al periodo di immunità, come l'influenza e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave).

Quando le funzioni $a(t)$ e $b(t)$ sono costanti, il sistema (13.1) coincide con il modello S-I-R di Kermack e McKendrick (capitolo 1). In questo caso il limite R_∞ , si ottiene risolvendo l'equazione non lineare:

$$1 - R_\infty = (1 - i - r) \exp \left[-\mathcal{R}_0 \left(\frac{R_\infty - r}{1 - r} \right) \right], \quad (13.3)$$

dove $\mathcal{R}_0 = a/b$ è la riproducibilità. Questa equazione si ricava, in modo analogo, dal teorema 1.3. Ne segue che R_∞ è una funzione crescente di \mathcal{R}_0 e i , indipendente da t_0 . Se $\mathcal{R}_0 < 1$ allora $R_\infty \rightarrow r$ quando $i \rightarrow 0$. Se $\mathcal{R}_0 > 1$ allora

$$R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0),$$

come nella nota 1.4 del capitolo 1. Nel caso di una malattia emergente in cui $r = 0$, il limite R_∞ può essere identificato con il risultato di un test di sieroprevalenza dopo la fine dell'epidemia. L'equazione (13.3) fornisce quindi una stima della riproducibilità \mathcal{R}_0 , che a sua volta fornisce una stima della copertura vaccinale necessaria a prevenire un'epidemia in altre regioni con caratteristiche simili.

Nei capitoli precedenti si è intravisto il problema di definire la riproducibilità per i sistemi periodici. In sintesi, per il sistema (13.1)

$$\mathcal{R}_0 = \bar{a}(1 - r)/\bar{b}, \quad \bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt,$$

dove notiamo che $\bar{a} > 0$ e $\bar{b} > 0$. Infatti, linearizzando il sistema (13.1) vicino all'equilibrio del sistema libero da infezioni, ($S = 1 - r, I = 0, R = r$), vediamo che

$$\frac{dI}{dt} \approx a(t)(1 - r)I - b(t)I.$$

$\mathcal{R}_0 = 1$ è chiaramente la soglia per questa semplice equazione lineare periodica. Ma possiamo anche mostrare che \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale dell'operatore integrale \mathcal{K} nello spazio delle funzioni continue T-periodiche, dove

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t, x)v(t - x) dx,$$

e

$$K(t, x) = a(t)(1 - r) \exp \left(- \int_{t-x}^t b(s) ds \right)$$

è il tasso di produzione di casi secondari al tempo t da una persona infettata al tempo $t - x$ (capitolo 7). Questa rappresentazione è vicina alla definizione usuale di riproduttività \mathcal{R}_0 in un ambiente costante come il numero medio di casi secondari prodotti da un caso iniziale. Ma la stagionalità introduce un livello di complessità simile a quello dei modelli epidemici stratificati per età, per i quali \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale di un operatore integrale. La riproduttività \mathcal{R}_0 è anche l'unico numero reale positivo tale che il sistema lineare periodico

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - r)I/\mathcal{R}_0 - b(t)I$$

ammette un moltiplicatore di Floquet dominante uguale a 1. Si noti che chiamiamo \mathcal{R}_0 la riproduttività, mentre alcuni autori la chiamerebbero riproduttività effettiva definendo \mathcal{R}_0 come rapporto \bar{a}/\bar{b} . In ogni caso, \mathcal{R}_0 non dipende dal numero iniziale di persone infette $i = I(t_0)$.

Nella § 13.2, indaghiamo prima quali proprietà del modello di Kermack e McKendrick rimangono valide nel caso periodico (13.1). Si osserva che la dimensione finale dell'epidemia R_∞ può non essere una funzione crescente del tasso di contatto che è una funzione T-periodica di t_0 e che può non essere una funzione crescente di i . La prima di queste osservazioni è in qualche modo controintuitiva. Ciò implica che può essere impossibile stimare \mathcal{R}_0 dai dati di sieroprevalenza. Le simulazioni mostrano anche che grandi epidemie possono verificarsi anche quando $\mathcal{R}_0 < 1$. Questo accade se la malattia viene introdotta in un periodo favorevole, se la frazione iniziale di persone infette non è troppo piccola, se la stagionalità è sufficientemente marcata e se il periodo medio di infezione $1/b$ è breve rispetto alla durata T di una stagione. Forse un caso del genere si è verificato in Italia nel 2007 con l'epidemia di chikungunya. Dall'osservazione di un picco epidemico non si può concludere semplicemente che $\mathcal{R}_0 > 1$ e si deve fare attenzione a come si definisce \mathcal{R}_0 quando la stagionalità è importante. Le simulazioni mostrano anche che la dimensione finale dell'epidemia può essere molto sensibile a piccoli cambiamenti in \mathcal{R}_0 . Questo può spiegare perché è così difficile prevedere l'evoluzione di un'epidemia dipendente dalla stagionalità, come è stato notato durante l'epidemia di chikungunya del 2005 e 2006 alla Riunione.

Nel § 13.3 mostriamo che, come nel modello di Kermack e McKendrick, $\mathcal{R}_0 = 1$ è una soglia per il sistema periodico non lineare (13.1). Più precisamente, mostriamo che

- se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora $R_\infty - r \rightarrow 0$ quando $i \rightarrow 0$.

- se $\mathcal{R}_0 > 1$, allora $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ per $0 < i < 1 - r$.

Se $\mathcal{R}_0 > 1$, allora abbiamo $1 - R_\infty \leq (1 - r)/\mathcal{R}_0$. Così l'epidemia finisce dividendo la popolazione iniziale non immune per un numero maggiore di \mathcal{R}_0 . Teoremi di soglia simili sono stati dimostrati per varie generalizzazioni del modello di Kermack e McKendrick. Ma il nostro metodo di prova sarà diverso perché non si può trovare un'equazione per la dimensione finale simile all'equazione (13.3) quando il sistema ha coefficienti periodici. Si dimostra anche nel § 13.3 che il teorema della soglia rimane valido per un sistema periodico S-E-I-R.

13.2 Simulazioni numeriche

Consideriamo il sistema (13.1) con per esempio $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \sin(2\pi t/T)]$, dove il periodo $T = 1$ anno rappresenta la stagionalità. In questo paragrafo si assume che $r = 0$, come nel caso di una malattia emergente. Studiamo l'andamento di R_∞ al variare degli altri parametri: \bar{a} , ε , b , t_0 e i .

La figura 13.1(a) mostra che la dimensione finale dell'epidemia R_∞ può non crescere con il tasso di contatto. I valori dei parametri sono: $\varepsilon = 0,5$; $1/b = 1$ settimana = $1/52$ anno; $t_0/T = 0,5$; $i = 10^{-3}$; i due valori per \bar{a} sono scelti in modo tale che $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 2$ e $\mathcal{R}_0 = 2,5$. Se indichiamo con $a_1(t)$ e $a_2(t)$ i tassi di contatto effettivi per i due valori di \mathcal{R}_0 , abbiamo: $a_1(t) < a_2(t)$ per ogni t .

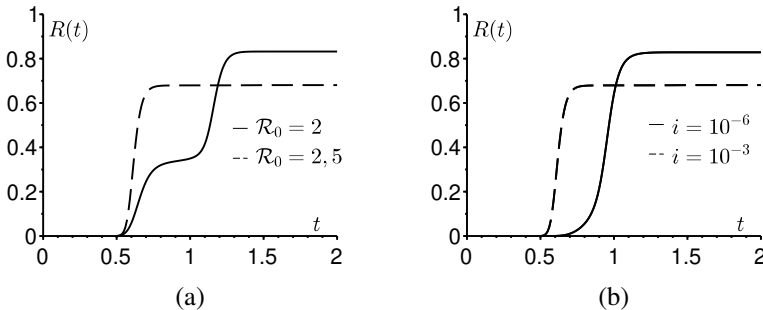


Figura 13.1: La dimensione finale dell'epidemia può non crescere: a) con il tasso di contatto; b) con la frazione iniziale i di persone infette.

Con il valore più grande di \mathcal{R}_0 , l'epidemia si verifica nella stagione meno favorevole $0,5 < t/T < 1$, quando $a(t)$ è inferiore al suo valor medio. Quando

arriva la stagione favorevole ($1 < t/T < 1,5$), il gruppo di persone suscettibili è già ampiamente esaurito, così che non si verifica una nuova ondata epidemica. Per il valore più piccolo di \mathcal{R}_0 , il gruppo di persone suscettibili non è stato sufficientemente esaurito, si verifica una seconda ondata epidemica e la dimensione finale dell'epidemia è maggiore.

Quest'ultima situazione è precisamente ciò che è successo nel 2005 e nel 2006 alla Riunione. Un primo piccolo picco si è verificato nel maggio 2005 poco prima dell'inizio dell'inverno australe. L'epidemia, durante l'inverno australe, è rimasta a un livello basso. Un secondo picco epidemico, molto più grande, si è verificato all'inizio dell'estate australe successiva, nel gennaio 2006, e causando l'infezione di circa 250 000 persone, cioè un terzo della popolazione dell'isola.

Infine, si noti che se la dimensione finale dell'epidemia R_∞ non è una funzione monotonicamente crescente del tasso di contatto di conseguenza è impossibile stimare \mathcal{R}_0 da R_∞ e, in particolare, dai dati di sieroprevalenza. Tuttavia, sarà dimostrato nel § 13.3 che $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Sappiamo quindi almeno che, $\mathcal{R}_0 \leq (1 - r)/(1 - R_\infty)$, esprime un limite superiore per \mathcal{R}_0 .

Allo stesso modo, la figura 13.1(b) mostra che la dimensione finale dell'epidemia R_∞ può non crescere con la frazione iniziale i di persone infette. I valori dei parametri sono: $\varepsilon = 0,5$; $1/b = 1/52$ anno; $t_0/T = 0,5$; $\mathcal{R}_0 = 2,5$ (che fissa il parametro \bar{a}); mentre si scelgono due valori $i = 10^{-6}$ e $i = 10^{-3}$. Con $i = 10^{-6}$ riduce il numero di suscettibili più lentamente nella stagione meno favorevole.

La figura 13.2(a) mostra che sono possibili epidemie relativamente grandi anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. I valori dei parametri sono: $\mathcal{R}_0 = 0,9$; $\varepsilon = 0,5$; $1/b = 1/52$ anno; $t_0/T = 0$; $i = 10^{-3}$. Il fatto che $\mathcal{R}_0(1 + \varepsilon) > 1$ ma $\mathcal{R}_0(1 - \varepsilon) < 1$ dà un'indicazione di ciò che accade; più in generale, il sistema (13.1) mostra che $dI/dt < 0$ quando $a(t)/b(t) < 1$. L'epidemia si verifica durante la stagione favorevole e si ferma semplicemente quando arriva quella meno favorevole. E' anche determinante il fatto che la frazione iniziale di persone infette risulti non troppo piccola ($i = 10^{-3}$). Infatti, il teorema della soglia con $r = 0$ mostra che $R_\infty \rightarrow 0$ quando $i \rightarrow 0$ e $\mathcal{R}_0 < 1$. Da queste osservazioni, si dovrebbe fare attenzione prima di affermare che $\mathcal{R}_0 > 1$ non appena si osserva un picco epidemico. Nell'estate del 2007, un piccolo focolaio di chikungunya si è verificato vicino a Ravenna in Italia. L'estate è la stagione più favorevole per le zanzare in questa regione e mai l'epidemia probabilmente avrebbe superato l'inverno. Le stime in \mathcal{R}_0 molto maggiori di 1 dovrebbero essere trattate con cautela. Il problema risiede principalmente nella definizione di \mathcal{R}_0 e nelle ipotesi del modello. Un modello che assume un ambiente costante simile alle

condizioni estive non può spiegare perché l'epidemia si ferma in autunno; esso è sicuramente inadeguato quando l'epidemia dura due anni come alla Riunione.

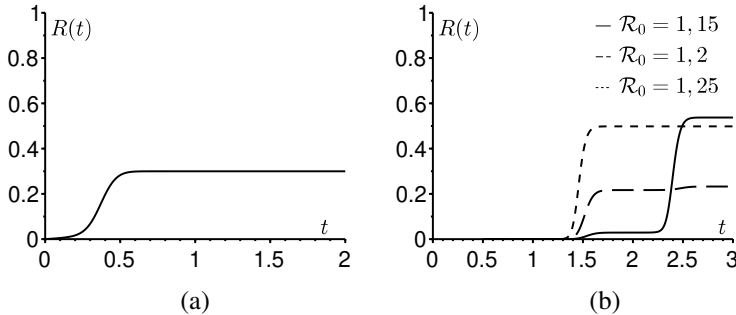


Figura 13.2: (a) Grandi epidemie possono verificarsi anche se $\mathcal{R}_0 < 1$. (b) R_∞ può essere molto sensibile a piccole variazioni di \mathcal{R}_0 .

La figura 13.2(b) mostra che la dimensione finale dell'epidemia R_∞ può essere molto sensibile a piccole variazioni della riproduttività \mathcal{R}_0 . I valori dei parametri sono: $\varepsilon = 0,5$; $1/b = 1/52$ anno; $t_0/T = 0,5$, $i = 10^{-6}$. Mentre \mathcal{R}_0 assume uno dei tre valori: 1,15; 1,2; 1,25. Otteniamo $R_\infty \approx 54\%$ quando $\mathcal{R}_0 = 1,15$, $R_\infty \approx 23\%$ quando $\mathcal{R}_0 = 1,2$ e $R_\infty \approx 50\%$ quando $\mathcal{R}_0 = 1,25$. In pratica, non è possibile distinguere valori così vicini di \mathcal{R}_0 . Tuttavia, la dimensione finale dell'epidemia corrispondente varia di un fattore 2. In sistemi con coefficienti periodici come 13.1, la previsione della dimensione finale dell'epidemia sembra molto difficile.

Questa è forse una risposta alle critiche rivolte agli epidemiologi che hanno seguito l'epidemia di chikungunya alla Riunione. Anche se una rete di sorveglianza ha monitorato attentamente l'epidemia dal suo inizio nell'aprile 2005, gli epidemiologi non sono stati in grado di prevedere il grande picco che si è verificato nel gennaio e febbraio 2006. Per tale motivo l'opinione pubblica e i politici hanno messo sotto pressione l'*Institut de veille sanitaire*, responsabile del monitoraggio delle malattie in Francia e nei dipartimenti francesi d'oltremare. Le nostre simulazioni suggeriscono che questa critiche nei confronti degli epidemiologi potrebbero essere state ingiustificata. In un certo senso, le previsioni epidemiche oltre qualche settimana in un ambiente con stagionalità sono forse incerte così come le previsioni del tempo oltre qualche giorno.

Per la figura 13.2(b), si considera $i = 10^{-6}$. In pratica, è difficile stimare la frazione iniziale i di individui infetti. Il problema è che il sistema S-I-R presuppone contatti omogenei. Se un'epidemia inizia in una città da un singolo caso iniziale, allora la frazione i può essere assunta semplicemente come l'inverso della popolazione della città. Ma se la città è grande, allora può non essere ragionevole assumere contatti omogenei e si può pensare di usare la popolazione della zona della città in cui il caso iniziale è stato introdotto. Il problema è identico per le epidemie in una piccola isola come la Riunione nell'oceano indiano, ma con una popolazione, di circa 800 000 abitanti, distribuita lungo la costa.

La figura 13.3(a) mostra la dipendenza della dimensione finale R_∞ dell'epidemia dal tempo t_0 in cui l'epidemia ha inizio. Naturalmente, la dimensione finale R_∞ è sempre una funzione T-periodica di t_0 poiché il sistema (13.1) è invariante per uno spostamento temporale di T. I valori dei parametri nella figura 13.3(a) sono: $\mathcal{R}_0 = 1$ o $\mathcal{R}_0 = 1,5$; $\varepsilon = 0,5$; $1/b = 1$ settimana o $1/b = 3$ settimane; $i = 10^{-3}$. La dipendenza da t_0 è significativa se \mathcal{R}_0 è vicina a 1 e il periodo infettivo $1/b$ è breve rispetto al periodo T. In tal caso, l'epidemia non può svilupparsi durante la stagione sfavorevole.

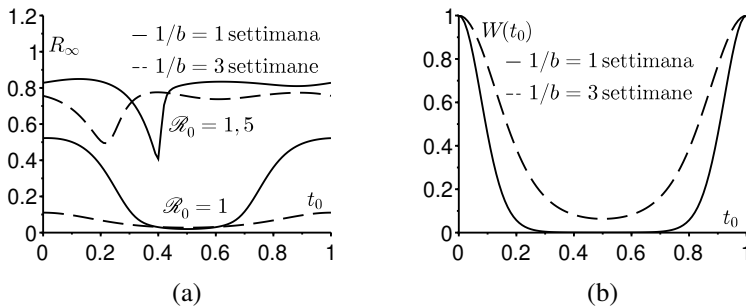


Figura 13.3: (a) Quando \mathcal{R}_0 è vicino a 1, la dimensione finale dell'epidemia R_∞ dipende fortemente da t_0 se il periodo infettivo $1/b$ è breve rispetto alla durata della stagione T. (b) L'infettività normalizzata $W(t_0)$ fornisce una vaga giustificazione della dipendenza della dimensione finale dell'epidemia da t_0 (qui $\mathcal{R}_0 = 1$).

La figura 13.3(b), mostra per $\mathcal{R}_0 = 1$ l'infettività di un caso iniziale introdotto al tempo t_0 , calcolata con l'equazione linearizzata in prossimità del punto di equilibrio, senza malattia:

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1-r)I(t) - b(t)I(t). \quad (13.4)$$

Consideriamo qui il caso generale, non solo il caso particolare con $r = 0$ e $b(t)$ costanti. Ricordiamo che il tasso di crescita asintotico dell'equazione (13.4) è $\lambda = \bar{a}(1 - r) - \bar{b}$ e che questo è l'unico numero reale tale che l'equazione

$$\frac{dV}{dt} + \lambda V(t) = a(t)(1 - r)V(t) - b(t)V(t)$$

ha una soluzione periodica non nulla $V(t)$, come si può vedere ponendo $I(t) = V(t) \exp(\lambda t)$ nell'equazione (13.4). In 11 è stato dimostrato che l'infettività non dipende dall' «età» (qui, il tempo dall'infezione) in modelli di popolazione periodici a tempo lineare come (13.4). È data da qualsiasi soluzione non nulla dell'equazione associata

$$-\frac{dW}{dt} + \lambda W(t) = a(t)(1 - r)W(t) - b(t)W(t).$$

Questo dà

$$W(t) = \exp \left[\int_0^t (b(s) - \bar{b}) ds - (1 - r) \int_0^t (a(s) - \bar{a}) ds \right]$$

con una costante moltiplicativa. Confrontando le figure 13.3(b) e 13.3(a) con $\mathcal{R}_0 = 1$ si vede che l'infettività dà solo una vaga giustificazione della dipendenza della dimensione finale dell'epidemia R_∞ da t_0 : ci aspettiamo che il massimo di R_∞ sia raggiunto vicino a $t_0 = 0$ e il minimo vicino a $t_0 = 0,5$. Con $\mathcal{R}_0 = 1,5$, il modello di $W(t)$ sarebbe simile, con un massimo a $t_0 = 0$ e un minimo a $t_0 = 0,5$. Ma la figura 13.3(a) mostra che questo è fuorviante: gli effetti non lineari diventano importanti. Con un periodo di infezione più lungo ($1/b = 3$ settimane), la differenza tra un'epidemia che inizia in una stagione sfavorevole e una che inizia in una stagione favorevole è meno pronunciata rispetto a quando il periodo di infezione è più breve ($1/b = 1$ settimane).

Aggiungiamo alcune osservazioni su un metodo per stimare \mathcal{R}_0 dai dati senza usare la dimensione finale dell'epidemia. All'inizio di un'epidemia, abbiamo $t \approx t_0$, $S \approx 1$, $I \approx 0$ e $R \approx 0$. Così

$$\frac{dI}{dt} \approx (a(t_0) - b)I$$

e $I(t)$ tende a crescere esponenzialmente al tasso $a(t_0) - b$. Questo tasso può essere stimato con l'inizio della curva epidemica. Conoscendo la durata media $1/b$ del periodo infettivo, possiamo dedurre $a(t_0)$ e quindi il rapporto $a(t_0)/b$. Ma la nostra analisi mostra che, contrariamente a $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/\bar{b}$, il rapporto $a(t_0)/b$ non è legato alle proprietà di soglia del sistema. Se però $a(t) = \bar{a}f(t)$, dove $f(t)$ è noto e periodico con media uguale a 1, allora

$\mathcal{R}_0 = (a(t_0)/b)/f(t_0)$ può essere calcolato. Per le malattie trasmesse per via aerea, è difficile conoscere la forma di $f(t) = a(t)/\bar{a}$ perché è difficile stimare quantitativamente l'influenza della temperatura e dell'umidità sulla trasmissibilità. Per le malattie trasmesse da vettori, le variazioni stagionali della popolazione di vettori possono essere misurate, quindi \mathcal{R}_0 possono essere stimate (vedasi per esempio il capitolo 8).

La figura 13.4 mostra curve di livello della dimensione finale dell'epidemia $R(\infty) \in \{0,5; 0,7; 0,9\}$ al variare del tempo t_0 di introduzione del primo caso infetto ($0 \leq t_0 \leq T$) e del livello ε di stagionalità ($0 \leq \varepsilon \leq 1$). Qui abbiamo preso $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(2\pi t/T)]$, $T = 1$ all'anno e $b = 100$ all'anno, in modo che la durata dell'infezione $1/b$ sia compresa tra 3 e 4 giorni. Supponiamo $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 1,5$. Supponiamo inoltre $I(t_0) = i = 10^{-4}$: un caso viene introdotto in una popolazione di 10 000 persone che si mescolano omogeneamente. Il tempo t del calendario è stato impostato in modo che $a(t)$ raggiunga il suo massimo quando $t = 0$. A seconda della scelta di (t_0, ε) , la dimensione finale varia dal 38% al 94%. Sottolineiamo che questi diversi valori della dimensione finale $R(\infty)$ corrispondono allo stesso valore della riproduttività \mathcal{R}_0 . Sull'asse orizzontale $\varepsilon = 0$ (ambiente costante), la dimensione finale $R(\infty)$ è ovviamente indipendente da t_0 : $R(\infty) = 58\%$. Per $\varepsilon = 5\%$, la dimensione finale varia dal 53% al 63% secondo t_0 . Per $\varepsilon = 10\%$, varia dal 48% al 67%. Per $\varepsilon = 15\%$, varia dal 42% al 70%. Così anche ampiezze relativamente piccole della stagionalità hanno un effetto significativo sulla dimensione finale dell'epidemia.

La figura 13.5 mostra le curve di livello $\{0,5; 1; 1,5; 2; 2,5\}$ del rapporto $a(t_0)/b$, che può essere stimato mediante un'andamento esponenziale all'inizio di una curva epidemica, quando si varia il tempo t_0 di introduzione del primo caso infetto ($0 \leq t_0 \leq T$) e la grandezza ε della stagionalità ($0 \leq \varepsilon \leq 1$) come nella figura 13.4. Si può vedere che la $a(t_0)/b$ non consente di prevedere correttamente la dimensione finale dell'epidemia. Il caso più eclatante è quello in cui $t_0/T = 0,5$ e $\varepsilon = 1$. In questo caso, non $a(t_0)/b = 0$ ma $R(\infty) = 93\%$ (fig. 13.4).

13.3 Teoremi di soglia

13.3.1 Sistema periodico S-I-R

Come in 1, la soluzione del sistema (13.1)-(13.2) è unica e definita per ogni $t \geq t_0$. Inoltre, $S(t) > 0$, $I(t) > 0$ e $R(t) > r = R(t_0)$ per ogni $t > t_0$. Infine, $S(t)$ è decrescente, $R(t)$ è crescente e $S(t) + I(t) + R(t) = 1$. Quindi $S(t) \rightarrow S_\infty$ e $R(t) \rightarrow R_\infty$ quando $t \rightarrow +\infty$. Poiché $I = 1 - S - R$, vediamo che $I(t) \rightarrow I_\infty$.

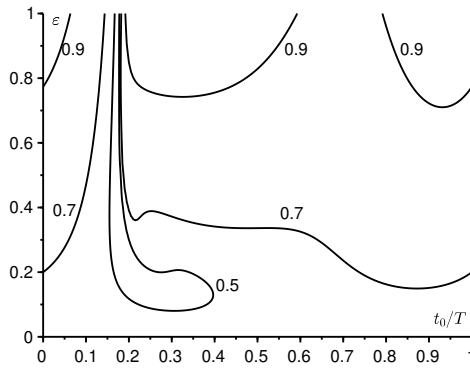


Figura 13.4: Curve di livello (50%, 70% e 90%) della dimensione finale dell'epidemia $R(\infty)$ al variare del tempo t_0 di introduzione del primo caso infetto (asse orizzontale) e dell'ampiezza ε della stagionalità (asse verticale). In tutta questa figura, abbiamo $\mathcal{R}_0 = 1,5$.

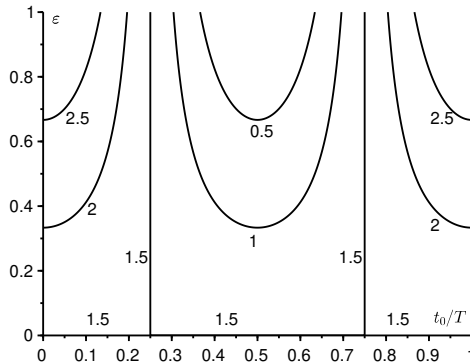


Figura 13.5: Curve di livello di $a(t_0)/b$ al variare del tempo t_0 di introduzione del primo caso infetto (asse orizzontale) e dell'ampiezza ε della stagionalità (asse verticale).

Ma

$$R(t) - r = \int_{t_0}^t b(u)I(u) du.$$

Quindi questo integrale converge quando $t \rightarrow +\infty$; $\bar{b} > 0$ implica $I_\infty = 0$.

Proposizione 13.1. *Supponiamo $\mathcal{R}_0 < 1$. Allora $R_\infty \rightarrow r$ quando $i \rightarrow 0$.*

Dimostrazione. Poiché $S(t) = 1 - I(t) - R(t)$, $I(t) \geq 0$ e $R(t) \geq r$ per tutte le $t \geq t_0$, abbiamo

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - I - R)I - b(t)I \leq [a(t)(1 - r) - b(t)]I(t).$$

Poiché $I(t_0) = i$, otteniamo

$$I(t) \leq i \exp\left(\int_{t_0}^t [a(u)(1 - r) - b(u)] du\right).$$

Ma $dR/dt = b(t)I$ e $R(t_0) = r$. Così

$$r \leq R(t) \leq r + i \int_{t_0}^t b(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv\right) du. \quad (13.5)$$

Quando $u \rightarrow +\infty$, abbiamo

$$\int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv \sim [\bar{a}(1 - r) - \bar{b}] u.$$

Ma $\bar{a}(1 - r) - \bar{b} < 0$ poiché $\mathcal{R}_0 < 1$. Quindi l'integrale del lato destro della disuguaglianza (13.5) converge quando $t \rightarrow +\infty$ e

$$r \leq R_\infty \leq r + i \int_{t_0}^{+\infty} b(u) \exp\left(\int_{t_0}^u [a(v)(1 - r) - b(v)] dv\right) du.$$

Quindi $R_\infty \rightarrow r$ quando $i \rightarrow 0$. □

Proposizione 13.2. *Se $\mathcal{R}_0 > 1$ allora $R_\infty - r \geq (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$.*

Dimostrazione. Per assurdo, ammettiamo che $R_\infty - r < (1 - r)(1 - 1/\mathcal{R}_0)$. Allora $1 - R_\infty > (1 - r)/\mathcal{R}_0 = \bar{b}/\bar{a}$. Poiché $R(t)$ è una funzione crescente, vediamo che $R(t) \leq R_\infty$ per ogni $t \geq t_0$. Allora

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(1 - I - R)I - b(t)I \geq c(t)I - a(t)I^2, \quad (13.6)$$

dove $c(t) = a(t)(1 - R_\infty) - b(t)$. Inoltre,

$$\bar{c} = \frac{1}{T} \int_0^T c(t) dt = \bar{a}(1 - R_\infty) - \bar{b} > 0.$$

Scegliamo η tale che $0 < \eta < \bar{c}/\bar{a}$. Poiché $I(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow +\infty$, possiamo trovare $t_1 > t_0$ tale che $0 \leq I(t) \leq \eta$ per ogni $t \geq t_1$. Ora la disuguaglianza (13.6) implica

$$\frac{dI}{dt} \geq (c(t) - a(t)\eta)I \quad \text{e} \quad I(t) \geq I(t_1) \exp\left(\int_{t_1}^t (c(u) - a(u)\eta) du\right)$$

per ogni $t \geq t_1$. A causa della scelta di η , otteniamo $I(t) \rightarrow +\infty$ quando $t \rightarrow +\infty$, ma ciò è impossibile perchè, per ogni t , $I(t) \leq 1$, e quindi l'ipotesi è assurda. \square

13.3.2 Sistema periodico S-E-I-R

Consideriamo il sistema

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI, \quad \frac{dE}{dt} = a(t)SI - c(t)E, \quad \frac{dI}{dt} = c(t)E - b(t)I, \quad \frac{dR}{dt} = b(t)I,$$

con $S + E + I + R = 1$ e dove il tasso $c(t)$ di transizione dalla fase latente E alla fase infettiva I è una funzione continua, T-periodica e positiva con media \bar{c} . Consideriamo la condizione iniziale

$$S(t_0) = 1 - e - i - r, \quad E(t_0) = e, \quad I(t_0) = i, \quad R(t_0) = r,$$

con $e \geq 0, i \geq 0, r \geq 0, e + i > 0$ e $e + i + r < 1$. Per ogni $\lambda > 0$, sia $\Phi(t, t_0; \lambda)$ l'operatore di evoluzione associato al sistema lineare T-periodico

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -c(t) & \frac{a(t)(1-r)}{\lambda} \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X = M_\lambda(t) X. \quad (13.7)$$

Quindi, $\Phi(t_0, t_0; \lambda) = \mathcal{I}$, è la matrice identità di ordine 2. Si noti che $\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) = \rho(\Phi(t_0 + T, t_0; \lambda))$ per ogni t_0 [16, teorema 9.7]. Sia $\Sigma(t, t_0)$ l'operatore di evoluzione associato al sistema

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -c(t) & 0 \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X.$$

La riprodotività \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale dell'operatore \mathcal{K} nello spazio \mathcal{P} delle funzioni continue T-periodiche di \mathbb{R} in \mathbb{R}^2 con

$$(\mathcal{K}v)(t) = \int_0^{+\infty} K(t, x) v(t-x) dx$$

e

$$K(t, x) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1-r) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \Sigma(t, t-x).$$

La riprodottività \mathcal{R}_0 è anche l'unica, con $\lambda > 0$, tale che $\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) = 1$ (proposizione 7.21).

Proposizione 13.3. *Il sistema periodico S-E-I-R ha una soluzione unica definita per ogni $t \geq t_0$. Inoltre, $S(t) > 0$, $E(t) > 0$ e $I(t) > 0$ per ogni $t > t_0$. $S(t)$ diminuisce e converge a un limite S_∞ . $R(t)$ cresce e converge verso un limite R_∞ . $E(t)$ e $I(t)$ convergono a 0. Inoltre, $S_\infty > 0$ e $R_\infty < 1$.*

Dimostrazione. Le prime asserzioni sono dimostrate come in 2: $S(t) \rightarrow S_\infty$ e $R(t) \rightarrow R_\infty$. Dal momento che

$$\frac{d}{dt}(I+R) = c(t)E,$$

la funzione $I+R$ cresce e converge. Pertanto $I(t) \rightarrow I_\infty$. Inoltre,

$$R(t) - r = \int_{t_0}^t b(u)I(u)du$$

converge quando $t \rightarrow +\infty$. Quindi $\bar{b} > 0$ implica $I_\infty = 0$. Ma $E = 1 - S - I - R$ dimostra che $E(t) \rightarrow E_\infty$. Essendo

$$\frac{d}{dt}(S+E) = -c(t)E,$$

l'integrale

$$\int_{t_0}^{+\infty} c(u)E(u)du$$

converge. Quindi $\bar{c} > 0$ implica $E_\infty = 0$. Mostriamo che $S_\infty > 0$. Essendo

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)SI,$$

abbiamo

$$\log S(t) - \log S(t_0) = - \int_{t_0}^t a(u)I(u)du.$$

Ma le disuguaglianze

$$\int_{t_0}^t a(u)I(u)du \leq \left[\max_{0 \leq u \leq T} \frac{a(u)}{b(u)} \right] \int_{t_0}^t b(u)I(u)du,$$

$$\int_{t_0}^t b(u)I(u)du = R(t) - r \leq 1 - r$$

implicano che

$$\int_{t_0}^{+\infty} a(u)I(u) du < +\infty.$$

Così $S_\infty > 0$ e $R_\infty = 1 - S_\infty < 1$. □

Proposizione 13.4. *Se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora $R_\infty \rightarrow r$ quando $e \rightarrow 0$ e $i \rightarrow 0$.*

Dimostrazione. Poiché $S = 1 - E - I - R$, abbiamo

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} -c(t) & a(t)(1-r) \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix},$$

dove la disuguaglianza tra vettori comporta la disuguaglianza componente per componente. Così

$$\begin{pmatrix} E(t) \\ I(t) \end{pmatrix} \leq \Phi(t, t_0; 1) \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix}$$

secondo il corollario 2.6. Poiché $\mathcal{R}_0 < 1$, abbiamo $\rho(\Phi(t_0 + T, t_0; 1)) < 1$ (corollario 7.13). Pertanto

$$R_\infty - r = \int_0^{+\infty} b(t)I(t) dt \leq (1 \ 1) \int_0^{+\infty} b(t)\Phi(t, t_0; 1) dt \begin{pmatrix} e \\ i \end{pmatrix}$$

converge a 0 se e e i tendono a 0. □

Proposizione 13.5. *Se $\mathcal{R}_0 > 1$, allora $R_\infty - r \geq (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$.*

Dimostrazione. Per assurdo, supponiamo che $R_\infty - r < (1-r)(1-1/\mathcal{R}_0)$. Allora $1 - R_\infty > (1-r)/\mathcal{R}_0$, in modo che $(1-r)/(1-R_\infty) < \mathcal{R}_0$ e

$$\rho(\Phi(T, 0; (1-r)/(1-R_\infty))) > \rho(\Phi(T, 0; \mathcal{R}_0)) = 1$$

(proposizione 7.11). Abbiamo $R_\infty < 1$. Per la continuità del raggio spettrale e della soluzione di un'equazione differenziale rispetto a un parametro, possiamo trovare un $\eta > 0$ tale che $\eta < 1 - R_\infty$ e $\rho(\Phi(T, 0; \lambda)) > 1$, dove $\lambda = (1-r)/(1-R_\infty - \eta)$. Abbiamo $S(t) \rightarrow 1 - R_\infty$ quando $t \rightarrow +\infty$. Pertanto, esiste $t_1 > t_0$ tale che $S(t) \geq 1 - R_\infty - \eta$ per tutti $t \geq t_1$. Poniamo $X = \begin{pmatrix} E \\ I \end{pmatrix}$. Pertanto,

$$\frac{dX}{dt} \geq \begin{pmatrix} -c(t) & a(t)(1-R_\infty - \eta) \\ c(t) & -b(t) \end{pmatrix} X$$

e $X(t) \geq \Phi(t, t_1; \lambda) X(t_1)$ per ogni $t \geq t_1$ secondo il corollario 2.6. In particolare, $X(t_1 + nT) \geq \Phi(t_1 + nT, t_1; \lambda) X(t_1) = \Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)^n X(t_1)$ per qualsiasi intero $n \geq 1$. La matrice $\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)$ ha coefficienti positivi. Dato il teorema di Perron-Frobenius (teorema 3.19), siano V e W gli autovettori con componenti positive, rispettivamente di questa matrice e della sua trasposta, associati al raggio spettrale $\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda))$ e tali che $\langle V, W \rangle = 1$. Allora

$$\frac{\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)^n X(t_1)}{\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda))^n} \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} V \langle W, X(t_1) \rangle.$$

Poiché le componenti del vettore $X(t_1)$ sono positive e poiché abbiamo $\rho(\Phi(t_1 + T, t_1; \lambda)) > 1$, abbiamo che $E(t_1 + nT)$ e $I(t_1 + nT)$ tendono a $+\infty$ quando $n \rightarrow +\infty$. Ma ciò è in contraddizione con il fatto che le funzioni $E(t)$ e $I(t)$ sono aumentate di 1. \square

Conclusione. Il teorema della soglia per sistemi a coefficienti costanti (con i due casi classici $\mathcal{R}_0 < 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1$) si generalizza a sistemi a coefficienti periodici che rappresentano la stagionalità, a condizione che la riproduttività \mathcal{R}_0 sia definita come nei capitoli precedenti. Tuttavia, un po' inaspettatamente, nei sistemi periodici si possono manifestare epidemie abbastanza grandi anche quando $\mathcal{R}_0 < 1$; la dimensione finale dell'epidemia può non crescere con il tasso di contatto o con la frazione iniziale i di persone infette. Queste osservazioni basate su sistemi semplici dovrebbero servire da monito per l'interpretazione delle epidemie influenzate dalla stagionalità. Le epidemie emergenti di malattie trasmesse da vettori, alle quali la teoria del cambiamento climatico presta particolare attenzione, dovrebbero essere analizzate con cautela, come si è visto nel caso del chikungunya alla Riunione e in Italia. Un altro caso interessante è quello delle pandemie di influenza H1N1. La pandemia del 1918–1920 si è verificata in diverse ondate caratterizzate dalla stagionalità. I metodi di stima della riproduttività per questo tipo di pandemia dipendente dalla stagionalità si basano su coefficienti costanti e utilizzano l'inizio della curva epidemica o la dimensione finale delle epidemie a onda singola. Questo capitolo suggerisce che i suddetti metodi di analisi dovrebbero essere rivisti, poiché la relazione tra la riproduttività \mathcal{R}_0 e il comportamento delle epidemie in un ambiente con stagionalità e i cui cambiamenti influenzano l'evoluzione, non possono rappresentare una generalizzazione ovvia di ciò che è noto nel caso di un ambiente costante.

Capitolo 14

Dimensione finale delle epidemie in un ambiente periodico di piccola ampiezza

In questo capitolo, attraverso lo studio, da un punto di vista teorico, di un modello S-I-R molto semplice, relativo ad una malattia a trasmissione diretta, si evidenzia come un ambiente periodico può modificare la dimensione finale di un'epidemia. I risultati analitici sono ottenuti assumendo che l'ampiezza della stagionalità sia piccola.

14.1 Un'epidemia di dengue nell'isola della Riunione

Un'epidemia di dengue si è verificata nel 2018 nell'isola della Riunione. Più di 5000 casi sono stati confermati biologicamente tra gennaio e giugno 2018 e più di 16000 casi sintomatici suggestivi di dengue sono stati riportati (fig. 14.1). Alla fine di giugno, a causa dell'inizio dell'inverno australe ma anche grazie al controllo dei vettori, l'epidemia si stava ritirando. Tuttavia, era difficile prevedere se il numero di infezioni sarebbe diminuito sufficientemente da evitare una seconda ondata epidemica alla fine del 2018, quando le condizioni climatiche sarebbero state più favorevoli alle zanzare che portano la malattia. È stata questa seconda ondata che ha infettato quasi un terzo della popolazione con il chikungunya nel 2006.

Sarebbe allettante modellare matematicamente la diffusione della dengue in modo realistico, limitando la complessità del modello a pochi parametri sconosciuti, come è stato tentato per la chikungunya nel capitolo 9. Tuttavia, le incertezze che circondano questi parametri e la loro dipendenza dalle variabili climatiche sono così grandi che i risultati numerici sono probabilmente molto dubbi [70].

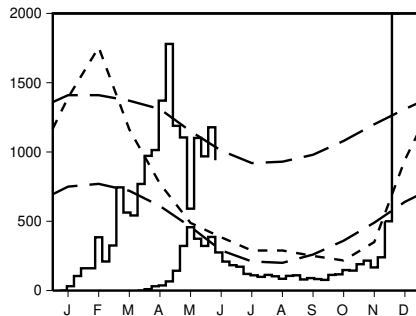


Figura 14.1: Funzione di passo superiore (scala sull'asse delle ordinate): numero stimato di casi settimanali di dengue alla Riunione tra gennaio e giugno 2018, secondo [78]. Funzione del gradino inferiore (stessa scala): casi settimanali di chikungunya nel 2005 (vedasi capitolo 9). Linea tratteggiata: dati climatici della stazione dell'aeroporto della Riunione secondo *Météo France*. Temperatura minima (da 18,0 a 23,7 °C) e massima (da 25,2 a 30,1 °C) [linee a tratti lunghi]. Precipitazioni mensili (da 43 a 351 mm) [linee a tratti brevi].

Qui di seguito, ci limiteremo a un modello epidemico estremamente semplificato con trasmissione diretta e non vettoriale, che non ha la pretesa di essere applicabile al caso della dengue alla Riunione. Non avrebbe senso adattare i suoi parametri ai dati epidemici. Lo scopo è piuttosto quello di attirare l'attenzione sulla questione della dimensione finale di un'epidemia in un ambiente periodico, che è stata poco studiata da un punto di vista teorico.

Anche il più semplice dei modelli matematici che tengono conto della stagionalità presenta molte difficoltà. Si vedrà nel § 16.1 (vedasi anche [24]) che per i modelli di malattie endemiche, un coefficiente periodico può portare a oscillazioni con un periodo diverso o addirittura a oscillazioni caotiche.

Come visto nei capitoli precedenti, la riproducibilità \mathcal{R}_0 deve essere attentamente definita nei modelli periodici in modo che la disuguaglianza $\mathcal{R}_0 > 1$ rifletta l'instabilità della situazione senza epidemia; la difficoltà si presenta in particolare per i modelli con almeno due compartimenti infetti.

Nel capitolo 13, è stato discusso il modello periodico S-I-R, una semplice generalizzazione del modello classico di Kermack e McKendrick:

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI, \quad (14.1)$$

dove N è la dimensione della popolazione, $S(t)$ è il numero di persone che

possono essere infettate, $I(t)$ è il numero di persone infettate, $R(t)$ è il numero di persone curate, $a(t)$ è il tasso di contatto effettivo e b è il tasso di cura. Le condizioni iniziali sono per esempio

$$S(t_0) = S_0 = N - I_0, \quad I(t_0) = I_0, \quad R(t_0) = 0,$$

con $0 < I_0 < N$. La funzione $a(t)$ è periodica con periodo T . Supponiamo

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{bT} \int_0^T a(t) dt.$$

Abbiamo mostrato nel capitolo 13 che la proprietà della soglia epidemica si esprime come segue: se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora la dimensione finale $R(\infty)$ dell'epidemia tende a 0 se I_0 tende a 0; se al contrario $\mathcal{R}_0 > 1$, allora

$$R(\infty) > N(1 - 1/\mathcal{R}_0)$$

qualunque $0 < I_0 < N$. Questa proprietà si estende dai modelli con trasmissione diretta, come il sistema (14.1), ai modelli con trasmissione vettoriale, come la dengue. Nella figura 13.4, si rappresenta numericamente come la dimensione finale $R(\infty)$ dell'epidemia dipenda dal tempo iniziale t_0 e dalla grandezza del tasso di contatto $a(t)$. Si è osservato che $R(\infty)$ può variare anche del doppio per lo stesso valore di riproduttività \mathcal{R}_0 .

Combinando metodi numerici e analitici, la dimensione finale dell'epidemia viene studiata più da vicino nel caso speciale in cui

$$a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \phi(t))$$

con una funzione periodica, continua a tratti, $\phi(t)$ di periodo T e media zero e con un parametro ε piccolo in modo che l'ambiente sia solo debolmente stagionale. Indichiamo con:

- $S_\varepsilon(t)$, $I_\varepsilon(t)$ e $R_\varepsilon(t)$ le soluzioni corrispondenti alla condizione iniziale $(N - I_0, I_0, 0)$;
- $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ le soluzioni con la stessa condizione iniziale ma con $\varepsilon = 0$.

Si dimostra nell'§ 14.2 che:

$$R_\varepsilon(\infty) = R(\infty) + Nc\varepsilon + o(\varepsilon)$$

quando $\varepsilon \rightarrow 0$, dove $R(\infty)$ è la dimensione finale dell'epidemia in un ambiente costante. Il coefficiente di correzione c può essere positivo o negativo.

Se $\phi(t) = \cos(\omega t)$, se il numero di persone infette all'inizio è piccolo rispetto alla dimensione della popolazione ($I_0 \ll N$), se $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b > 1$ con \mathcal{R}_0 vicino a 1 e se $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$, allora il coefficiente di correzione c è determinato analiticamente in funzione dei parametri del modello: N , I_0 , \bar{a} , b , t_0 e ω . Troviamo che l'ambiente periodico aumenta la dimensione finale dell'epidemia ($c > 0$) se il tasso di contatto effettivo risulta $a(t_0 + \tau) > \bar{a}$, dove $t_0 + \tau$ è il tempo in cui l'epidemia raggiungerebbe il picco in un ambiente costante.

14.2 Formula esatta per il coefficiente di correzione

Riguardo al sistema differenziale (14.1), abbiamo visto nel § 13.3 le seguenti proprietà:

- $S_\varepsilon(t) + I_\varepsilon(t) + R_\varepsilon(t) = N$ per tutti $t \geq t_0$;
- $S_\varepsilon(t) > 0$, $I_\varepsilon(t) > 0$ e $R_\varepsilon(t) \geq 0$ per tutti $t \geq t_0$;
- la funzione $S_\varepsilon(t)$ è decrescente e tende a un limite $S_\varepsilon(\infty)$;
- la funzione $R_\varepsilon(t)$ è crescente e tende a un limite $R_\varepsilon(\infty)$;
- la funzione $I_\varepsilon(t)$ tende a un limite che può essere solo 0.

Integriamo la terza equazione differenziale rispetto a t da t_0 all'infinito:

$$R_\varepsilon(\infty) = b \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) dt.$$

Inoltre, la prima equazione differenziale si scrive

$$\frac{1}{S_\varepsilon} \frac{dS_\varepsilon}{dt} = -a(t) \frac{I_\varepsilon(t)}{N}.$$

Integrando, allo stesso modo, otteniamo:

$$\log \frac{S_\varepsilon(\infty)}{N - I_0} = -\frac{\bar{a}}{N} \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) dt - \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt.$$

Possiamo sostituire il primo integrale e considerando che $S_\varepsilon(\infty) = N - R_\varepsilon(\infty)$, otteniamo:

$$\log \frac{N - R_\varepsilon(\infty)}{N - I_0} + \frac{\bar{a}}{b} \frac{R_\varepsilon(\infty)}{N} + \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt = 0. \quad (14.2)$$

Quando $\varepsilon = 0$, l'ultimo termine al secondo membro della 14.2 si annulla, e ritroviamo l'equazione classica per la dimensione finale dell'epidemia in un ambiente costante (proposizione 1.3). Abbiamo:

$$\varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_\varepsilon(t) \phi(t) dt = \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt + o(\varepsilon).$$

Scrivendo $R_\varepsilon(\infty) = R(\infty) + Nc\varepsilon + o(\varepsilon)$ per $\varepsilon \rightarrow 0$, otteniamo

$$\begin{aligned} \log \frac{N - R(\infty) - Nc\varepsilon + o(\varepsilon)}{N - I_0} + \frac{\bar{a} R(\infty)}{b N} \\ + \frac{\bar{a}}{b} c \varepsilon + \frac{\bar{a}}{N} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt + o(\varepsilon) = 0. \end{aligned}$$

I termini di ordine ε danno

$$\frac{-Nc}{N - R(\infty)} + \frac{\bar{a}}{b} c + \frac{\bar{a}}{N} \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt = 0.$$

Così

$$c = \frac{\bar{a}/N}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt. \quad (14.3)$$

Ricordiamo che $R(\infty) > N(1 - b/\bar{a})$. Quindi il denominatore della formula (14.3) è positivo. Il coefficiente c ha lo stesso segno dell'integrale $\int_{t_0}^{+\infty} I(t) \phi(t) dt$.

Possiamo valutare questo integrale numericamente. In primo luogo, usiamo un software di calcolo numerico come Scilab per risolvere il sistema di equazioni differenziali (14.1) con $\varepsilon = 0$. Otteniamo così $(S(t), I(t), R(t))$ per un insieme discreto di valori di t , con un piccolo passo temporale. In particolare, determiniamo il valore di $R(\infty)$. Poi calcoliamo l'integrale con questa stessa discretizzazione temporale. Infine, determiniamo il valore del coefficiente c .

Facciamo un esempio. Assumiamo $\phi(t) = \cos(\omega t)$ con $\omega = 2\pi/T$, $N = 10000$, $I_0 = 1$, $T = 12$ mesi, $\bar{a} = 10/\text{mese}$ e $b = 5/\text{mese}$. Allora la riproduttività è $\mathcal{R}_0 = 2$; la dimensione finale dell'epidemia in un ambiente costante è $R(\infty) \approx 7968$. La figura 14.2 mostra come varia $R_\varepsilon(\infty)$ in funzione di ε ($0 \leq \varepsilon \leq 1$) quando t_0 assume tre diversi valori, corrispondenti a tre valori distinti del tempo iniziale relativo alla presenza del primo caso infetto nella popolazione: 0,5 mesi, 2 mesi o 3 mesi. La figura mostra anche l'approssimazione $R(\infty) + Nc\varepsilon$ per ε piccola, con il coefficiente di correzione c calcolato secondo la formula (14.3). Osserviamo che il coefficiente c può essere positivo o negativo, così che la dimensione finale dell'epidemia può essere più

grande o più piccola rispetto a quella presente in un ambiente costante. Osserviamo anche che per $t_0 = 3$ mesi, la funzione $R_\varepsilon(\infty)$ varia in funzione di ε in modo più complicato che per gli altri due valori di t_0 : in particolare, questa funzione è decrescente solo fino a $\varepsilon < 0,3$.

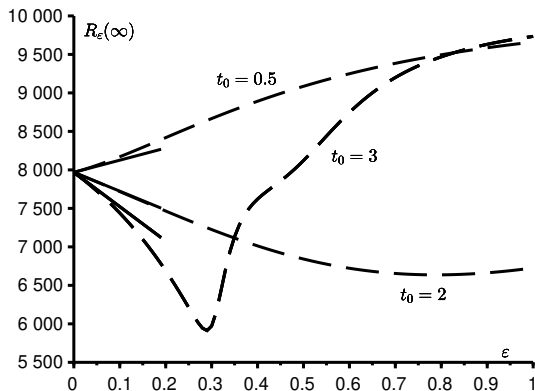


Figura 14.2: Andamento della dimensione finale dell'epidemia in funzione di ε per tre diversi valori di t_0 (linea tratteggiata). La linea continua rappresenta l'approssimazione $R(\infty) + Nc\varepsilon$ per ε prossimo a 0.

14.3 Formule approssimative

Supponiamo $\mathcal{R}_0 \approx 1$ e $I_0/N \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2$. Nel § 1.4, è stata trovata un'approssimazione per il numero di persone infette:

$$I(t) \approx \frac{N}{2} \frac{(\bar{a}/b - 1)^2}{\cosh^2[(\bar{a} - b)(t - t_0 - \tau)/2]}$$

per ogni $t > t_0$, dove

$$\tau \sim \frac{1}{\bar{a} - b} \log [2(N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2].$$

Per $t = t_0 + \tau$ l'approssimazione di $I(t)$ raggiunge il suo massimo. Allora

$$c \approx \frac{\bar{a}(\bar{a}/b - 1)^2/2}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \int_{t_0}^{+\infty} \frac{\phi(t)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)(t - t_0 - \tau)/2]} dt. \quad (14.4)$$

Si noti che $\bar{a} - b$ è piccolo e τ è grande. Dopo il cambio di variabile $t = t_0 + \tau + u$, osserviamo che la funzione

$$\frac{1}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]}$$

è quasi nulla all'esterno di un intorno piccolo di $u = 0$, per cui

$$\int_{-\tau}^{+\infty} \frac{\phi(t_0 + \tau + u)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]} du \approx \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\phi(t_0 + \tau + u)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]} du.$$

Quest'ultimo integrale viene calcolato esplicitamente quando

$$\phi(t) = \cos(\Omega t).$$

Infatti,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega(t_0 + \tau + u))}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]} du = \cos[\Omega(t_0 + \tau)] \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega u)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]} du$$

poiché l'integrale di una funzione dispari $\sin(\Omega u)$ si annulla. Secondo la formula (19.23), che dimostreremo in un capitolo successivo, abbiamo

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\cos(\Omega u)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)u/2]} du = \frac{\pi\Omega}{\sinh\left(\frac{\pi\Omega}{\bar{a} - b}\right)},$$

dove $\sinh(\cdot)$ denota il seno iperbolico e $\cosh(\cdot)$ denota il coseno iperbolico. Finalmente arriviamo a

$$c \approx \frac{\cos[\Omega(t_0 + \tau)]}{N/(N - R(\infty)) - \bar{a}/b} \frac{2\pi\Omega/\bar{a}}{\sinh\left(\frac{\pi\Omega}{\bar{a} - b}\right)}. \quad (14.5)$$

Vediamo che il segno del coefficiente di correzione c è lo stesso di quello di $\cos[\Omega(t_0 + \tau)]$. Così l'ambiente periodico aumenta la dimensione finale dell'epidemia se

$$a(t_0 + \tau) > \bar{a},$$

dove $t_0 + \tau$ è il tempo in corrispondenza del quale l'epidemia dovrebbe manifestare un picco in un ambiente costante.

Come esempio, prendiamo gli stessi valori dei parametri della figura 14.2 tranne $\bar{a} = 6$ al mese per avere $\mathcal{R}_0 = 1,2$ prossimo a 1; in [35, p. 240] si afferma che l'approssimazione simmetrica a campana di Kermack e McKendrick

è soddisfacente solo per $\mathcal{R}_0 < 1,5$. La figura 14.3 confronta l'espressione esatta (14.3) del coefficiente di correzione c con le approssimazioni (14.4) e (14.5). Con questi valori numerici, le ultime due approssimazioni sono indistinguibili. Sono tutti più vicini al valore esatto tanto quanto \mathcal{R}_0 è prossimo a 1. Si noti che qui $I_0/N = 10^{-4} \ll (\mathcal{R}_0 - 1)^2 = 0,04$. La figura può essere interpretata come segue: se l'epidemia è iniziata a $t_0 = 0$, per esempio, i valori dei parametri porterebbero a un picco dell'epidemia circa $\tau \approx 6,3$ mesi dopo in un ambiente costante; ma l'ambiente periodico sarà sfavorevole in quel momento (saremo a fondo valle di un fattore $\cos \Omega t$); quindi la dimensione finale dell'epidemia sarà minore e $c < 0$.

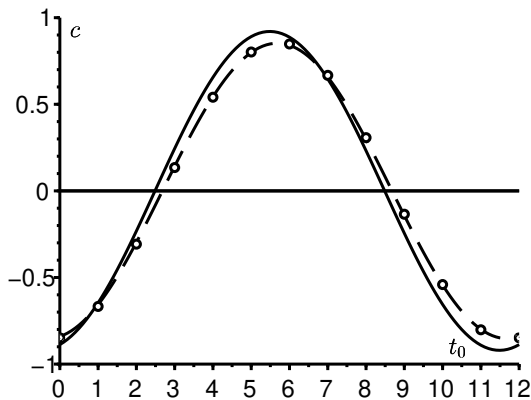


Figura 14.3: Andamento del coefficiente di correzione c per la dimensione finale dell'epidemia in funzione di t_0 , tempo di inizio dell'epidemia. Confronto tra l'espressione esatta (14.3) [linea continua] con quelle approssimate (14.4) [punti] e (14.5) [linea tratteggiata].

Nota 14.1. La formula esatta (14.3) per il coefficiente di correzione c può essere adattata a modelli più complessi. Per esempio, supponiamo che l'epidemia si diffonda tra due popolazioni come l'uomo e i vettori secondo lo schema S-I-R, con $N_1 = S_1(t) + I_1(t) + R_1(t)$ e $N_2 = S_2(t) + I_2(t) + R_2(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{dS_1}{dt} &= -a(t)S_1 \frac{I_2}{N_2}, & \frac{dI_1}{dt} &= a(t)S_1 \frac{I_2}{N_2} - b_1 I_1, & \frac{dR_1}{dt} &= b_1 I_1, \\ \frac{dS_2}{dt} &= -a(t)I_1 \frac{S_2}{N_2}, & \frac{dI_2}{dt} &= a(t)I_1 \frac{S_2}{N_2} - b_2 I_2, & \frac{dR_2}{dt} &= b_2 I_2. \end{aligned}$$

Assumiamo anche $a(t) = \bar{a}(1 + \varepsilon \phi(t))$ come prima. Indichiamo con $S_{1,\varepsilon}(t)$, $I_{1,\varepsilon}(t)$, ecc. le soluzioni e con $S_1(t)$, $I_1(t)$, ecc. queste stesse soluzioni quando $\varepsilon = 0$. Poniamo $i_1 = I_1(t_0)$ e $i_2 = I_2(t_0)$. Possiamo facilmente trovare l'equazione equivalente alla (14.2), che rappresenta il sistema

$$\log \frac{N_1 - R_{1,\varepsilon}(\infty)}{N_1 - i_1} + \frac{\bar{a}}{b_2} \frac{R_{2,\varepsilon}(\infty)}{N_2} + \frac{\bar{a}}{N_2} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_{2,\varepsilon}(t) \phi(t) dt = 0$$

$$\log \frac{N_2 - R_{2,\varepsilon}(\infty)}{N_2 - i_2} + \frac{\bar{a}}{b_1} \frac{R_{1,\varepsilon}(\infty)}{N_2} + \frac{\bar{a}}{N_2} \varepsilon \int_{t_0}^{+\infty} I_{1,\varepsilon}(t) \phi(t) dt = 0.$$

Questo sistema ha soluzioni della forma $R_{k,\varepsilon}(\infty) = R_k(\infty) + N_k c_k \varepsilon + o(\varepsilon)$ per $k = 1$ o 2 . Dal teorema della funzione implicita, troviamo

$$\begin{pmatrix} N_1 c_1 \\ N_2 c_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{N_1 - R_1(\infty)} & -\frac{\bar{a}}{b_2 N_2} \\ -\frac{\bar{a}}{b_1 N_2} & \frac{1}{N_2 - R_2(\infty)} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \frac{\bar{a}}{N_2} \int_{t_0}^{+\infty} I_2(t) \phi(t) dt \\ \frac{\bar{a}}{N_2} \int_{t_0}^{+\infty} I_1(t) \phi(t) dt \end{pmatrix}.$$

Tuttavia, non è possibile procedere come nel § 14.3 perché non abbiamo formule approssimate esplicite per $I_1(t)$ e $I_2(t)$.

Conclusioni. In questo capitolo è stato provato, analiticamente, che la dimensione finale dell'epidemia dipende da un piccolo tasso di contatto periodico quando la riproduttività \mathcal{R}_0 rimane prossima a 1. La soluzione ottenuta fornisce un piccolo miglioramento rispetto ai risultati qualitativi riportati nel § 13.3 e a quelli puramente numerici in § 13.2. Le ipotesi sono tuttavia piuttosto restrittive. In particolare, si escludono i casi in cui si verificano diversi picchi epidemici, dal momento che si considera una condizione molto simile alla situazione con un singolo picco in ambienti costanti.

Capitolo 15

Dimensione finale delle epidemie in un ambiente periodico ad alta frequenza

Un modello epidemico non lineare del tipo S-I-R viene analizzato quando il tasso di contatto oscilla rapidamente. La dimensione finale dell'epidemia è prossima a quella ottenuta sostituendo il tasso di contatto con la sua media. La correzione è calcolata quando la riproduttività dell'epidemia è vicina a 1. La correzione può essere positiva o negativa ed è proporzionale sia al periodo delle oscillazioni che alla frazione iniziale di persone infette.

15.1 Introduzione

Consideriamo il modello epidemico S-I-R. Supponiamo sia N la dimensione costante di una popolazione, $S(t)$ il numero di persone che possono essere infettate al tempo t , $I(t)$ il numero di persone infette e $R(t)$ il numero di persone rimosse dalla catena di trasmissione perché guarite e immuni. Così $N = S(t) + I(t) + R(t)$. Sia $a(t)$ il tasso di contatto effettivo e b il tasso di cura. Si assume come nel modello di Kermack e McKendrick che

$$\frac{dS}{dt} = -a(t)S \frac{I}{N}, \quad \frac{dI}{dt} = a(t)S \frac{I}{N} - bI, \quad \frac{dR}{dt} = bI. \quad (15.1)$$

Ogni individuo suscettibile di essere infettato dipende dalla frazione I/N di individui infetti nella popolazione totale, cioè dal «campo medio», e non localmente in una particolare regione di contatto.

Nel capitolo 14, eravamo interessati all'influenza che un'oscillazione periodica di piccola ampiezza del tasso di contatto $a(t)$ avrebbe sulla dimensione finale $R(\infty)$ dell'epidemia. Siamo interessati al caso in cui l'ampiezza è arbitraria ma il periodo delle oscillazioni è piccolo rispetto alla durata

tipica dell'epidemia. Per un'epidemia di qualche settimana, questo rappresenterebbe, per esempio, la rapida alternanza tra il giorno e la notte. Per un'epidemia che dura alcuni mesi, questo rappresenterebbe l'alternanza tra i giorni della settimana e i fine settimana, soprattutto per le epidemie nelle scuole. Per un'epidemia che dura diversi anni o addirittura decenni, questo rappresenterebbe l'alternanza tra inverni ed estati.

Sia $T > 0$, periodo delle oscillazioni, un parametro che deve tendere a 0. Si presume che

$$a(t) = \bar{a}(1 + \phi(t/T))$$

con $\bar{a} > 0$ e ϕ una funzione continua a tratti tale che $|\phi(s)| \leq 1$ per ogni s , in modo che il tasso di contatto effettivo $a(t)$ resti sempre non negativo. Si assume inoltre che la funzione ϕ sia periodica con periodo 1 e a valor medio nullo:

$$\int_0^1 \phi(s) ds = 0.$$

Così $a(t)$ è una funzione periodica di periodo T e la sua media è \bar{a} . Prendiamo come condizioni iniziali all'inizio dell'epidemia

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0,$$

con $0 < I_0 < N$.

Nel § 15.2 si mostrano i risultati delle simulazioni di questo modello. Si può vedere dagli esempi che la dimensione finale dell'epidemia è notevolmente prossima a quella ottenuta sostituendo il tasso di contatto con la sua media. Nel § 15.3, viene proposta una spiegazione di questa prossimità facendo alcune assunzioni aggiuntive sui parametri del modello, vale a dire che la frazione iniziale di persone infette è piccola e che la riproduttività dell'epidemia rimane prossima a 1. Si ottiene una formula approssimativa per la correzione della dimensione finale dell'epidemia. Questa correzione è proporzionale sia al periodo delle oscillazioni che alla frazione iniziale delle persone infette, motivo per cui risulta essere molto piccola.

15.2 Alcune simulazioni

Consideriamo il modello S-I-R (15.1). I parametri sono scelti in modo da essere plausibili:

- la popolazione totale è $N = 10000$;
- solo una persona è infettata all'inizio dell'epidemia ($I_0 = 1$);

- ogni persona ha una media di $\bar{a} = 15$ contatti al mese;
- la durata media dell'infezione è di $1/b = 1/10$ mesi, ossia circa 3 giorni;
- il periodo T è $1/4$ di mese, ossia circa 7 giorni;
- il fattore periodico è

$$\phi(t/T) = k \cos(\Omega t + \psi),$$

dove $\Omega = 2\pi/T$ e $|k| \leq 1$;

- lo sfasamento è $\psi = -\pi/2$ così che $\phi(t/T) = k \sin(\Omega t)$ e il tasso di contatto $a(t)$ è in fase crescente a $t = 0$.

La riproduttività è quindi $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/b = 1,5 > 1$, che garantisce lo sviluppo di un'epidemia con una dimensione finale $R(\infty) \geq N(1 - b/\bar{a})$ (capitolo 13).

La figura 15.1 mostra due simulazioni tipiche del modello: una con $k = 0$ (il tasso di contatto è costante), l'altra con $k = 1$ (il tasso di contatto oscilla). Anche se le curve con $k = 1$ si discostano significativamente da quelle con $k = 0$ durante l'epidemia, è notevole che le dimensioni finali $R(\infty)$ in entrambe le simulazioni sono graficamente indistinguibili. Questo sarà spiegato nel prossimo paragrafo.

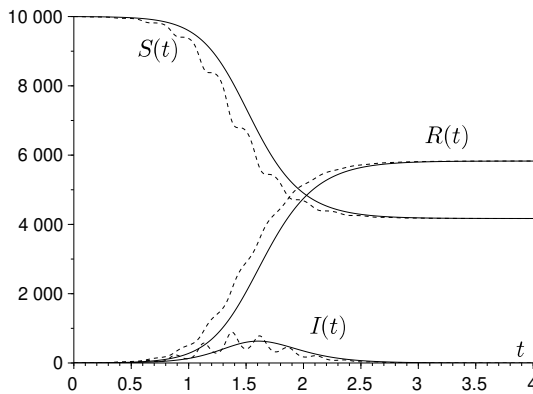


Figura 15.1: Simulazione di un'epidemia: $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$. Le linee continue non ondulate corrispondono a $k = 0$, le linee ondulate tratteggiate a $k = 1$.

Riducendo il periodo delle oscillazioni (per esempio con $T = 1/8$ di mese), vedremmo le curve $(S(t), I(t), R(t))$ per $k = 1$ mantenere le loro oscillazioni ma avvicinarsi alla soluzione con $k = 0$, che risulta: $(\bar{S}(t), \bar{I}(t), \bar{R}(t))$ perché corrisponde alla situazione $a(t) = \bar{a}$. Questa è una conseguenza del teorema della media di Fatou [33, teorema 42]. Infatti, se $s = t/T$, il sistema è dato da:

$$\frac{dS}{ds} = -T\bar{a}(1 + \phi(s))\frac{SI}{N}, \quad \frac{dI}{ds} = T\left[\bar{a}(1 + \phi(s))\frac{SI}{N} - bI\right], \quad \frac{dR}{ds} = TbI, \tag{15.2}$$

con $\phi(s) = \cos(2\pi s + \psi)$. Poniamo: $Z = (S, I, R)$ e $\bar{Z} = (\bar{S}, \bar{I}, \bar{R})$. Il teorema assicura che, quando $T \rightarrow 0$,

$$Z(s) - \bar{Z}(s) = (S(s) - \bar{S}(s), I(s) - \bar{I}(s), R(s) - \bar{R}(s)) = O(T)$$

per un valore di s dell'ordine di $1/T$. Così $Z(t) - \bar{Z}(t) = O(T)$ per un tempo t dell'ordine di 1. Più precisamente, i parametri costanti c_1, c_2, c_3 e T_0 sono tutti positivi tali che per ogni $0 < T < T_0$ e per ogni $t > 0$, abbiamo

$$\|Z(t) - \bar{Z}(t)\| \leq T [c_1 e^{c_2 t} + c_3].$$

Si può calcolare un'approssimazione del secondo ordine. Scriviamo il sistema (15.2) nella forma

$$\frac{dZ}{ds} = Tf(s, Z),$$

dove $f(s, Z)$ è periodica rispetto a s di periodo 1. Allora

$$f_0(Z) \stackrel{\text{def}}{=} \int_0^1 f(s, Z) ds = \begin{pmatrix} -\bar{a} SI/N \\ \bar{a} SI/N - bI \\ bI \end{pmatrix},$$

$$\int_0^s [f(\sigma, Z) - f_0(Z)] d\sigma = \begin{pmatrix} -\bar{a} k \frac{\sin(2\pi s + \psi) - \sin(\psi)}{2\pi} \frac{SI}{N} \\ \bar{a} k \frac{\sin(2\pi s + \psi) - \sin(\psi)}{2\pi} \frac{SI}{N} \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Si noti che il termine in $\sin(\psi)$ deve essere sottratto perché queste ultime funzioni siano a valor medio nullo. Secondo [33, teorema 44], abbiamo

$$S(s) = \bar{S}(s) - T \frac{\bar{a} k \sin(2\pi s + \psi)}{2\pi} \frac{\bar{S}(s)\bar{I}(s)}{N} + O(T^2),$$

$$I(s) = \bar{I}(s) + T \frac{\bar{a}k \sin(2\pi s + \psi)}{2\pi} \frac{\bar{S}(s)\bar{I}(s)}{N} + O(T^2)$$

e $R(s) = \bar{R}(s) + O(T^2)$ su un intervallo di tempo s dell'ordine di $1/T$. In altre parole,

$$S(t) = \bar{S}(t) - \frac{\bar{a}k \sin(\Omega t + \psi)}{\Omega} \frac{\bar{S}(t)\bar{I}(t)}{N} + O(1/\Omega^2),$$

$$I(t) = \bar{I}(t) + \frac{\bar{a}k \sin(\Omega t + \psi)}{\Omega} \frac{\bar{S}(t)\bar{I}(t)}{N} + O(1/\Omega^2)$$

e $R(t) = \bar{R}(t) + O(1/\Omega^2)$ su un intervallo di tempo t dell'ordine di 1.

Si noti che con un piccolo periodo del tasso di contatto, non osserviamo una curva epidemica con diverse grandi oscillazioni, a differenza delle simulazioni nel capitolo 13. Questo perché il sistema si avvicina sempre di più al caso in cui il tasso di contatto è prossimo al valor medio, il che implica una curva epidemica ad una singola oscillazione.

15.3 Prossimità delle dimensioni finali

Scrivendo la prima equazione del sistema (15.1) nella forma

$$\frac{d}{dt}(\log S) = -a(t)I/N,$$

integrando tra $t = 0$ e $t \rightarrow +\infty$, tenendo conto delle condizioni iniziali e della relazione

$$\int_0^{+\infty} I(t) dt = R(\infty)/b,$$

troviamo come nel capitolo 14:

$$\log \frac{N - R(\infty)}{N - I_0} + \frac{\bar{a}}{b} \frac{R(\infty)}{N} + \frac{\bar{a}}{N} \int_0^{+\infty} I(t) \phi(t/T) dt = 0. \quad (15.3)$$

L'integrale oscillante $\int_0^{+\infty} I(t) \phi(t/T) dt$ tende a 0 quando $T \rightarrow 0$. Infatti, sappiamo da un lato che $I(t) \approx \bar{I}(t)$. D'altra parte, almeno quando ϕ è un coseno, l'integrale $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt$ tende a 0 quando $T \rightarrow 0$. Questo è una conseguenza del lemma di Riemann-Lebesgue [22, p. 293] e del fatto che la funzione $\bar{I}(t)$ è non negativa e integrabile, perché $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) dt = \bar{R}(\infty)/b$.

Ne segue che $R(\infty) \rightarrow \bar{R}(\infty)$ quando $T \rightarrow 0$. La domanda è quanto velocemente questo accade. In prima approssimazione, un'espansione limitata dell'equazione (15.3) come in 14 dà:

$$R(\infty) \approx \bar{R}(\infty) + \frac{\bar{a}}{N/(N - \bar{R}(\infty)) - \bar{a}/b} \int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt.$$

Poi, per $\bar{I}(t)$ è usata l'espressione analitica simmetrica a campana ottenuta nel § 1.4, nell'ipotesi che la riproduttività \bar{a}/b rimanga vicina a 1 pur essendo maggiore di 1 e che la frazione iniziale infetta I_0/N sia piccola ($I_0/N \ll 1$). Sotto la probabile ipotesi aggiuntiva $I_0/N \ll (\bar{a}/b - 1)^2$ (la frazione iniziale infetta è molto più piccola della riproduttività ed è vicina a 1)

$$\bar{I}(t) \approx \frac{N}{2} \frac{(\bar{a}/b - 1)^2}{\cosh^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]}, \quad (15.4)$$

dove:

$$\tau \approx \frac{\log [2(N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2]}{\bar{a} - b}. \quad (15.5)$$

Il tempo τ è un'approssimazione dell'istante corrispondente al picco dell'epidemia in un ambiente costante.

Infine, supponiamo che

$$\phi(s) = k \cos(2\pi s + \psi)$$

come nella figura 15.1. Sia $\text{Re}(\cdot)$ la parte reale di un numero complesso e i l'unità immaginaria. Utilizzando un classico risultato sul calcolo asintotico degli integrali complessi con una fase non stazionaria in modo che il termine principale provenga dal bordo dell'intervallo di integrazione [62, teorema 3], abbiamo:

$$\begin{aligned} \int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt &\approx \frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \int_0^{+\infty} \frac{\cos(\Omega t + \psi)}{\cosh^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]} dt \\ &= \frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \text{Re} \left(e^{i\psi} \int_0^{+\infty} \frac{e^{i\Omega t}}{\cosh^2[(\bar{a} - b)(t - \tau)/2]} dt \right) \\ &\approx -\frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k}{2} \text{Re} \left(\frac{e^{i\psi}}{i \Omega \cosh^2[-(\bar{a} - b)\tau/2]} \right) \\ &= -\frac{N(\bar{a}/b - 1)^2 k \sin(\psi)}{2 \Omega \cosh^2[(\bar{a} - b)\tau/2]}. \end{aligned}$$

Con l'approssimazione (15.5), vediamo inoltre che:

$$\cosh^2[(\bar{a} - b)\tau/2] \approx e^{(\bar{a}-b)\tau}/4 \approx (N/I_0)(\bar{a}/b - 1)^2/2,$$

che per $\Omega \rightarrow +\infty$ alla fine dà:

$$R(\infty) \approx \bar{R}(\infty) - \frac{\bar{a} k \sin(\psi)}{N/(N - \bar{R}(\infty)) - \bar{a}/b} \frac{I_0}{\Omega}. \quad (15.6)$$

La dimensione finale $\bar{R}(\infty)$ in un ambiente costante è l'unica soluzione positiva dell'equazione

$$1 - \frac{\bar{R}(\infty)}{N} = (1 - I_0/N) \exp\left(-\frac{\bar{a}}{b} \frac{\bar{R}(\infty)}{N}\right)$$

(capitolo 1), che si trova facilmente dall'equazione (15.3). Poiché $I_0 \ll N$, la dimensione finale $\bar{R}(\infty)$ dipende molto poco dalla condizione iniziale I_0 . Essa è data approssimativamente dalla soluzione positiva di

$$1 - \frac{\bar{R}(\infty)}{N} \approx \exp\left(-\frac{\bar{a}}{b} \frac{\bar{R}(\infty)}{N}\right).$$

Il termine di correzione nell'equazione (15.6), che può essere positivo o negativo a seconda del segno di $\sin(\psi)$, è quindi sia proporzionale a $1/\Omega$, cioè al periodo T , che è piccolo, sia alla frazione I_0/N di persone inizialmente infette, che è anch'essa piccola. Pertanto, la dimensione finale dell'epidemia è notevolmente vicina a quella ottenuta sostituendo il tasso di contatto con la sua media.

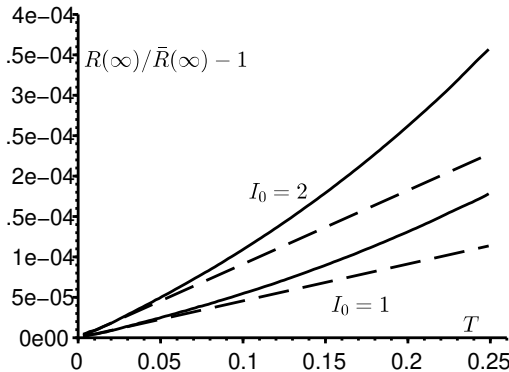


Figura 15.2: La differenza relativa $[R(\infty) - \bar{R}(\infty)]/\bar{R}(\infty)$ tra le dimensioni finali delle epidemie in funzione del periodo T . Linee continue: $R(\infty)$ è stimato simulando il sistema di equazioni differenziali. L'approssimazione (15.6) è mostrata dalle linee tratteggiate. I parametri sono gli stessi della figura 15.1 con $k = 1$, eccetto per il periodo T che varia tra 0 e 0.25 mesi e che $I_0 = 1$ (due curve in basso) o $I_0 = 2$ (due curve in alto).

Questo risultato è illustrato nella figura 15.2 con valori dei parametri identici a quelli della figura 15.1 per $k = 1$. Il periodo T è stato variato. Sono

state provate anche due condizioni iniziali: $I_0 = 1$ e $I_0 = 2$. Quando $T \rightarrow 0$, la curva per $R(\infty)$ appare tangente all'approssimazione (15.6). Si noti sulla scala verticale quanto sia piccola la differenza relativa $[R(\infty) - \bar{R}(\infty)]/\bar{R}(\infty)$. Come $N = 10000$, questo si traduce in una differenza di al massimo 1 o 2 persone nella dimensione finale dell'epidemia. Inoltre la riproduttività \bar{a}/b qui è 1,5, quindi l'approssimazione (15.4) di Kermack e McKendrick è ancora relativamente buona [35, p. 240].

Se lo sfasamento ψ è nullo o un multiplo intero del numero π , il termine di correzione nell'equazione (15.6) è nullo. Ma poiché questo è un caso eccezionale, potrebbe essere superfluo trovare una espressione equivalente per l'integrale di cui sopra $\int_0^{+\infty} \bar{I}(t) \phi(t/T) dt$.

In conclusione, si può affermare che la prossimità delle dimensioni finali $R(\infty)$ e $\bar{R}(\infty)$ fornisce una giustificazione per trascurare le oscillazioni di breve periodo in molti modelli epidemici e considerare solo i tassi di contatto medi.

Capitolo 16

Modelli per le malattie endemiche

In questo breve capitolo, si studiano modelli in cui l'infezione può rimanere permanentemente nella popolazione: si dice che l'infezione diventa endemica. In primo luogo, mostriamo che la riproduttività è ancora utilizzata per caratterizzare la soglia tra la persistenza dell'infezione e la sua scomparsa in un modello periodico S-I-R con demografia. Studiamo poi la competizione tra due patogeni, per esempio tra due ceppi dello stesso batterio, in un modello periodico S-I-S.

16.1 Persistenza in un modello endemico

Consideriamo un modello periodico S-I-R che comprende nascite e morti. I neonati entrano nel compartimento S. La mortalità è indicata con μ . Si suppone che il tasso di nascita sia uguale alla mortalità. Così:

$$\frac{dS}{dt} = \mu N - a(t) S \frac{I}{N} - \mu S \quad (16.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = a(t) S \frac{I}{N} - bI - \mu I \quad (16.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = bI - \mu R \quad (16.3)$$

dove la popolazione totale $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ dipende a priori dal tempo. Ma dal momento che:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d}{dt}[S(t) + I(t) + R(t)] = \mu(N - S - I - R) = 0,$$

la popolazione totale è infatti costante e viene semplicemente annotata N . La condizione iniziale è:

$$S(0) = N - I_0, \quad I(0) = I_0, \quad R(0) = 0,$$

con $0 < I_0 < N$. Supponiamo che il tasso di contatto effettivo $a(t)$ sia una funzione continua, positiva e T -periodica. La positività delle soluzioni $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ segue dal lemma 16.3 nell'appendice di questo capitolo. L'esistenza globale di queste soluzioni si dimostra in modo analogo alla proposizione 1.2. La linearizzazione dell'equazione (16.2) in prossimità del punto di equilibrio: $(S = N, I = 0, R = 0)$, dà:

$$\frac{dI}{dt} \approx a(t)I - bI - \mu I.$$

Poniamo che:

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \mathcal{R}_0 = \frac{\bar{a}}{b + \mu}.$$

Proposizione 16.1. *Se $\mathcal{R}_0 < 1$, allora*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} I(t) = 0.$$

Se $\mathcal{R}_0 > 1$, allora

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) = \lim_{t \rightarrow +\infty} \sup_{\tau \geq t} I(\tau) \geq \alpha \stackrel{\text{def}}{=} \frac{\mu N}{b + \mu} \left(1 - \frac{b + \mu}{\bar{a}} \right) > 0.$$

Dimostrazione. Supponiamo $\mathcal{R}_0 < 1$. Poiché $S/N \leq 1$, abbiamo

$$\frac{dI}{dt} \leq [a(t) - b - \mu]I.$$

Così

$$I(t) \leq I(0) \exp \left(\int_0^t a(s) ds - (b + \mu)t \right)$$

e $I(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow +\infty$ da $\bar{a} < b + \mu$.

Sia $\mathcal{R}_0 > 1$. Supponiamo per assurdo che:

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) < \alpha.$$

Dato un $\varepsilon \in [0; \alpha[$ tale che:

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} I(t) = \alpha - \varepsilon.$$

Allora esiste un istante $t_1 \geq 0$ tale che, per ogni $t \geq t_1$, si ha: $I(t) \leq \alpha - \varepsilon/2$.
Con l'equazione (16.3), deduciamo:

$$\frac{dR}{dt} + \mu R = bI \leq b(\alpha - \varepsilon/2)$$

per ogni $t \geq t_1$. Così

$$R(t) \leq R(t_1)e^{-\mu(t-t_1)} + (b/\mu)(\alpha - \varepsilon/2) \left[1 - e^{-\mu(t-t_1)} \right].$$

Il secondo membro di questa disuguaglianza tende a $(b/\mu)(\alpha - \varepsilon/2)$ quando $t \rightarrow +\infty$. Quindi esiste $t_2 \geq t_1$ tale che $R(t) \leq (b/\mu)(\alpha - \varepsilon/4)$ per ogni $t \geq t_2$.
Poichè $S = N - I - R$, l'equazione (16.2) diviene:

$$\frac{dI}{dt} = a(t)(N - I - R) \frac{I}{N} - bI - \mu I.$$

Utilizzando le maggiorazioni delle funzioni $I(t)$ e $R(t)$ per $t \geq t_2$ nel termine $N - I - R$, si ha:

$$\frac{dI}{dt} \geq a(t) \left[1 - \frac{\alpha - \varepsilon/2}{N} - \frac{b}{\mu} \frac{\alpha - \varepsilon/4}{N} \right] I - bI - \mu I$$

e

$$I(t) \geq I(t_2) \exp \left(\int_{t_2}^t \left\{ a(u) \left[1 - \frac{\alpha - \varepsilon/2}{N} - \frac{b}{\mu} \frac{\alpha - \varepsilon/4}{N} \right] - (b + \mu) \right\} du \right).$$

Si noti che il termine all'interno dell'esponenziale è equivalente a ct quando $t \rightarrow +\infty$, con:

$$c = \bar{a} \left[1 - \frac{b + \mu}{\mu} \frac{\alpha}{N} \right] - (b + \mu) + \frac{\bar{a}\varepsilon}{N} \left[\frac{1}{2} + \frac{b}{4\mu} \right] = \frac{\bar{a}\varepsilon}{N} \left[\frac{1}{2} + \frac{b}{4\mu} \right] > 0.$$

Inoltre, l'equazione (16.2) mostra che:

$$I(t_2) = I_0 \exp \left(\int_0^{t_2} a(t) \frac{S(t)}{N} dt - (b + \mu)t_2 \right) > 0$$

da $I_0 > 0$. Quindi $I(t) \rightarrow +\infty$ quando $t \rightarrow +\infty$, che è impossibile poiché $I(t) \leq N$. \square

Il limite inferiore α è corrispondente allo stato di equilibrio non banale del sistema quando il coefficiente $a(t)$ è sostituito dalla sua media \bar{a} . Il comportamento delle soluzioni può essere complesso, come suggerito dalla figura 16.1: il sistema può diventare caotico [3, capitolo 28] per certi valori dei parametri.

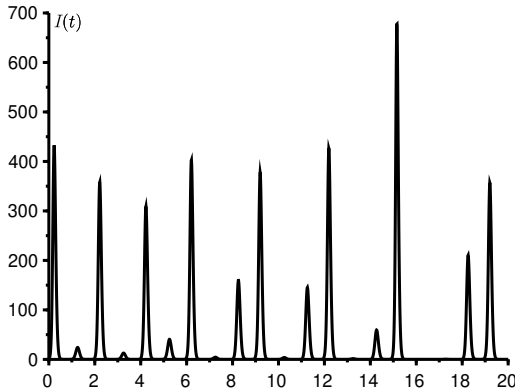


Figura 16.1: La funzione $I(t)$ in funzione del tempo t se $N = 10\,000$, $I_0 = 1$, $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(2\pi t)]$, $\bar{a} = 60$, $\varepsilon = 0,5$, $b = 50$ e $\mu = 1$.

16.2 Due patogeni in competizione

Consideriamo un modello S-I-S con una popolazione suscettibile a due agenti patogeni appartenenti a due ceppi della stessa specie di batterio. Supponiamo che l'infezione causata da uno dei due patogeni protegga comunque la popolazione dall'infezione dell'altro patogeno (fenomeno di immunità incrociata). Con le nascite e le morti che si bilanciano a vicenda, questa condizione suggerisce di studiare il modello:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \mu N - a_1(t) S \frac{I_1}{N} - a_2(t) S \frac{I_2}{N} - \mu S + b_1 I_1 + b_2 I_2, \\ \frac{dI_1}{dt} &= a_1(t) S \frac{I_1}{N} - \mu I_1 - b_1 I_1, \\ \frac{dI_2}{dt} &= a_2(t) S \frac{I_2}{N} - \mu I_2 - b_2 I_2. \end{aligned}$$

La popolazione totale $N = S(t) + I_1(t) + I_2(t)$ rimane costante. Si presume che:

$$I_1(0) > 0, \quad I_2(0) > 0, \quad S(0) = N - I_1(0) - I_2(0) > 0.$$

I tassi di contatto effettivi $a_1(t)$ e $a_2(t)$ sono assunti come funzioni T-periodiche. Per questo modello si ha:

$$\bar{a}_1 = \frac{1}{T} \int_0^T a_1(t) dt, \quad \bar{a}_2 = \frac{1}{T} \int_0^T a_2(t) dt, \quad \mathcal{R}_1 = \frac{\bar{a}_1}{b_1 + \mu}, \quad \mathcal{R}_2 = \frac{\bar{a}_2}{b_2 + \mu}.$$

Proposizione 16.2. *Supponiamo che esista una funzione positiva $\phi(t)$ con media uguale a 1 tale che $a_1(t) = \bar{a}_1 \phi(t)$ e $a_2(t) = \bar{a}_2 \phi(t)$. Se $\mathcal{R}_1 > \mathcal{R}_2$, allora $I_2(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow +\infty$.*

Dimostrazione. Abbiamo

$$\frac{1}{a_1(t)} \left[\frac{1}{I_1} \frac{dI_1}{dt} + \mu + b_1 \right] = \frac{S}{N} = \frac{1}{a_2(t)} \left[\frac{1}{I_2} \frac{dI_2}{dt} + \mu + b_2 \right].$$

Quindi, semplificando per $\phi(t)$, otteniamo

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \left[\frac{1}{I_1} \frac{dI_1}{dt} + \mu + b_1 \right] = \frac{1}{\bar{a}_2} \left[\frac{1}{I_2} \frac{dI_2}{dt} + \mu + b_2 \right].$$

Integriamo tra 0 e t :

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \left[\log \frac{I_1(t)}{I_1(0)} + (\mu + b_1)t \right] = \frac{1}{\bar{a}_2} \left[\log \frac{I_2(t)}{I_2(0)} + (\mu + b_2)t \right].$$

Si deduce:

$$\frac{1}{\bar{a}_1} \log \frac{I_1(t)}{I_1(0)} - \frac{1}{\bar{a}_2} \log \frac{I_2(t)}{I_2(0)} = t \left(\frac{1}{\mathcal{R}_2} - \frac{1}{\mathcal{R}_1} \right) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} +\infty.$$

Oppure $I_1(t) \leq N$.

Quando $t \rightarrow +\infty$, al primo membro, abbiamo che $I_2(t) \rightarrow 0$ □

La competizione tra questi due patogeni porta quindi alla scomparsa di quello con la minore riproduttività. Se inoltre $\mathcal{R}_1 > 1$, allora la funzione $I_1(t)$ converge all'unica soluzione positiva T-periodica dell'equazione

$$\frac{dI_1}{dt} = a_1(t) I_1 (1 - I_1/N) - \mu I_1 - b_1 I_1.$$

Se i due patogeni avessero una diversa stagionalità, cioè se il rapporto $a_2(t)/a_1(t)$ non fosse costante, allora essi potrebbero coesistere per alcuni valori dei parametri (vedasi anche [50, p. 152-156]).

16.3 Appendice: sistemi positivi

Lemma 16.3. Sia $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R} \times \mathbb{R}^m, \mathbb{R}^m)$ e $X(t)$ una soluzione di

$$\frac{dX}{dt} = f(t, X(t))$$

definito per ogni $t \geq t_0$. Assumiamo $X(t_0) \geq 0$ e

$$\forall t, \forall x \geq 0, \forall i, x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x) \geq 0.$$

Allora $X(t) \geq 0$ per ogni $t \geq t_0$.

Dimostrazione. Assumiamo prima, per ogni i , $X_i(t_0) > 0$

$$\forall t, \forall x \geq 0, \forall i \mid x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x) > 0. \tag{16.4}$$

Le componenti della soluzione $X(t)$ rimangono tutte positive almeno in un piccolo intervallo di tempo contenente t_0 . Ragioniamo per assurdo. Supponiamo che l'insieme $\mathcal{E} = \{t > t_0 \mid \exists i, 1 \leq i \leq m, X_i(t) = 0\}$ è non vuoto. Sia $t_+ = \inf \mathcal{E}$. Esiste i tale che $X_i(t_+) = 0$. Inoltre, per tutte le $1 \leq j \leq m$ e $t \in]t_0, t_+[$, abbiamo $X_j(t) > 0$. Da una parte, abbiamo:

$$\frac{dX_i}{dt}(t_+) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{X_i(t_+) - X_i(t_+ - \varepsilon)}{\varepsilon} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{-X_i(t_+ - \varepsilon)}{\varepsilon} \leq 0,$$

dall'altra:

$$X(t_+) \geq 0, \quad X_i(t_+) = 0, \quad \frac{dX_i}{dt}(t_+) = f_i(t_+, X(t_+)) > 0.$$

Siamo quindi arrivati ad una contraddizione. Quindi $X_j(t) > 0$ per ogni $1 \leq j \leq m$ e per ogni $t > t_0$.

Se abbiamo solo $X(t_0) \geq 0$, sotto l'ipotesi del lemma sulla funzione f , poniamo:

$$g_i^{(n)}(t, x) = f_i(t, x) + 1/n$$

e consideriamo la sequenza di soluzioni $X^{(n)}(t)$ del sistema

$$\frac{dX^{(n)}}{dt} = g^{(n)}(t, X^{(n)}(t))$$

tale che $X_i^{(n)}(t_0) = X_i(t_0) + 1/n$ per $1 \leq i \leq m$. Le funzioni $g^{(n)}$ verificano la condizione (16.4). Da quanto sopra, $X_i^{(n)}(t) > 0$ per ogni n , i e $t > t_0$. La continuità di una soluzione rispetto a un parametro e rispetto alla condizione iniziale [16, teorema 3.39] mostra che per ogni i e $t > t_0$,

$$X_i(t) = \lim_{n \rightarrow +\infty} X_i^{(n)}(t) \geq 0. \quad \square$$

Parte III

Modelli stocastici con coefficienti periodici

Capitolo 17

Probabilità di estinzione in un ambiente periodico

Per una certa classe di processi di ramificazione multispecie a tempo continuo in un ambiente periodico, mostriamo che la probabilità di estinzione è uguale a 1 se e solo se la riproduttività \mathcal{R}_0 è minore o uguale a 1. La dimostrazione utilizza risultati sugli andamenti asintotici delle soluzioni dei sistemi di equazioni differenziali che rappresentano sistemi cooperativi. In epidemiologia, la probabilità di estinzione può essere usata come misura periodica del rischio epidemico. Come esempio, consideriamo un modello S-E-I-R linearizzato e i dati su un'epidemia di morbillo in Francia. Vengono anche discussi modelli a tempo discreto con potenziali applicazioni nella biologia della conservazione.

17.1 Individui infetti di una popolazione monospecie

Consideriamo innanzitutto un «processo lineare di nascita e morte» (o piuttosto infezione e cura) monospecie in un ambiente variabile, come per esempio in [41, 54]. Sia $a(t)$ il tasso di contatto effettivo e $b(t)$ il tasso di guarigione al tempo t . Se ci sono n persone infette, la probabilità che si verifichi una nuova infezione durante un piccolo intervallo di tempo dt è $na(t)dt + o(dt)$ [lineare a n]; la probabilità che si verifichi una nuova guarigione è $nb(t)dt + o(dt)$. Assumiamo $a(t+T) = a(t)$ e $b(t+T) = b(t)$ per ogni t . Sia n_0 il numero iniziale di persone infette al tempo t_0 ($n_0 \geq 1$). La probabilità $p_n(t)$ di avere

n persone infette al tempo t è una soluzione del sistema

$$\frac{dp_n}{dt} = -[a(t) + b(t)]n p_n + a(t)(n-1)p_{n-1} + b(t)(n+1)p_{n+1}, \quad n \geq 1,$$

con $dp_0/dt = b(t)p_1$, $p_n(t_0) = 1$ se $n = n_0$ e $p_n(t_0) = 0$ se $n \neq n_0$. Infatti, ci sono n persone infette al tempo $t + dt$ se c'erano $n - 1$ al tempo t e si è verificata un'infezione, o se c'erano $n + 1$ persone infette e si è verificata una guarigione.

Proposizione 17.1. *La funzione generatrice*

$$g(t, x) = \sum_{n \geq 0} p_n(t) x^n$$

controlla $g(t_0, x) = x^{n_0}$ e

$$\frac{\partial g}{\partial t} + (1-x)[a(t)x - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x} = 0. \quad (17.1)$$

Dimostrazione. Dal momento che

$$\frac{\partial g}{\partial x} = \sum_{n \geq 1} n p_n(t) x^{n-1},$$

abbiamo

$$\begin{aligned} \frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_{n \geq 0} \frac{dp_n}{dt} x^n \\ &= -[a(t) + b(t)] \sum_{n \geq 0} n p_n x^n + a(t) \sum_{n \geq 1} (n-1) p_{n-1} x^n \\ &\quad + b(t) \sum_{n \geq 0} (n+1) p_{n+1} x^n \\ &= -[a(t) + b(t)] x \frac{\partial g}{\partial x} + a(t) x^2 \frac{\partial g}{\partial x} + b(t) \frac{\partial g}{\partial x}. \quad \square \end{aligned}$$

Proposizione 17.2. *La dimensione prevista della popolazione infetta:*

$$I(t) = \sum_{n=1}^{+\infty} n p_n(t)$$

è soluzione dell'equazione differenziale:

$$\frac{dI}{dt} = [a(t) - b(t)] I(t).$$

con la condizione iniziale: $I(t_0) = n_0$ e

Dimostrazione. Notiamo che:

$$I(t) = \frac{\partial g}{\partial x}(t, 1), \quad \frac{dI}{dt} = \frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x}(t, 1).$$

Consideriamo la derivata parziale rispetto a x dell'equazione (17.1):

$$\frac{\partial^2 g}{\partial x \partial t} + \{a(t)(1-x) - [a(t)x - b(t)]\} \frac{\partial g}{\partial x} + (1-x)[a(t)x - b(t)] \frac{\partial^2 g}{\partial x^2} = 0.$$

Scambiamo le derivate parziali e prendiamo $x = 1$:

$$\frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x}(t, 1) - [a(t) - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x}(t, 1) = 0.$$

Questa è l'equazione differenziale della proposizione. □

Proposizione 17.3. *La probabilità di estinzione al tempo $t \geq t_0$ è data da*

$$p_0(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^t b(s) \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds} \right)^{n_0}.$$

Dimostrazione. Consideriamo le curve caratteristiche dell'equazione differenziale parziale lineare del primo ordine (17.1):

$$\frac{dX}{dt} = (1 - X)[a(t)X - b(t)].$$

Si ha:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [g(t, X(t))] &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X(t)) + \frac{\partial g}{\partial x}(t, X(t)) \frac{dX}{dt} \\ &= \frac{\partial g}{\partial t}(t, X(t)) + [1 - X(t)][a(t)X(t) - b(t)] \frac{\partial g}{\partial x}(t, X(t)) = 0. \end{aligned}$$

Allora: $g(t, X(t)) = g(t_0, X(t_0)) = X(t_0)^{n_0}$. Posto $Y = 1 - X$, si ha:

$$\frac{dY}{dt} = -a(t)Y(1 - Y) + b(t)Y.$$

Dividendo per Y^2 e ponendo $Z = 1/Y$, otteniamo:

$$-\frac{dZ}{dt} = -a(t)(Z - 1) + b(t)Z,$$

$$\frac{d}{dt} \left(Z(t) \exp \left[\int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] \right) = -a(t) \exp \left[\int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right].$$

In tal modo:

$$\begin{aligned} Z(t) \exp \left[\int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] - Z(t_0) \\ = - \int_{t_0}^t a(s) \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds. \end{aligned}$$

La curva caratteristica relativa a $X(t) = 0$ corrisponde a $Y(t) = 1$ e $Z(t) = 1$. Dall'equazione precedente, deduciamo $Z(t_0)$, $Y(t_0)$ e infine:

$$\begin{aligned} X(t_0) &= 1 - \frac{1}{Z(t_0)} \\ &= 1 - \frac{1}{\exp \left[\int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] + \int_{t_0}^t a(s) \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds}. \end{aligned}$$

Notiamo che:

$$\begin{aligned} \int_{t_0}^t [a(s) - b(s)] \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds \\ = - \left[\exp \int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right]_{t_0}^t = 1 - \exp \int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du. \end{aligned}$$

Quindi: $p_0(t) = g(t, 0) = X(t_0)^{n_0}$, dà:

$$p_0(t) = \left(1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^t b(s) \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds} \right)^{n_0}. \quad \square$$

Si nota che:

$$\bar{a} = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{b} = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt, \quad \omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p_0(t).$$

ω è la *probabilità di estinzione definitiva*.

Proposizione 17.4. *Se $\bar{a} \leq \bar{b}$, allora: $\omega = 1$. Se $\bar{a} > \bar{b}$, allora:*

$$\omega = \left(1 - \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{+\infty} b(s) \exp \left[\int_{t_0}^s (b(u) - a(u)) du \right] ds} \right)^{n_0}. \quad (17.2)$$

Dimostrazione. Se $\bar{a} \neq \bar{b}$, quando $s \rightarrow +\infty$, allora:

$$\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \sim (\bar{b} - \bar{a})s.$$

Se invece $\bar{a} = \bar{b}$, allora: $\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du$ è una funzione T-periodica di s . Nel caso $\bar{a} \leq \bar{b}$, cioè quando $\bar{a} < \bar{b}$ o $\bar{a} = \bar{b}$, abbiamo:

$$\int_{t_0}^t b(s) \exp \left[\int_{t_0}^s [b(u) - a(u)] du \right] ds \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} +\infty$$

e $\omega = 1$. Nel caso: $\bar{a} > \bar{b}$, $p_0(t)$ converge al limite dato nella proposizione. □

Nota 17.5. Se $\bar{a} > \bar{b}$, allora $\omega < 1$ e ω è una funzione T-periodica di t_0 . Ricordiamo anche che la riproducibilità è data da $\mathcal{R}_0 = \bar{a}/\bar{b}$ per modelli monospecie (proposizione 7.14).

17.2 Individui infetti di popolazioni multispecie

Sia $m \geq 1$ un intero. Sia $A(t) = (A_{i,j}(t))$ una matrice funzione di t (con elementi costituiti da matrici quadrate di ordine m) con coefficienti non negativi:

$$\forall i, j, A_{i,j}(t) \geq 0.$$

Sia $B(t) = (B_{i,j}(t))$ una matrice funzione di tipo diagonale, con coefficienti non negativi:

$$\forall j, B_{j,j}(t) \geq 0.$$

Sia $C(t) = (C_{i,j}(t))$ una matrice funzione tale che:

$$\forall i \neq j, C_{i,j}(t) \leq 0, \quad \forall j, C_{j,j}(t) = - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t).$$

Sia data: $D(t) = B(t) + C(t)$ e $M(t) = A(t) - D(t)$.

I coefficienti $A_{i,j}(t)$ sono i tassi di contatto effettivi. I coefficienti $B_{j,j}(t)$ sono i tassi di guarigione o di mortalità mentre i coefficienti $-C_{i,j}(t)$ per $i \neq j$ sono i tassi di trasferimento tra compartimenti. Si noti che $-D(t)$ e $M(t)$ sono matrici cooperative: i loro coefficienti fuori dalla diagonale sono non negativi. Supponiamo:

(H1) almeno un elemento della matrice $A(t)$ è positivo per ogni t ;

(H2) la matrice $M(t)$ è irriducibile per ogni t ;

(H3) le matrici funzione, $A(t)$, $B(t)$ e $C(t)$ sono continue e T -periodiche;

(H4) esiste $\beta > 0$ tale che $\forall j, \forall t, B_{j,j}(t) \geq \beta$.

L'ipotesi (H4) può essere più debole, sebbene è più realistico avere una mortalità non nulla in ogni compartimento. Ricordiamo che $\rho(\cdot)$ si riferisce al raggio spettrale.

Lemma 17.6. *Sia $Z(t)$ la soluzione del sistema di matrici*

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t), \quad Z(0) = \mathcal{I},$$

dove \mathcal{I} è la matrice identità. Allora $\rho(Z(T)) \leq \exp(-\beta T) < 1$.

Dimostrazione. Poiché la matrice $-D(t)$ è cooperativa, la proposizione 2.5 mostra che $Z(t) \geq 0$ per ogni $t \geq 0$. Pertanto:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^m Z_{i,j}(t) &= - \sum_{i=1}^m \sum_{k=1}^m D_{i,k}(t) Z_{k,j}(t) = - \sum_{k=1}^m \left[\sum_{i=1}^m D_{i,k}(t) \right] Z_{k,j}(t) \\ &= - \sum_{k=1}^m B_{k,k}(t) Z_{k,j}(t) \leq -\beta \sum_{k=1}^m Z_{k,j}(t) \end{aligned}$$

e

$$\sum_{i=1}^m Z_{i,j}(T) \leq \exp(-\beta T)$$

da $Z(0) = \mathcal{I}$. Abbiamo:

$$\begin{aligned} \rho(Z(T)) \leq \|Z(T)\|_1 &= \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m |Z_{i,j}(T)| \\ &= \max_{1 \leq j \leq m} \sum_{i=1}^m Z_{i,j}(T) \leq \exp(-\beta T). \quad \square \end{aligned}$$

Consideriamo ora il processo di nascita e morte multispecie associato a queste matrici [54]. In un piccolo intervallo di tempo $[t; t + dt]$, affinché il sistema sia nello stato $(n_1, \dots, n_i, \dots, n_m)$ al tempo $t + dt$:

- o il sistema era nello stato $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m)$ al tempo t e uno degli $n_i - 1$ individui della specie i ha generato per infezione un nuovo individuo della stessa specie [probabilità $(n_i - 1)A_{i,i} dt + o(dt)$];
- o il sistema era nello stato $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m)$ al tempo t e uno degli n_j individui della specie $j \neq i$ ha infettato un nuovo individuo della specie i [probabilità $n_j A_{i,j} dt + o(dt)$];

- o il sistema era nello stato $(n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m)$ al tempo t e uno degli $n_i + 1$ individui della specie i è rimossa dai compartimenti infetti [probabilità $(n_i + 1)B_{i,i}(t) dt + o(dt)$];
- o il sistema era nello stato $(n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m)$ al tempo t e uno degli $n_j + 1$ individui della specie $j \neq i$ si è trasformata in un individuo della specie i [probabilità $-(n_j + 1)C_{i,j}(t) dt + o(dt)$].

Se $p(t, n_1, \dots, n_m)$ è la probabilità di avere n_i individui infetti della specie i ($1 \leq i \leq m$) al tempo t , allora:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt}(t, n_1, \dots, n_m) &= \sum_i A_{i,i}(t)(n_i - 1)p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) \\ &\quad + \sum_{i \neq j} A_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) \\ &\quad + \sum_i B_{i,i}(t)(n_i + 1)p(t, n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m) \\ &\quad - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t)(n_j + 1)p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m) \\ &\quad - \sum_{i,j} A_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_m) - \sum_i B_{i,i}(t)n_i p(t, n_1, \dots, n_m) \\ &\quad \quad \quad + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t)n_j p(t, n_1, \dots, n_m). \end{aligned}$$

Prendiamo come condizione iniziale

$$p(t_0, n_1, \dots, n_m) = \begin{cases} 1 & \text{se } (n_1, \dots, n_m) = (n_1^0, \dots, n_m^0), \\ 0 & \text{altrimenti.} \end{cases}$$

Proposizione 17.7. Consideriamo la funzione generatrice:

$$g(t, x_1, \dots, x_m) = \sum_{n_1, \dots, n_m \geq 0} p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m}.$$

Allora:

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)](1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0$$

con la condizione iniziale:

$$g(t_0, x_1, \dots, x_m) = x_1^{n_1^0} \dots x_m^{n_m^0}. \tag{17.3}$$

Dimostrazione. Abbiamo:

$$\begin{aligned}\frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_{n_1, \dots, n_m} \frac{dp}{dt}(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m}, \\ \frac{\partial g}{\partial x_i} &= \sum_{n_1, \dots, n_m} n_i p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_i^{n_i-1} \dots x_m^{n_m}.\end{aligned}$$

Notiamo che per tutte le i e tutte le j ,

$$\begin{aligned}\sum_{n_1, \dots, n_m} (n_i - 1) p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} &= x_i^2 \frac{\partial g}{\partial x_i}, \\ \sum_{n_1, \dots, n_m} (n_i + 1) p(t, n_1, \dots, n_i + 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} &= \frac{\partial g}{\partial x_i}, \\ \sum_{n_1, \dots, n_m} n_j p(t, n_1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} &= x_j \frac{\partial g}{\partial x_j},\end{aligned}$$

e che per ogni $i \neq j$,

$$\begin{aligned}\sum_{n_1, \dots, n_m} n_j p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} &= x_i x_j \frac{\partial g}{\partial x_j}, \\ \sum_{n_1, \dots, n_m} (n_j + 1) p(t, n_1, \dots, n_i - 1, \dots, n_j + 1, \dots, n_m) x_1^{n_1} \dots x_m^{n_m} &= x_i \frac{\partial g}{\partial x_j}.\end{aligned}$$

Si deduce che:

$$\begin{aligned}\frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_i A_{i,i}(t) x_i^2 \frac{\partial g}{\partial x_i} + \sum_{i \neq j} A_{i,j}(t) x_i x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &+ \sum_i B_{i,i}(t) \frac{\partial g}{\partial x_i} - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) x_i \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &- \sum_{i,j} A_{i,j}(t) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} - \sum_i B_{i,i}(t) x_i \frac{\partial g}{\partial x_i} + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j}.\end{aligned}$$

Poiché $B_{i,j}(t) = 0$ se $i \neq j$, abbiamo:

$$\begin{aligned}\frac{\partial g}{\partial t} &= \sum_{i,j} A_{i,j}(t) (x_i - 1) x_j \frac{\partial g}{\partial x_j} + \sum_{i,j} B_{i,j}(t) (1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &- \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j}.\end{aligned}$$

Ma:

$$\begin{aligned} \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} &= \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j} + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (1 - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &= \sum_{i \neq j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j} - \sum_j C_{j,j}(t) (1 - x_j) \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ &= \sum_{i,j} C_{i,j}(t) (x_i - 1) \frac{\partial g}{\partial x_j}. \end{aligned}$$

Così:

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - B_{i,j}(t) - C_{i,j}(t)] (1 - x_i) \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0. \quad \square$$

Proposizione 17.8. *L'aspettativa del numero di individui infetti del tipo k ($1 \leq k \leq m$) al tempo t ,*

$$I_k(t) = \sum_{n_1, \dots, n_m \geq 0} n_k p(t, n_1, \dots, n_m),$$

è tale che:

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t),$$

dove: $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$. Inoltre, $I(t_0) = (n_1^0, \dots, n_m^0)$.

Dimostrazione. Notiamo che:

$$I_k(t) = \frac{\partial g}{\partial x_k}(t, 1, \dots, 1), \quad \frac{dI_k}{dt} = \frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x_k}(t, 1, \dots, 1).$$

Consideriamo la derivata parziale rispetto a x_k di ambo i membri dell'equazione differenziale parziale della proposizione (17.7):

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 g}{\partial x_k \partial t} + \sum_{i,j} \{A_{i,j}(t)\delta_{j,k}(1 - x_i) - [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)]\delta_{i,k}\} \frac{\partial g}{\partial x_j} \\ + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)] (1 - x_i) \frac{\partial^2 g}{\partial x_k \partial x_j} = 0, \end{aligned}$$

dove: $\delta_{i,j} = 1$ se $i = j$ e $\delta_{i,j} = 0$ altrimenti. Scambiando le derivate parziali e prendendo $(x_1, \dots, x_m) = (1, \dots, 1)$, abbiamo:

$$\frac{\partial^2 g}{\partial t \partial x_k}(t, 1, \dots, 1) - \sum_j [A_{k,j}(t) - D_{k,j}(t)] \frac{\partial g}{\partial x_j}(t, 1, \dots, 1) = 0.$$

Così:

$$\frac{dI_k}{dt} = \sum_j M_{k,j}(t) I_j(t). \quad \square$$

Proposizione 17.9. *La probabilità di estinzione al tempo $\tau \geq t_0$ è data da:*

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = [X_1^{(\tau)}(t_0)]^{n_1^0} \cdots [X_m^{(\tau)}(t_0)]^{n_m^0}, \quad (17.4)$$

dove, $X^{(\tau)}(t)$ è la soluzione del sistema:

$$\frac{dX_j^{(\tau)}}{dt} = \sum_i [A_{i,j}(t)X_j^{(\tau)} - D_{i,j}(t)] [1 - X_i^{(\tau)}]. \quad (17.5)$$

tale che: $X^{(\tau)}(\tau) = 0$.

Dimostrazione. Le curve caratteristiche dell'equazione differenziale parziale lineare del primo ordine della proposizione 17.7 sono:

$$\frac{dX_j}{dt} = \sum_i [A_{i,j}(t)X_j - D_{i,j}(t)] (1 - X_i).$$

Allora:

$$\frac{d}{dt} [g(t, X_1(t), \dots, X_m(t))] = 0$$

e

$$g(t, X_1(t), \dots, X_m(t)) = g(t_0, X_1(t_0), \dots, X_m(t_0)). \quad (17.6)$$

Sia $X^{(\tau)}(t)$ la soluzione tale che $X^{(\tau)}(\tau) = 0$ (vettore nullo). Usando la condizione iniziale (17.3) e prendendo $t = \tau$ nella formula (17.6), otteniamo:

$$p(\tau, 0, \dots, 0) = g(\tau, 0, \dots, 0) = [X_1^{(\tau)}(t_0)]^{n_1^0} \cdots [X_m^{(\tau)}(t_0)]^{n_m^0}. \quad \square$$

Proposizione 17.10. *Sia:*

$$\omega = \lim_{t \rightarrow +\infty} p(t, 0, \dots, 0),$$

essere la probabilità di estinzione finale. Inoltre, sia $\Phi(t)$ la soluzione del sistema di matrici

$$\frac{d\Phi}{dt} = M(t) \Phi(t), \quad \Phi(0) = \mathcal{I},$$

dove \mathcal{I} è la matrice identità. Ci sono due casi:

- se $\rho(\Phi(T)) \leq 1$, allora $\omega = 1$;
- se $\rho(\Phi(T)) > 1$, allora $\omega < 1$.

Dimostrazione. Secondo la proposizione precedente, la probabilità di estinzione ω è data da

$$\omega = (\omega_1)^{n_1^0} \dots (\omega_m)^{n_m^0},$$

a condizione che ω_j sia il limite di $X_j^{(\tau)}(t_0)$ quando $\tau \rightarrow +\infty$. Il problema si riduce quindi allo studio del sistema di equazioni differenziali (17.5). Supponiamo che

$$Y_j^{(\tau)}(s) = 1 - X_j^{(\tau)}(\tau - s). \tag{17.7}$$

Otteniamo

$$\frac{dY_j^{(\tau)}}{ds}(s) = \sum_i \left[A_{i,j}(\tau - s) \left(1 - Y_j^{(\tau)}(s) \right) - D_{i,j}(\tau - s) \right] Y_i^{(\tau)}(s). \tag{17.8}$$

La condizione iniziale è $Y_j^{(\tau)}(0) = 1$ per ogni j e $\tau \geq t_0$.

Poniamo $\tilde{Y}_j(s) = Y_j^{(\tau+T)}(s)$. Allora $\tilde{Y}(0) = Y^{(\tau)}(0)$ e $\tilde{Y}(s)$ soddisfa lo stesso sistema differenziale (17.8) di $Y^{(\tau)}(s)$ per l'ipotesi (H3), sulla periodicità dei coefficienti. Quindi $\tilde{Y}(s) = Y^{(\tau)}(s)$ e

$$Y_j^{(\tau)}(s) = Y_j^{(\tau+T)}(s) \tag{17.9}$$

per ogni: s, τ e j .

Applichiamo la proposizione 17.12 dell'appendice. Sia $F = (F_1, \dots, F_m)$ e

$$F_j(s, Y) = \sum_i [A_{i,j}(\tau - s) (1 - Y_j) - D_{i,j}(\tau - s)] Y_i,$$

in modo che $F_j(s, Y^{(\tau)}(s))$ sia uguale al secondo membro dell'equazione (17.8).

Verifichiamo la prima ipotesi della proposizione 17.12; il sistema:

$$\frac{dY}{ds} = F(s, Y)$$

lascia l'insieme $[0; 1]^m$ invariante. Infatti, se $Y \in [0; 1]^m$ allora

$$Y_j = 0 \Rightarrow F_j(s, Y) = \sum_{i \neq j} (A_{i,j}(\tau - s) - C_{i,j}(\tau - s)) Y_i \geq 0,$$

$$\begin{aligned}
Y_j = 1 \Rightarrow F_j(s, Y) &= - \sum_{i \neq j} D_{i,j}(\tau - s) Y_i - D_{j,j}(\tau - s) \\
&= - \sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s) Y_i - B_{j,j}(\tau - s) + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s) \\
&= -B_{j,j}(\tau - s) + \sum_{i \neq j} C_{i,j}(\tau - s)(1 - Y_i) < 0, \quad (17.10)
\end{aligned}$$

la disuguaglianza forte nell'equazione (17.10) è dovuta all'assunzione (H4). Per il lemma 16.3 e per qualsiasi condizione iniziale in $[0; 1]^m$ al tempo s_0 , la corrispondente soluzione del sistema (17.8) rimane in $[0; 1]^m$ per ogni $s \geq s_0$. La disuguaglianza forte (17.10), mostra anche che, se $Y(s_0) \in [0; 1]^m$, allora $Y(s) \in [0; 1]^m$ per ogni $s > s_0$.

Abbiamo:

$$\frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k,j}(\tau - s)(1 - Y_j) - D_{k,j}(\tau - s) - \delta_{j,k} \sum_i A_{i,j}(\tau - s) Y_i.$$

La seconda ipotesi della proposizione 17.12 è valida perché

$$\forall Y \in [0; 1]^m, \forall s, \forall j \neq k, \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) = A_{k,j}(\tau - s)(1 - Y_j) - C_{k,j}(\tau - s) \geq 0.$$

Per ogni $j \neq k$ e $Y \in [0; 1]^m$, abbiamo le equivalenze:

$$\begin{aligned}
M_{k,j}(\tau - s) &= A_{k,j}(\tau - s) - C_{k,j}(\tau - s) > 0 \\
\Leftrightarrow [A_{k,j}(\tau - s) > 0 \text{ o } -C_{k,j}(\tau - s) > 0] &\Leftrightarrow \frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) > 0.
\end{aligned}$$

La matrice $M(\tau - s)$ è irriducibile per l'ipotesi (H2). Quindi la matrice Jacobiana:

$$\left(\frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, Y) \right)_{j,k}$$

è irriducibile per tutte le s e tutte le $Y \in [0; 1]^m$. La terza ipotesi della proposizione 17.12 è verificata.

Controlliamo la quarta ipotesi. Per tutte le $\alpha \in]0; 1[$ e $Y \in [0; 1]^m$, abbiamo:

$$\begin{aligned}
F_j(s, \alpha Y) &= \alpha \sum_i [A_{i,j}(\tau - s)(1 - \alpha Y_j) - D_{i,j}(\tau - s)] Y_i \\
&= \alpha F_j(s, Y) + \alpha(1 - \alpha) \sum_i A_{i,j}(\tau - s) Y_j Y_i \geq \alpha F_j(s, Y)
\end{aligned}$$

e $F(s, \alpha Y) \neq \alpha F(s, Y)$ per l'ipotesi (H1).

La quinta ipotesi è banale: $F(s, 0) = 0$.

Controlliamo la sesta ipotesi. Sia $J(s, 0)$ la matrice Jacobiana in 0:

$$J(s, 0) = \left(\frac{\partial F_j}{\partial Y_k}(s, 0) \right)_{j,k} = (A_{k,j}(\tau - s) - D_{k,j}(\tau - s))_{j,k} = {}^tM(\tau - s),$$

dove tM è la matrice trasposta di M . Per ogni s e $Y \in [0; 1]^m$, si ha:

$$F_j(s, Y) = \sum_i {}^tM_{j,i}(\tau - s)Y_i - \sum_i A_{i,j}(\tau - s)Y_j Y_i \leq \sum_i {}^tM_{j,i}(\tau - s)Y_i.$$

Inoltre, $F(s, Y) \neq J(s, 0)Y$ se $Y \in]0; 1]^m$, data l'ipotesi (H1).

Siano: $\Phi(t)$, $\Phi_2(t)$, $\Phi_3(t)$ e $\Phi_4(t)$, le soluzioni fondamentali (avente la matrice identità come condizione iniziale al tempo 0) della:

$$\frac{dY}{dt} = M(t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = M(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{dt} = -{}^tM(\tau + t)Y, \quad \frac{dY}{ds} = {}^tM(\tau - s)Y.$$

Il secondo sistema è traslato nel tempo rispetto al primo. Il terzo è legato al secondo (proposizione 7.10). Il quarto è coincide con il terzo, ma il tempo è invertito. Così:

$$\Phi_2(T) = \Phi(\tau) \Phi(T) (\Phi(\tau))^{-1}, \quad \Phi_3(T) = [{}^t\Phi_2(T)]^{-1}, \quad \Phi_4(T) = [\Phi_3(T)]^{-1}$$

e

$$\rho(\Phi(T)) = \rho(\Phi_2(T)) = \frac{1}{\rho(\Phi_3(T))} = \rho(\Phi_4(T)).$$

Applichiamo la proposizione 17.12:

- se $\rho(\Phi_4(T)) \leq 1$ allora lo stato di equilibrio 0 del sistema (17.8) è globalmente asintoticamente stabile in $[0; 1]^m$; in particolare, $Y^{(\tau)}(s) \rightarrow 0$ quando $s \rightarrow +\infty$;
- se $\rho(\Phi_4(T)) > 1$ allora il sistema (17.8) ha un'unica soluzione positiva e T-periodica, che è globalmente asintoticamente stabile in $[0; 1]^m \setminus \{0\}$ e quindi attrae $Y^{(\tau)}(s)$ quando $s \rightarrow +\infty$.

Vediamo dalla formula (17.4) che: $X_j^{(\tau)}(t_0) = p(\tau, 0, \dots, 0)$ quando $n_j^0 = 1$ e $n_i^0 = 0$ per $i \neq j$. L'istanza $\tau \mapsto p(\tau, 0, \dots, 0)$ è crescente perché

$$\frac{dp}{dt}(t, 0, \dots, 0) = \sum_i B_{i,i}(t) p(t, e_i) \geq 0,$$

dove $e_i = (0, \dots, 1, \dots, 0)$ è il vettore unitario con 1 in i -esima coordinata. Anche quest'istanza è aumentata di 1 essendo una probabilità. Quindi $X_j^{(\tau)}(t_0)$ converge a un limite $\omega_j \leq 1$ quando $\tau \rightarrow +\infty$.

Con la relazione (17.9), abbiamo per tutti $\tau > t_0$ e per tutti gli interi n ,

$$X_j^{(\tau+nT)}(t_0) = 1 - Y_j^{(\tau+nT)}(\tau + nT - t_0) = 1 - Y_j^{(\tau)}(\tau + nT - t_0).$$

Prendendo il limite $n \rightarrow +\infty$, concludiamo:

- se $\rho(\Phi(T)) \leq 1$, allora $\omega_j = 1$ per tutti j ;
- se $\rho(\Phi(T)) > 1$, allora $\omega_j < 1$ per tutti j . □

Nota 17.11. I due casi della proposizione 17.10 corrispondono a $\mathcal{R}_0 \leq 1$ e $\mathcal{R}_0 > 1$ (corollario 7.13).

17.3 Un semplice modello epidemico per il morbillo in Francia

Come esempio per l'inizio di un'epidemia, consideriamo un modello linearizzato S-E-I-R:

$$\frac{dE}{dt} = -(c + \mu)E + a(t)(1 - \phi)I \quad (17.11)$$

$$\frac{dI}{dt} = cE - (b + \mu)I. \quad (17.12)$$

Il numero E è il numero di individui infettati ma non contagiosi, I il numero di individui che trasmettono l'infezione. Il periodo medio di latenza è $1/c$. Il periodo infettivo medio è $1/b$. La mortalità è μ . Il tasso di contatto effettivo, cioè il prodotto tra il tasso di contatto e la probabilità di trasmissione, è $a(t)$. Si suppone che essa sia una funzione periodica positiva di periodo $T = 1$ anno, che modella la stagionalità. Il numero ϕ è la frazione della popolazione che è immune, sia per la vaccinazione e sia per l'infezione precedente. I parametri c , b e μ sono positivi, mentre $0 \leq \phi < 1$ non è negativo.

Le ipotesi (H1)-(H4) del § 17.2 sono soddisfatte con:

$$A(t) = \begin{pmatrix} 0 & a(t)(1 - \phi) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, B(t) = \begin{pmatrix} \mu & 0 \\ 0 & b + \mu \end{pmatrix}, C(t) = \begin{pmatrix} c & 0 \\ -c & 0 \end{pmatrix}. \quad (17.13)$$

Calcoliamo la probabilità di estinzione, ω , del processo di nascita e morte multispecie associato alle matrici (17.13), con la condizione iniziale:

$$(E(t_0), I(t_0)) \neq (0, 0)$$

al tempo t_0 . Scegliamo prima τ in modo che $\tau - t_0$ sia grande rispetto a T . Sappiamo dalle relazioni (17.4), (17.7) e (17.8) che:

$$\omega \approx p(\tau, 0, 0) = \left(1 - Y_1^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{E(t_0)} \left(1 - Y_2^{(\tau)}(\tau - t_0)\right)^{I(t_0)}, \quad (17.14)$$

dove:

$$\frac{dY_1^{(\tau)}}{ds}(s) = -(c + \mu)Y_1^{(\tau)}(s) + cY_2^{(\tau)}(s), \quad (17.15)$$

$$\frac{dY_2^{(\tau)}}{ds}(s) = a(\tau - s)(1 - \phi)Y_1^{(\tau)}(s)(1 - Y_2^{(\tau)}(s)) - (b + \mu)Y_2^{(\tau)}(s) \quad (17.16)$$

per $0 < s < \tau - t_0$, $Y_1^{(\tau)}(0) = 1$ e $Y_2^{(\tau)}(0) = 1$. Queste equazioni permettono di calcolare numericamente ω . Successivamente, per verificare la correttezza del valore ottenuto, lo stesso algoritmo deve essere usato di nuovo con un valore più grande di τ . Se quest'ultimo valore è lo stesso del valore approssimato di quello calcolato in precedenza, allora il valore di ω così ottenuto è corretto. Come caso studio, consideriamo l'epidemia emergente di morbillo in Francia durante gli anni 2008–2011 (fig. 17.1; nel 2006 e 2007 ci sono stati meno di 50 casi segnalati). Nel 2007, data la copertura vaccinale, si è stimato che circa il 10% dei bambini di due anni e il 7% dei bambini di sei anni in Francia erano suscettibili al morbillo; nel 2009–2010 circa l'8% della popolazione di 6–29 anni erano suscettibili [47, p. 5]. Considerando la popolazione totale della Francia (65 milioni), si può stimare che la popolazione suscettibile sia, probabilmente, maggiore di due milioni di persone. Inoltre, il numero cumulativo di casi riportati nella figura 17.1 è circa 22 000, con il numero effettivo di casi in alcuni luoghi, forse il doppio rispetto a quello riportato. Quindi la popolazione suscettibile è, probabilmente, rimasta relativamente stabile durante il 2008–2011, il che giustifica il modello linearizzato (17.11)-(17.12).

Assumiamo per semplicità che $a(t) = \bar{a} [1 + \varepsilon \cos(\Omega t - \psi)]$ con $\Omega = 2\pi/T$ e $T = 1$ an. Questa espressione coincide con i primi due termini dell'espansione in serie di Fourier della funzione periodica $a(t)$. Si potrebbero usare anche altre forme per $a(t)$, come la funzione a slots. L'ampiezza degli intervalli di tempo degli slot sarebbe particolarmente appropriata se uno studio stratificato per età dei casi indicasse una trasmissione a scuola. Tuttavia, ciò non sembra essere il caso in studio. L'incidenza più alta è tra i bambini sotto l'anno di età, che, quindi, non sono ancora andati a scuola, mentre l'età mediana dei casi segnalati era di 14 anni nel 2010 e di 16 anni nel 2011, con la maggior parte dei casi sotto i 30 anni di età [14]. È insolito che l'età mediana sia così alta per una malattia come il morbillo. La stratificazione per

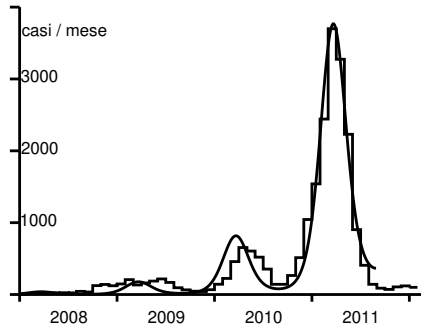


Figura 17.1: Numero mensile di casi di morbillo segnalati [funzione di passo] da gennaio 2008 a febbraio 2012 (dati da [42]). Miglior adattamento [curva liscia] ai dati da gennaio 2008 a luglio 2011.

età dell'incidenza riflette in realtà la stratificazione per età della popolazione suscettibile più che la scolarizzazione: i bambini sotto 1 anno di età non sono ancora vaccinati; come notato sopra, circa l'8% delle persone di età compresa tra 1 e 30 anni sono suscettibili; solo l'1-2% delle persone di età compresa tra 30 e 50 anni sono suscettibili [47]. Questo particolare modello è dovuto al rapido declino dell'incidenza del morbillo durante gli anni '80 in seguito alla raccomandazione del vaccino contro il morbillo nel 1983 e del vaccino MPR (morbillo, parotite, rosolia) nel 1986.

Per stimare i parametri sconosciuti, il modello (17.11)-(17.12), che corrisponde all'aspettativa del processo stocastico associato alle matrici (17.13), viene confrontato con i dati tra l'inizio di gennaio 2008 (diciamo t^*) e luglio 2011. Nel luglio 2011 sono state prese una serie di misure per controllare l'epidemia, per cui non si può più supporre che i parametri rimangano gli stessi di prima. Il loro effetto è visibile nell'assenza di un'ondata epidemica alla fine del 2011.

Supponiamo che $1/c = 8$ giorni e $1/b = 5$ giorni. La mortalità μ è trascurabile rispetto a b posto che: $1/\mu = 70$ anni. Sia f la frazione di casi che vengono effettivamente riportati. Identifichiamo l'incidenza dei casi riportati nella figura 17.1 con la funzione $fbI(t)$. Poiché il sistema (17.11)-(17.12) è lineare, è anche soddisfatto dalle funzioni: $\tilde{E}(t) = fE(t)$ e $\tilde{I}(t) = fI(t)$. L'obiettivo è quindi trovare: $\tilde{E}(t^*)$, $\tilde{I}(t^*)$, ε , ψ e il prodotto $\bar{a}(1 - \phi)$ tale che

$b\tilde{I}(t)$ si adatti meglio ai dati. La distanza dai dati è misurata come somma dei valori assoluti delle differenze di incidenza mensili. Tale metrica tende a dare maggior peso all'ondata del 2011 a causa delle sue dimensioni. In ogni caso, le cifre del 2008 e del 2009 sono piccole e un po' irregolari, probabilmente perché diverse epidemie locali sono state innescate dall'immissione di casi dall'estero; non ci si può aspettare un buon adattamento con il modello deterministico per questa parte della curva epidemica, che non ha ancora raggiunto la sua forma «stabile» (nel senso della teoria della popolazione stabile di Lotka). Per quanto riguarda l'ondata del 2010, il suo picco è stato raggiunto un mese dopo rispetto a quella del 2011. Questa discrepanza può essere dovuta alla stocasticità demografica o al fatto che $a(t)$ non è realmente periodica a causa della stocasticità ambientale. A parte queste osservazioni, troviamo un adattamento relativamente buono (almeno per l'ondata del 2011) dovuta alla semplicità del modello con:

$$\tilde{E}(t^*) = 3, \tilde{I}(t^*) = 2, \varepsilon = 0,33, \frac{\Psi}{2\pi} = -0,07, \bar{a}(1 - \phi) = 6,42/\text{mese} \tag{17.17}$$

(fig. 17.1). Utilizzando questi valori parametrici, si può simulare il processo di nascita e morte con due specie. La figura 17.1 mostra solo l'aspettativa del numero di casi al mese. Nella versione stocastica, l'epidemia si estingue in molte simulazioni. La figura 17.2 mostra una simulazione in cui l'epidemia non si è estinta e la dimensione delle diverse ondate era dello stesso ordine di grandezza dei dati della figura 17.1 (sono state necessarie decine di simulazioni prima di trovare un tale esempio).

Secondo la proposizione 7.11, la riproduttività \mathcal{R}_ϕ (manteniamo la notazione \mathcal{R}_0 per il caso in cui $\phi = 0$) è caratterizzata dal fatto che il sistema lineare periodico:

$$\frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} -(c + \mu) & a(t)(1 - \phi)/\mathcal{R}_\phi \\ c & -(b + \mu) \end{pmatrix} X \tag{17.18}$$

ha un moltiplicatore Floquet dominante uguale a 1. Numericamente si ottiene: $\mathcal{R}_\phi \approx 1,06$. Si noti che la riproduttività \mathcal{R}_ϕ è solo leggermente maggiore di 1; questo perché il 90% della popolazione totale è già protetta, o dalla vaccinazione o da un'infezione precedente.

Usando le equazioni (17.14)-(17.16), si può calcolare $1 - p(\tau, 0, 0)$, ossia la probabilità che il processo non si estingua al tempo τ per una fissato t_0 e per ogni $\tau \geq t_0$, a partire da un individuo presente nel compartimento E o in quello I al tempo t_0 (fig. 17.3). Come previsto, $1 - p(\tau, 0, 0)$ converge a un limite $1 - \omega$ quando $\tau \rightarrow +\infty$. La figura 17.3 tende a mostrare che l'estinzione è più probabile durante il primo anno dopo t_0 .

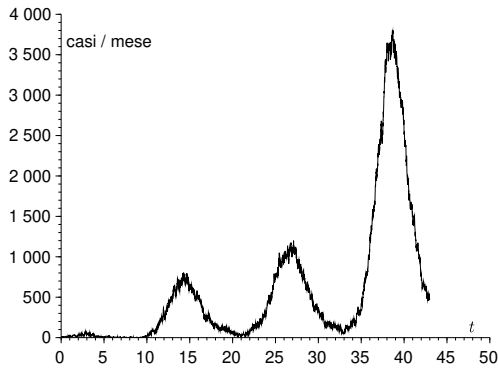


Figura 17.2: Numero di casi riportati $c\tilde{I}(t)$ in funzione del tempo (in mesi) in una simulazione del processo di nascita e morte usando i valori dei parametri (17.17). La condizione iniziale è $\tilde{E}(t^*) = 3$ e $\tilde{I}(t^*) = 2$.

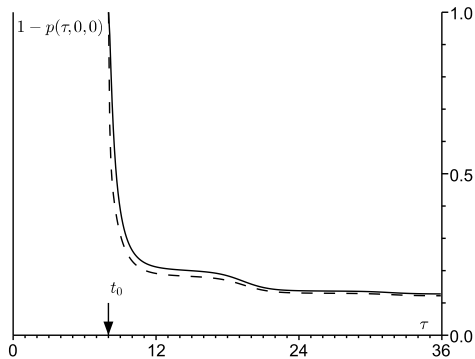


Figura 17.3: La probabilità $1 - p(\tau, 0, 0)$ che il processo non si estingua al tempo τ in funzione di τ (in mesi, $\tau \geq t_0$) partendo da un individuo nel compartimento E [linea continua] o da un individuo nel compartimento I [linea tratteggiata] al tempo t_0 . Qui t_0 corrisponde all'inizio di settembre.

Scegliendo τ sufficientemente grande e ripetendo i calcoli per diversi valori di t_0 , otteniamo la figura 17.4 la probabilità $1 - \omega$ che il processo non si estingua, in funzione di t_0 , partendo da un indivisuo nel compartimento E o da un individuo nel compartimento I al tempo t_0 . Questa probabilità è maggiore in settembre. Questo è, forse, il periodo dell'anno in cui le autorità sanitarie dovrebbero prestare la massima attenzione ai focolai locali di morbillo per agire il più rapidamente possibile prima che si manifesti una grande epidemia. In altri periodi dell'anno, è più probabile che i focolai si estinguano da soli, anche se la riproduttività \mathcal{R}_ϕ è maggiore di 1.

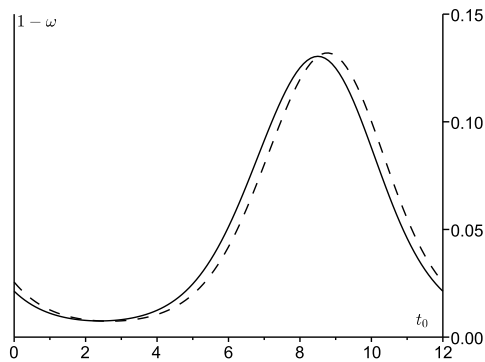


Figura 17.4: Probabilità $1 - \omega$ che il processo non si estingua in funzione di t_0 (in mesi da gennaio a dicembre) partendo da un individuo nel compartimento E [linea continua] o da un individuo nel compartimento I [linea tratteggiata] al tempo t_0 .

Si noti che il picco di incidenza per l'ondata 2011 si è verificato nel marzo 2011 (fig. 17.1). La stima per ψ suggerisce che il tasso di contatto effettivo $a(t)$ ha raggiunto il massimo nel dicembre 2010. Il fondo valle tra le ondate del 2010 e del 2011 è in agosto o settembre 2010, nella stagione in cui la stima per $1 - \omega$ è più alta. Se l'ondata del 2010 fosse stata usata principalmente per la regolazione dei parametri, il picco per $1 - \omega$ sarebbe stato spostato solo di circa un mese. Quindi, qualunque sia il metodo, la $1 - \omega$ sembra raggiungere il suo massimo più o meno quando l'incidenza è al suo minimo e quando inizia il rimbalzo dell'incidenza.

Naturalmente, bisogna tenere a mente che questo modello linearizzato S-E-I-R è una rappresentazione semplificata della dinamica di trasmissione del morbillo. In particolare, non tiene conto della stratificazione dell'età e utilizza

una forzatura stagionale molto semplice [2.6].

17.4 Reintroduzione della specie nella biologia della conservazione

Altri campi della biologia delle popolazioni utilizzano processi di ramificazione, in particolare la biologia della conservazione. Immaginiamo, per esempio, che una specie animale estinta in una certa regione venga reintrodotta. Quanti animali devono essere reintrodotti perché la popolazione abbia buone possibilità di non estinguersi? Con un processo di nascita e morte di una specie, la probabilità di estinzione per una popolazione di n individui è ω^n , dove la probabilità ω è data dalla formula (17.2). Conoscendo ω , si può quindi stimare l'intero n tale che ω^n sia inferiore a un certo livello di rischio; naturalmente, la reintroduzione ha senso solo nei casi in cui $\omega < 1$, per cui ω^n può essere reso piccolo scegliendo n abbastanza grande. Un'altra domanda è: in quale periodo t_0 dell'anno bisogna reintrodurre gli animali per ridurre al minimo ω , ossia la probabilità di estinzione? La stessa domanda si pone nel contesto di processi di nascita e morte di multispecie in un ambiente periodico, con la possibilità aggiuntiva di chiedersi quale specie di individuo dovrebbe essere reintrodotta per minimizzare la probabilità di estinzione.

Mentre i modelli a tempo continuo sono molto popolari in epidemiologia, i biologi della conservazione tendono a preferire modelli a tempo discreto per varie ragioni. Il resto di questo paragrafo spiega brevemente come vengono calcolate le probabilità di estinzione in questo contesto. La giustificazione del legame tra riproduttività \mathcal{R}_0 e probabilità di estinzione è più semplice nel caso di tempo discreto che nel caso di tempo continuo del § 17.2. Essa deriva da metodi noti per processi multispecie in un ambiente costante da un lato, e per processi monospecie in un ambiente deterministicamente variabile dall'altro.

Consideriamo modelli a tempo discreto della forma:

$$p(t+1) = (A(t) + B(t))p(t),$$

dove $A(t)$ e $B(t)$ sono matrici quadrate di ordine m , con coefficienti non negativi, T -periodiche rispetto a t (T è un intero), tali che il raggio spettrale della matrice $B(T-1) \cdots B(1)B(0)$ sia strettamente minore di 1 e $\sum_j B_{i,j}(t) \leq 1$ per tutte le j . Per la versione stocastica corrispondente, bisogna specificare le probabilità $F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t)$ che un individuo della specie j dia origine a (i_1, \dots, i_m) individui della specie $(1, \dots, m)$ nell'intervallo di tempo tra t e $t+1$. Si suppone che le funzioni $F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t)$ siano T -periodiche rispetto a t . Allora $A_{i,j}(t)$

è uguale alla media:

$$A_{i,j}(t) = \sum_{k_1, \dots, k_m} k_i F_{k_1, \dots, k_m}^{(j)}(t).$$

Il coefficiente $B_{i,j}(t)$ dà la probabilità che un individuo della specie j si trasferisca alla specie i tra t e $t + 1$. Un individuo della specie j al tempo t è sostituito al tempo $t + 1$ da una popolazione la cui funzione generatrice è:

$$g_j(t, x_1, \dots, x_m) = \left(\sum_{i_1, \dots, i_m} F_{i_1, \dots, i_m}^{(j)}(t) x_1^{i_1} \dots x_m^{i_m} \right) \left(1 + \sum_i B_{i,j}(t)(x_i - 1) \right).$$

Così un individuo della specie j al tempo t_0 è sostituito al tempo $t_0 + T$ da una popolazione la cui funzione generatrice $G_j(x_1, \dots, x_m)$ si ottiene dalla composizione delle funzioni generatrici $g_j(t, x_1, \dots, x_m)$ per $t = t_0, \dots, t_0 + T - 1$. Se per esempio $T = 2$, allora:

$$G_j(x_1, \dots, x_m) = g_j(t_0, g_1(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m), \dots, g_m(t_0 + 1, x_1, \dots, x_m)).$$

Consideriamo la popolazione in corrispondenza dei tempi $(t_0 + nT)_{n \geq 0}$. Sappiamo dalla teoria dei processi di ramificazione multispecie in un ambiente costante [54] che le probabilità di estinzione ω_j a partire da un individuo della specie j al tempo t_0 sono le soluzioni minime su $[0; 1]^m$ del sistema $\omega_j = G_j(\omega_1, \dots, \omega_m)$ per $1 \leq j \leq m$. Dal momento che:

$$\frac{\partial g_j}{\partial x_i}(t, 1, \dots, 1) = A_{i,j}(t) + B_{i,j}(t),$$

possiamo verificare che la matrice dei mezzi, cioè la matrice Jacobiana in $(1, \dots, 1)$, è:

$$\left(\frac{\partial G_j}{\partial x_i}(1, \dots, 1) \right)_{i,j} = [A(t_0 + T - 1) + B(t_0 + T - 1)] \dots [A(t_0) + B(t_0)].$$

Supponendo che questa matrice sia primitiva e che le funzioni generatrici G_j non siano singolari, cioè che non esista una matrice Q tale che:

$$G_j(x_1, \dots, x_m) = \sum_i Q_{j,i} x_i$$

per ogni j , la teoria dimostra che $(\omega_1, \dots, \omega_m) = (1, \dots, 1)$ se e solo se il raggio spettrale di questa matrice delle medie è minore o uguale a 1. Ciò equivale a $\mathcal{R}_0 \leq 1$, dove \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice $\mathcal{A} \mathcal{B}^{-1}$, dove

\mathcal{A} è la matrice diagonale a blocchi $\text{diag}(A(0), A(1), \dots, A(T-1))$ e \mathcal{B} è la matrice data dalla formula (6.4). Con n_i^0 individui della specie i ($1 \leq i \leq m$) al tempo t_0 , la probabilità di estinzione è:

$$\omega = (\omega_1)^{n_1^0} \dots (\omega_m)^{n_m^0}.$$

Quindi le conclusioni sono completamente analoghe al caso di tempo continuo.

Come esempio, consideriamo un modello monospecie con $T = 2$. Supponiamo che da ogni individuo, nell'intervallo di tempo tra t e $t + 1$, le nascite seguano una distribuzione di Poisson di media $A(t)$. Allora:

$$\begin{aligned} g(0, x) &= e^{A(0)(x-1)} (1 - B(0) + B(0)x), \\ g(1, x) &= e^{A(1)(x-1)} (1 - B(1) + B(1)x). \end{aligned}$$

La probabilità di estinzione a partire da un individuo al tempo 0 è la più piccola soluzione di $\omega = g(0, g(1, \omega))$ nell'intervallo $[0; 1]$. Allo stesso modo, la probabilità di estinzione a partire da un individuo al tempo 1 è la più piccola soluzione di $\omega = g(1, g(0, \omega))$ nell'intervallo $[0; 1]$. Entrambe le probabilità sono strettamente minori di 1 se e solo se $[A(1) + B(1)][A(0) + B(0)] > 1$, che è equivalente a $\mathcal{R}_0 > 1$, dove \mathcal{R}_0 è il raggio spettrale della matrice:

$$\begin{pmatrix} A(0) & 0 \\ 0 & A(1) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -B(0) & 1 \\ 1 & -B(1) \end{pmatrix}^{-1}.$$

17.5 Conclusione

Alcuni lavori hanno cercato di mostrare come il rischio epidemico sia variabile nei diversi mesi dell'anno. Hanno usato un modello tempo-periodico, calcolato una «riproduttività» $\mathcal{R}(t_0)$ assumendo i coefficienti del modello congelati ai loro valori per $t = t_0$ e tracciato $\mathcal{R}(t_0)$ al variare di t_0 . Il problema con questo metodo è che $\mathcal{R}(t_0)$ può essere inferiore a 1 per qualsiasi t_0 mentre la malattia diventa endemica (vedasi § 18.2.4). La definizione di riproduttività \mathcal{R}_0 usata in questo capitolo determina bene se una malattia infettiva può diventare endemica (§ 16.1) e come la dimensione finale si comporta nei modelli epidemici (capitolo 13). Inoltre ha una semplice interpretazione biologica come tasso asintotico di crescita per generazione (capitolo 7). Ma ha l'apparente svantaggio di essere indipendente da t_0 .

È stata proposta una misura alternativa del rischio epidemico, la probabilità che il processo di ramificazione associato alla linearizzazione di un modello

epidemico non si estingue. La sua principale proprietà matematica è il fenomeno della soglia (proposizione 17.10). Il § 17.1 ha già suggerito di usare questa probabilità per applicazioni in epidemiologia, ma ha considerato solo il caso di popolazioni monospecie, per le quali esiste una formula esplicita. La maggior parte dei modelli epidemici coinvolge diversi compartimenti infetti, come per esempio nel caso delle malattie trasmesse da vettori. Il rischio epidemico in tali modelli può essere analizzato utilizzando lo stesso metodo numerico della figura 17.4.

Le probabilità di estinzione sono anche interessanti in biologia della conservazione, specialmente per la reintroduzione delle specie. Per alcune specie animali, in particolare per gli uccelli con un periodo di nidificazione ben definito, potrebbe essere saggio usare modelli con stagioni per valutare correttamente le possibilità di successo di una reintroduzione.

17.6 Appendice: sistemi cooperativi periodici

Per la dimostrazione del seguente risultato, vedasi [91].

Proposizione 17.12. *Sia $F : \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ una funzione di classe \mathcal{C}^1 , T -periodica rispetto alla prima variabile t , con le seguenti condizioni:*

1. *Qualsiasi soluzione del sistema*

$$\frac{dx}{dt} = F(t, x) \tag{17.19}$$

con $x(0) \in [0; 1]^m$ soddisfa $x(t) \in [0; 1]^m$ per ogni $t > 0$;

2. *Per ogni $i \neq j$, per ogni $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m$,*

$$\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \geq 0;$$

3. *Per ogni $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times [0; 1]^m$, la matrice Jacobiana*

$$J(t, x) = \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(t, x) \right)_{i,j}$$

è irriducibile;

4. *Per ogni $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times]0; 1]^m$, per ogni $\alpha \in]0; 1[$, $F(t, \alpha x) \geq \alpha F(t, x)$ e $F(t, \alpha x) \neq \alpha F(t, x)$;*

5. Per ogni $t \in \mathbb{R}_+$, $F(t, 0) = 0$;

6. Per ogni $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times]0; 1]^m$, $F(t, x) \leq J(t, 0)x$ e $F(t, x) \neq J(t, 0)x$.

Sia $Y(t)$ la soluzione di

$$\frac{dY}{dt} = J(t, 0)Y(t), \quad Y(0) = \mathcal{I},$$

dove \mathcal{I} è la matrice identità. Ci sono due casi:

- se $\rho(Y(T)) \leq 1$, allora qualsiasi soluzione dell'equazione (17.19) con $x(0) \in [0; 1]^m$ converge a 0;
- se $\rho(Y(T)) > 1$, allora esiste una soluzione unica $x^*(t)$ dell'equazione (17.19) che è T -periodica e ha valori in $]0; 1]^m$. Inoltre, per qualsiasi soluzione $x(t)$ dell'equazione (17.19) con $x(0) \in [0; 1]^m \setminus \{0\}$, $x(t) - x^*(t)$ converge a 0 quando $t \rightarrow +\infty$.

Capitolo 18

Probabilità di estinzione in un ambiente periodico lento

Per un processo lineare di nascita e morte supercritico con coefficienti periodici e individui infetti appartenenti ad una sola specie, la probabilità di non estinzione si ottiene da uno sviluppo in serie, con un numero finito di termini, quando il periodo è grande o piccolo. Se il tasso di contatto è inferiore al tasso di guarigione per una frazione del periodo e il periodo tende all'infinito, allora la probabilità di non estinzione, in un sistema lento-rapido, tende ad una singolarità associata ad un'orbita periodica nota come traiettoria di «canard». Questa caratteristica si estende nel caso di individui infetti appartenenti a più specie. La singolarità è determinata con precisione, ad esempio, nel caso di un modello a due specie di individui dove la malattia è trasmessa da vettori.

18.1 Individui infetti di una popolazione monospecie

Consideriamo un processo lineare di nascita e morte (o piuttosto di infezione e guarigione) con un tasso di contatto effettivo $a(t)$ e un tasso di guarigione $b(t)$, funzioni periodiche aventi lo stesso periodo T . Partendo da un singolo individuo infetto al tempo t_0 , la probabilità di non estinzione, cioè il complemento della probabilità di estinzione $\omega(t_0)$, è:

$$\pi(t_0) = 1 - \omega(t_0) = \frac{1}{1 + \int_{t_0}^{+\infty} b(t) \exp \left[\int_{t_0}^t [b(u) - a(u)] du \right] dt}, \quad (18.1)$$

posto che l'integrale presente al denominatore sia finito o infinito (proposizione 17.4). Siano $\alpha(s)$ e $\beta(s)$ le funzioni periodiche di periodo 1 tali

che:

$$s = t/T, \quad a(t) = \alpha(s), \quad b(t) = \beta(s).$$

Considerate le medie:

$$\bar{\alpha} = \int_0^1 \alpha(s) ds = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt, \quad \bar{\beta} = \int_0^1 \beta(s) ds = \frac{1}{T} \int_0^T b(t) dt,$$

allora $\pi(t_0)$ è identicamente uguale a 0 se $\bar{\alpha} \leq \bar{\beta}$; inoltre essa è una funzione positiva T-periodica se $\bar{\alpha} > \bar{\beta}$ (proposizione 17.4). Poniamoci ora nel caso *supercritico* dove:

$$\bar{\alpha} > \bar{\beta}.$$

Ammettiamo, inoltre, che la stagione in cui il processo inizia:

$$s_0 = t_0/T,$$

sia costante. Supponiamo che:

$$\Pi(s_0) = \pi(t_0), \quad \Lambda(s) = \alpha(s) - \beta(s).$$

Nel § 18.1.2 si dimostra il seguente risultato:

Proposizione 18.1. *Se $T \rightarrow 0$, allora:*

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha}} \right) \left\{ 1 - \frac{\bar{\beta}T}{2} + \frac{T}{\bar{\alpha}} \left[\int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \alpha(v) dv du \right] + o(T) \right\}.$$

Per lo studio del limite $T \rightarrow +\infty$, assumiamo che le funzioni $\alpha(s)$ e $\beta(s)$ siano regolari (diciamo di classe \mathcal{C}^1) e consideriamo due casi:

- o $\Lambda(s) > 0$ per tutti $s \in [0; 1]$ (caso fortemente supercritico);
- o $\Lambda(s) > 0$ per tutti $s \in [0; s_1[\cup]s_2; 1]$ dove $0 < s_1 < s_2 < 1$ e $\Lambda(s) < 0$ per $s \in]s_1; s_2[$ (caso debolmente supercritico);

Senza perdita di generalità, possiamo assumere inoltre nel secondo caso:

$$\int_0^{s_2} \Lambda(s) ds > 0,$$

come vedremo di seguito. Allora esiste un'unica $s^* \in]0; s_1[$ tale che:

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0. \quad (18.2)$$

Dimostriamo nel § 18.1.3 il seguente risultato:

Proposizione 18.2. *Nel caso fortemente supercritico per ogni $s_0 \in [0; 1]$ e nel caso debolmente supercritico per ogni $s_0 \notin]s^*; s_2]$, si ha:*

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\beta(s_0)}{\alpha(s_0)}\right) \left\{1 - \frac{\alpha(s_0)\beta'(s_0) - \alpha'(s_0)\beta(s_0)}{T\alpha(s_0)[\Lambda(s_0)]^2} + o(1/T)\right\}. \quad (18.3)$$

Nel caso debolmente supercritico con $s_0 \in]s^; s_2[$, si ha:*

$$\Pi(s_0) \sim \frac{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}}{\beta(s_0)\sqrt{\pi T}} \exp\left(T \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(u) du\right). \quad (18.4)$$

La probabilità (18.4) tende con velocità esponenziale a 0 quando $T \rightarrow +\infty$. Nel limite, c'è quindi una singolarità in $s_0 = s^*$. Il fatto che il limite sia nullo nell'intervallo $]s^*; s_2[$ e non solo nell'intervallo $]s_1; s_2[$ è legato al fenomeno delle traiettorie di «canard» (dalla parola francese per «anatra») che si presenta in un sistema lento-rapido, come spiegato nel § 18.1.5.

18.1.1 Calcolo preliminare

Esaminiamo prima il processo lineare di nascita e morte. Considerando l'integrale al denominatore della formula (18.1), notiamo che:

$$J = \int_{t_0}^{+\infty} b(t) \exp\left[\int_{t_0}^t [b(s) - a(s)] ds\right] dt.$$

Con le suddette notazioni, abbiamo:

$$J = \int_0^{+\infty} \beta((t_0 + t)/T) \exp\left[-\int_{t_0}^{t_0+t} \Lambda(s/T) ds\right] dt.$$

Poiché $t_0/T = s_0$, poniamo $u = t/T$ e $v = s/T$. Poi, usando la periodicità delle funzioni $\alpha(s)$ e $\beta(s)$, otteniamo:

$$\begin{aligned} J &= T \int_0^{+\infty} \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \int_n^{n+1} \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u+n} \Lambda(v) dv\right] du \\ &= T \sum_{n=0}^{+\infty} \exp[nT(\bar{\beta} - \bar{\alpha})] \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du. \end{aligned}$$

Così:

$$J = \frac{T}{1 - \exp[T(\bar{\beta} - \bar{\alpha})]} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \exp\left[-T \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv\right] du. \quad (18.5)$$

18.1.2 Limite $T \rightarrow 0$

Con l'espansione in serie del fattore esponenziale che moltiplica l'integrale arrestata al secondo ordine $\exp(x) = 1 + x + x^2/2 + o(x^2)$ e di quello esponenziale presente nella funzione integranda arrestata al prim'ordine $\exp(x) = 1 + x + o(x)$, quando $x \rightarrow 0$, otteniamo:

$$J = \left(\frac{1}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} + \frac{T}{2} + o(T)\right) \left(\bar{\beta} - T \left[\int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv du\right] + o(T)\right).$$

In base alla definizione di $\Lambda(s)$, si ha che il seguente termine è facilmente integrabile:

$$\int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \beta(v) dv du = \frac{1}{2} \left[\left(\int_{s_0}^{s_0+u} \beta(v) dv \right)^2 \right]_0^1 = \frac{\bar{\beta}^2}{2}.$$

da cui si deduce:

$$J = \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} + \frac{\bar{\beta}T}{2} + \frac{\bar{\beta}^2 T}{2(\bar{\alpha} - \bar{\beta})} - \frac{T}{\bar{\alpha} - \bar{\beta}} \int_0^1 \beta(s_0 + u) \int_{s_0}^{s_0+u} \alpha(v) dv du + o(T).$$

Dalla $\Pi(s_0) = 1/(1+J)$, ritroviamo la formula della proposizione 18.1.

18.1.3 Limite $T \rightarrow +\infty$

Prendiamo la formula (18.5). L'integrale è della forma:

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du$$

con:

$$G(u) = \beta(s_0 + u), \quad F(u) = \int_{s_0}^{s_0+u} \Lambda(v) dv.$$

Possiamo applicare il metodo di Laplace da $T \rightarrow +\infty$. Abbiamo:

$$F'(u) = \Lambda(s_0 + u), \quad F''(u) = \Lambda'(s_0 + u).$$

Caso fortemente supercritico

In primo luogo, assumiamo $\Lambda(s) > 0$ per ogni $s \in [0; 1]$. Allora $F'(u) > 0$ per ogni $u \in [0; 1]$, $F(u)$ ha il suo minimo in $u = 0$ ed è $F(0) = 0$. Inoltre, $F(u) = \phi_0 u + \phi_1 u^2 + o(u^2)$ quando $u \rightarrow 0$ con $\phi_0 = \Lambda(s_0)$ e $\phi_1 = \Lambda'(s_0)/2$. Inoltre, $G(u) = \psi_0 + \psi_1 u + o(u)$ quando $u \rightarrow 0$ con $\psi_0 = \beta(s_0)$ e $\psi_1 = \beta'(s_0)$. Secondo un teorema di Erdélyi, [61, p. 85]:

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du = e^{-TF(0)} \left(\frac{c_0}{T} + \frac{c_1}{T^2} + o\left(\frac{1}{T^2}\right) \right) \tag{18.6}$$

con:

$$c_0 = \psi_0 / \phi_0, \quad c_1 = (\phi_0 \psi_1 - 2\phi_1 \psi_0) / \phi_0^3.$$

Così, poiché $\exp[T(\bar{\beta} - \bar{\alpha})]$ è esponenzialmente piccolo, la formula (18.5) dà:

$$J = \frac{\beta(s_0)}{\Lambda(s_0)} + \frac{\alpha(s_0)\beta'(s_0) - \alpha'(s_0)\beta(s_0)}{T[\Lambda(s_0)]^3} + o(1/T).$$

Insieme a $\Pi(s_0) = 1/(1 + J)$, deriviamo la formula (18.3).

Caso debolmente supercritico

Ora supponiamo che esistano s_1 e s_2 tali che $0 < s_1 < s_2 < 1$ ed inoltre:

$$\begin{aligned} \Lambda(s) < 0 & \text{ per ogni } s \in]s_1; s_2[, \\ \Lambda(s) > 0 & \text{ per ogni } s \in]0; s_1[\cup]s_2; 1[. \end{aligned}$$

Se

$$\int_0^1 \Lambda(s) ds = \bar{\alpha} - \bar{\beta} > 0,$$

abbiamo

$$\int_0^{s_2} \Lambda(s) ds > 0 \quad \text{o} \quad \int_{s_2}^1 \Lambda(s) ds > 0. \tag{18.7}$$

Se trasliamo il tempo e supponiamo che sia vera la prima disuguaglianza, allora esiste un'unica $s^* \in [0; s_1]$ tale che:

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(u) du = 0.$$

Infatti, se indichiamo con $h(s)$ la funzione definita nell'intervallo $[0; s_1]$ come:

$$h(s) = \int_s^{s_2} \Lambda(u) du,$$

allora $h'(s) = -\Lambda(s) < 0$ per $s \in [0; s_1[$. Inoltre, $h(0) > 0$ dalla prima disuguaglianza (18.7) e $h(s_1) < 0$. Pertanto, esiste un'unica $s^* \in]0; s_1[$ tale che $h(s^*) = 0$.

Consideriamo prima il caso in cui $0 < s_0 < s_1$. La funzione $F(u)$ è crescente per $u \in [0; s_1 - s_0]$, decrescente per $u \in [s_1 - s_0; s_2 - s_0]$ e, infine, nuovamente crescente per $u \in [s_2 - s_0; 1]$. La funzione $F(u)$ ha quindi un minimo locale in $s_2 - s_0$. Ricordiamo che $F(0) = 0$.

Se $s_0 \in]0; s^*[$, allora $F(s_2 - s_0) > 0$. Quindi $u = 0$ rimane il minimo globale della funzione $F(u)$ nell'intervallo $[0; 1]$. L'espansione asintotica (18.6) rimane valida e così la formula (18.3).

Se invece $s_0 \in]s^*; s_1[$, allora $F(s_2 - s_0) < 0$. Il minimo globale della funzione $F(u)$ nell'intervallo $[0; 1]$ si ha in $u = s_2 - s_0$, con:

$$F'(s_2 - s_0) = 0, \quad F''(s_2 - s_0) = \Lambda'(s_2)$$

e:

$$\int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du \sim \frac{\beta(s_0) \sqrt{\pi}}{\sqrt{2T\Lambda'(s_2)}} e^{-TF(s_2 - s_0)}$$

quando $T \rightarrow +\infty$, secondo il metodo Laplace [62]. Così:

$$J \sim \frac{\beta(s_0) \sqrt{\pi T}}{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}} \exp\left(-T \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(u) du\right)$$

e $\Pi(s_0) = 1/(1+J) \sim 1/J$ quando $T \rightarrow +\infty$, che dà la formula (18.4).

Consideriamo ora il caso in cui $s_1 < s_0 < s_2$. La funzione $F(u)$ è decrescente nell'intervallo $[0; s_2 - s_0]$ e poi crescente nell'intervallo $[s_2 - s_0; 1]$. Il suo minimo nell'intervallo $[0; 1]$ è quindi raggiunto in $u = s_2 - s_0$, come nel caso precedente. La formula (18.4) è ancora valida.

Consideriamo infine il caso in cui $s_2 < s_0 < 1$. La funzione $F(u)$ è crescente nell'intervallo $[0; 1 + s_1 - s_0]$, decrescente nell'intervallo $[1 + s_1 - s_0; 1 + s_2 - s_0]$ ed, infine, crescente nell'intervallo $[1 + s_2 - s_0; 1]$. Ha quindi un minimo locale in $1 + s_2 - s_0$ e:

$$F(1 + s_2 - s_0) \geq \int_1^{1+s_2} \Lambda(s) ds > 0$$

secondo la prima disuguaglianza (18.7). Il suo minimo globale nell'intervallo $[0; 1]$ è quindi raggiunto in $u = 0$. Pertanto si applica la formula (18.3).

18.1.4 Esempio

Prendiamo

$$\beta(s) = \bar{\beta} > 0, \quad \alpha(s) = \bar{\alpha}[1 + k \cos(2\pi s)]$$

con $\bar{\alpha} > \bar{\beta}$ e $0 \leq k \leq 1$. Il caso fortemente ipercritico corrisponde a $\bar{\alpha}(1-k) > \bar{\beta}$. Se invece $\bar{\alpha}(1-k) < \bar{\beta}$, allora s_1 e s_2 , con $s_1 < s_2$, sono le due soluzioni nell'intervallo $[0; 1]$ dell'equazione:

$$\cos(2\pi s) = -(1 - \bar{\beta}/\bar{\alpha})/k,$$

cioè:

$$s_1 = \frac{\arccos(-(1 - \bar{\beta}/\bar{\alpha})/k)}{2\pi} \in]0; 1/2[, \quad s_2 = 1 - s_1.$$

La soglia s^* è la soluzione, nell'intervallo $[0; s_1[$, dell'equazione:

$$(\bar{\alpha} - \bar{\beta})(s_2 - s^*) + \bar{\alpha}k \frac{\sin(2\pi s_2) - \sin(2\pi s^*)}{2\pi} = 0.$$

La formula della proposizione 18.1 dà:

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\bar{\alpha}}\right) \left(1 - \frac{\bar{\beta}kT}{2\pi} \sin(2\pi s_0) + o(T)\right)$$

quando $T \rightarrow 0$. Se $\bar{\alpha}(1-k) > \bar{\beta}$ o se $\bar{\alpha}(1-k) < \bar{\beta}$ e $s_0 \notin [s^*; s_2]$, allora la formula (18.3) dà:

$$\Pi(s_0) = \left(1 - \frac{\bar{\beta}}{\alpha(s_0)}\right) \left(1 - \frac{2\pi \bar{\alpha} \bar{\beta} k \sin(2\pi s_0)}{T \alpha(s_0) [\alpha(s_0) - \bar{\beta}]^2} + o(1/T)\right)$$

quando $T \rightarrow +\infty$. Se $\bar{\alpha}(1-k) < \bar{\beta}$ e $s_0 \in]s^*; s_2[$, la formula (18.4) dà:

$$\Pi(s_0) \sim \frac{2\sqrt{-\bar{\alpha}k \sin(2\pi s_2)}}{\bar{\beta}\sqrt{T}} \exp \left[T \bar{\Lambda}(s_0 - s_2) + \bar{\alpha}kT \frac{\sin(2\pi s_0) - \sin(2\pi s_2)}{2\pi} \right]$$

quando $T \rightarrow +\infty$, o $\bar{\Lambda} = \bar{\alpha} - \bar{\beta}$.

Consideriamo, in particolare, $\bar{\beta} = 1$, $\bar{\alpha} = 3$ e $k = 0,5$. Allora $\bar{\alpha}(1-k) > \bar{\beta}$. La figura 18.1 mostra i risultati per due valori del periodo: $T = 0,5$ e $T = 50$. La probabilità di non estinzione $\Pi(s_0)$, data dalla formula (18.1), è stimata mediante integrazione numerica con il software Scilab. Si può vedere che la formula approssimata della proposizione 18.1 e la formula approssimata (18.3) danno migliori approssimazioni di $\Pi(s_0)$ rispetto ai termini di ordine 0. Tuttavia, si deve notare che per $T \rightarrow +\infty$, l'approssimazione (18.3) devia un po' da $\Pi(s_0)$ in prossimità del suo minimo.

Consideriamo ora $\bar{\beta} = 1$, $\bar{\alpha} = 3$, $k = 0,75$ e $T = 100$. Allora $\bar{\alpha}(1-k) < \bar{\beta}$, $s^* \approx 0,347$, $s_1 \approx 0,424$ e $s_2 \approx 0,576$. Le varie formule approssimanti sono mostrate nella figura 18.2. La probabilità di non estinzione tende a un limite

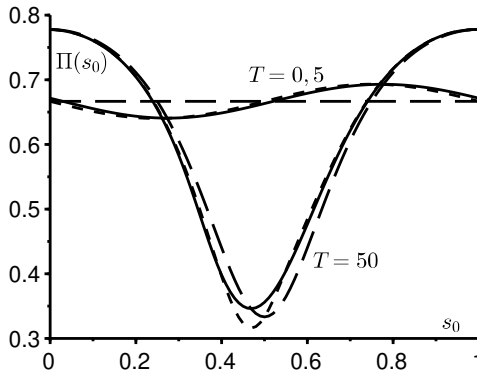


Figura 18.1: Due esempi. Per $T = 0.5$, la probabilità di non-estinzione $\Pi(s_0)$ data dalla formula (18.1) [linea continua], la formula approssimata della proposizione 18.1 [linea a tratti più corti] e il termine di ordine 0, $1 - \beta/\bar{\alpha}$ [linea a tratti più lunghi]. Per $T = 50$, la probabilità di non-estinzione $\Pi(s_0)$ data dalla formula (18.1) [linea continua], la formula approssimata (18.3) [linea a tratti più corti] e il termine di ordine 0, $1 - \beta(s_0)/\alpha(s_0)$ [linea a tratti più lunghi].

discontinuo, rappresentato dalle curve con linee a tratto-punto più lunghe per $s < s^*$ e $s > s_2$, e che si annulla nell'intervallo $]s^*; s_2[$. C'è un piccolo problema di raccordo delle curve approssimanti per $s_0 = s_2$, che suggerisce un ingrandimento più da vicino a ciò che succede in questo punto.

Come nel caso in cui $s_2 < s_0 < 1$, vediamo, nel caso speciale in cui $s_0 = s_2$, che la funzione $F(u)$ ha il suo minimo globale in $[0; 1]$ per $u = 0$. Ma questa volta, $F'(0) = \Lambda(s_2) = 0$. Secondo il metodo Laplace [62],

$$J \sim T \int_0^1 G(u) e^{-TF(u)} du \sim \frac{\beta(s_2) \sqrt{\pi T}}{\sqrt{2\Lambda'(s_2)}}$$

in modo che $\Pi(s_2) = 1/(1+J) \sim 1/J$ quando $T \rightarrow +\infty$. La formula (18.4) rimane valida quando $s_0 = s_2$. Il decadimento esponenziale a 0, quando $s_0 \in]s^*; s_2[$ è sostituito da un decadimento dell'ordine di $1/\sqrt{T}$ nel punto s_2 .

18.1.5 Legame con le traiettorie di *canard*.

La formula (18.1) per la probabilità di non estinzione $\pi(t_0)$ al tempo t_0 si ottiene infatti nel seguente modo. Se $t_1 > t_0$, la probabilità che il processo,

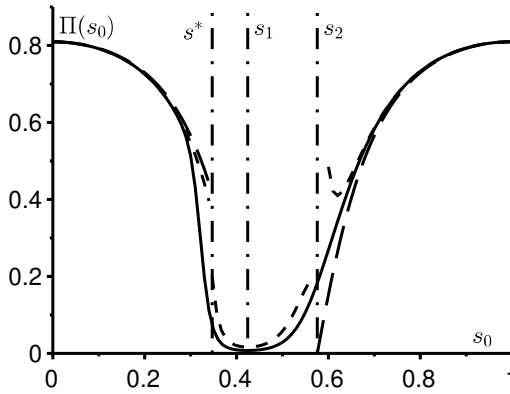


Figura 18.2: Come il caso $T = 50$ in figura 18.1 ma con $T = 100$ e $k = 0,75$. La formula approssimativa (18.4) per $s^* < s < s_2$ è rappresentata dalle linee a tratto-punto più corte.

che parte da un individuo infetto al tempo t_0 , si estingua al tempo t_1 è uguale a $z(t_1 - t_0)$ con $z(0) = 0$ e:

$$\frac{dz}{dt} = [b(t_1 - t) - a(t_1 - t)z(t)](1 - z(t)) \tag{18.8}$$

nell'intervallo $t \in [0; t_1 - t_0]$ (proposizione 17.9 mediante un cambio di variabile). Dal momento che questa equazione di Riccati è esplicitamente risolvibile, si può ottenere la formula (18.1) per la probabilità di non-estinzione:

$$\pi(t_0) = 1 - \lim_{t_1 \rightarrow +\infty} z(t_1 - t_0).$$

Prendiamo per esempio $t_1 = t_0 + nT$ con n un intero positivo. L'equazione (18.8) si scrive allora:

$$\frac{dz}{dt} = \left[\beta \left(\frac{t_0 + nT - t}{T} \right) - \alpha \left(\frac{t_0 + nT - t}{T} \right) z(t) \right] (1 - z(t)).$$

Assumiamo $s = t/T$ e $z(t) = x(s)$. Abbiamo:

$$\frac{dx}{ds} = T [\beta(s_0 + n - s) - \alpha(s_0 + n - s)x(s)] (1 - x(s))$$

nell'intervallo $s \in [0; n]$. Questo sistema può essere descritto come un sistema autonomo lento-rapido:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{ds} &= T[\beta(s_0 + n - y) - \alpha(s_0 + n - y)x(s)](1 - x(s)), \\ \frac{dy}{ds} &= 1\end{aligned}$$

per $s \in [0; n]$, con $x(0) = 0$ e $y(0) = 0$. Finalmente,

$$\Pi(s_0) = \pi(t_0) = 1 - \lim_{n \rightarrow +\infty} x(n).$$

Ora quando $T \rightarrow +\infty$, si osserva che, in questo sistema lento-rapido, $x(n) \rightarrow 1$ o $x(n) \rightarrow \beta(s_0)/\alpha(s_0)$. Il fatto che $x(n)$ rimanga sul ramo a priori instabile 1 per $s^* < s_0 < s_1$ presenta un'analogia legata al fenomeno delle traiettorie di «canard» che si incontra nello studio dei sistemi lenti-rapidi. Ricordiamo la definizione [49, p. 182]:

In un sistema lento-rapido di \mathbb{R}^2 , possono esistere traiettorie che rimangono infinitamente vicine ad una orbita con periodo molto grande per un tempo significativo (non infinitesimo) lungo un arco attrattivo, seguito da un tempo significativo in cui il sistema percorre un arco repulsivo. Una tale traiettoria è chiamata [...] «canard».

La relazione (18.2) che collega s^* a s_2 è la corrispondente «relazione ingresso-uscita» [15].

18.2 Individui infetti di popolazioni multispecie

La stima della probabilità di estinzione di una popolazione è un problema in biologia della conservazione e in epidemiologia. In quest'ultimo caso, per popolazione s'intende quella infetta. Un modello matematico classico per studiare questo tipo di problema è quello dei processi lineari di nascita e morte con uno o più specie di individui [41, 54]. In molte situazioni, tuttavia, la stagionalità dell'ambiente deve essere presa in considerazione, il che porta allo studio di tali processi quando i coefficienti sono funzioni periodiche del tempo (capitolo 17). Alcuni modelli di popolazione o epidemie presentano dei coefficienti la cui scala temporale è relativamente breve rispetto alla stagionalità annuale; si è quindi portati a considerare il limite in cui il periodo dei coefficienti è molto grande. Quando i parametri sono subcritici per una parte del periodo (diciamo la stagione sfavorevole), la probabilità di estinzione in

funzione della stagione in cui il processo inizia, tende a un limite discontinuo. Il punto di discontinuità è prima dell'inizio della stagione sfavorevole.

Nel paragrafo precedente, è stato analizzato il caso di un individuo appartenente ad una specie. Si è notato che la discontinuità della probabilità di estinzione è legata alla presenza, in un sistema dinamico lento-rapido, delle traiettorie di «canard», cioè di traiettorie attrattive molto prossime ad un'orbita per un certo tempo prima di saltare su traiettorie repulsive anch'esse molto prossime all'orbita stessa. In seguito viene discusso un esempio con due specie di individui caratterizzate da un modello di trasmissione di malattie trasmesse da vettori. Il punto di discontinuità della probabilità di estinzione è determinato con precisione.

Nel § 18.2.1, viene presentato il modello di popolazione di processi lineari di nascita e morte con coefficienti periodici e di individui multispecie. Si mostra che la probabilità di estinzione è legata a un sistema di equazioni differenziali ordinarie. Quando il periodo tende all'infinito, un cambiamento di variabile trasforma questo sistema in un sistema lento-rapido con un periodo costante.

Nel § 18.2.2, viene presentato un esempio con due specie di individui. Le simulazioni numeriche suggeriscono che la probabilità di estinzione tende a un limite discontinuo e che il punto di discontinuità è determinato da una condizione che coinvolge l'integrale dell'autovalore dominante di una certa matrice. Per una dimostrazione con gli strumenti dell'analisi non standard che è effettivamente questa la condizione che determina il punto di discontinuità, rimandiamo a [12]. Nel § 18.2.3, viene presentato un altro esempio, questa volta con quattro specie di individui. Una simulazione numerica suggerisce che una condizione dello stesso tipo determina ancora il punto di discontinuità. Non esiste ancora una dimostrazione nel caso generale, ossia, quando il numero di specie di individui è strettamente maggiore di due.

18.2.1 Modello

Consideriamo un processo lineare di nascita e morte con un numero di specie m ($m \geq 1$) in un ambiente periodico. Sia $T > 0$ il periodo dell'ambiente. Diamo tre funzioni matriciali $A(t)$, $B(t)$ e $C(t)$ di ordine m e periodo T con le seguenti ipotesi:

- per ogni i e j , $A_{i,j}(t) \geq 0$ rappresenta il tasso con il quale gli individui della specie j generano nuovi individui della specie i ; La matrice
- $B(t)$ è diagonale e $B_{j,j}(t) \geq 0$ è il tasso con il quale gli individui della specie j cessano di essere infetti;

- per ogni $i \neq j$, $C_{i,j}(t) \leq 0$ e $-C_{i,j}(t)$ è il tasso di trasformazione degli individui della specie j in individui della specie i ;
- per ogni j ,

$$C_{j,j}(t) = -\sum_{i \neq j} C_{i,j}(t);$$

- se $D(t) = B(t) + C(t)$ e se $Z(t)$ è la soluzione del sistema:

$$\frac{dZ}{dt} = -D(t)Z(t)$$

con condizione iniziale $Z(0) = \mathcal{I}$, dove \mathcal{I} è la matrice identità, allora $\rho(Z(T)) < 1$;

- la matrice $M(t) = A(t) - D(t)$ è irriducibile per ogni t .

Più precisamente (vedasi capitolo 17), se $p(t, n_1, \dots, n_m)$ è la probabilità di avere n_i individui della specie i , per ogni $1 \leq i \leq m$, al tempo t (le n_i sono interi) e se $g(t, x_1, \dots, x_k)$ è la corrispondente funzione generatrice, allora:

$$\frac{\partial g}{\partial t} + \sum_{i,j} [A_{i,j}(t)x_j - D_{i,j}(t)][1 - x_i] \frac{\partial g}{\partial x_j} = 0.$$

Supponiamo che al tempo iniziale t_0 ci siano $n_i^0 \geq 0$ individui infetti della specie i (gli n_i^0 sono interi) per ogni $1 \leq i \leq m$ con:

$$\sum_{i=1}^m n_i^0 \geq 1.$$

Possiamo assumere $0 \leq t_0 < T$. Abbiamo visto in 17 che la probabilità $\omega(t_0, t_1)$ che la popolazione infetta sia estinta al tempo $t_1 > t_0$, cioè che non rimangano individui delle diverse specie, è data da:

$$\omega(t_0, t_1) = [z_1(t_1 - t_0)]^{n_1^0} \cdots [z_m(t_1 - t_0)]^{n_m^0},$$

dove $z(t) = (z_i(t))_{1 \leq i \leq k}$ è la soluzione del sistema differenziale:

$$\frac{dz_i}{dt}(t) = \sum_j [D_{j,i}(t_1 - t) - A_{j,i}(t_1 - t)z_j(t)][1 - z_j(t)]$$

nell'intervallo $0 < t < t_1 - t_0$ con la condizione iniziale $z_i(0) = 0$ per ogni i (proposizione 17.9 mediante un cambio di variabile).

L'aspettativa $I(t) = (I_1(t), \dots, I_m(t))$ del numero di individui della specie diversa al tempo t verifica:

$$\frac{dI}{dt} = M(t)I(t)$$

e $I_k(t_0) = n_k^0$, per ogni k (proposizione 17.8). Sia $\Phi(t)$ la soluzione del sistema:

$$\frac{d\Phi}{dt} = M(t)\Phi(t)$$

con la condizione iniziale $\Phi(0) = \mathcal{I}$. Quando $\rho(\Phi(T)) \leq 1$, la probabilità di estinzione $\omega(t_0, t_1)$ tende a 1 quando $t_1 \rightarrow +\infty$. Quando $\rho(\Phi(T)) > 1$, questa probabilità tende invece a un limite strettamente inferiore a 1, ma che dipende da t_0 in modo periodico (proposizione 17.10).

Consideriamo le funzioni matriciali periodiche $\widehat{A}(s)$, $\widehat{B}(s)$ e $\widehat{C}(s)$ di periodo 1 tali che:

$$s = t/T, \quad A(t) = \widehat{A}(s), \quad B(t) = \widehat{B}(s), \quad C(t) = \widehat{C}(s).$$

Supponiamo di nuovo che $s_0 = t_0/T$ sia costante. Allo stesso modo, supponiamo $t_1 = t_0 + nT$, dove $n \geq 1$ è un numero intero costante. L'obiettivo è studiare, per $1 \leq i \leq m$, il limite:

$$\Omega_i(s_0) = \lim_{T \rightarrow +\infty} z_i(t_1 - t_0) = \lim_{T \rightarrow +\infty} z_i(nT)$$

come funzione di s_0 , con $0 \leq s_0 < 1$. Il numero $\Omega_i(s_0)$ è anche il limite quando $T \rightarrow +\infty$ di $\omega(t_0, t_1)$, ossia la probabilità di estinzione dopo n periodi quando si parte da un singolo individuo infetto della specie i alla stagione $s_0 = t_0/T$. Si noti che qui l'attenzione è rivolta alla probabilità di estinzione e non, come nel § 18.1, al suo complemento, cioè la probabilità di non-estinzione. Supponiamo che:

$$\varepsilon = 1/T, \quad \widehat{D}(s) = \widehat{B}(s) + \widehat{C}(s), \quad \widehat{M}(s) = \widehat{A}(s) - \widehat{D}(s), \quad x(s) = z(t).$$

Allora:

$$\varepsilon \frac{dx_i}{ds}(s) = \sum_j [1 - x_j(s)] \left[\widehat{D}_{j,i}(s_0 + n - s) - \widehat{A}_{j,i}(s_0 + n - s) x_i(s) \right] \quad (18.9)$$

nell'intervallo $0 < s < n$ con $x_i(0) = 0$ per ogni i . Inoltre, $z(nT) = x(n)$. Ricordiamo brevemente che $0 \leq x_i(s) \leq 1$ per ogni i e $0 \leq s \leq n$ (vedasi capitolo 17).

Quando $T \rightarrow +\infty$, cioè quando $\varepsilon \rightarrow 0$, il sistema (18.9) può essere descritto come un sistema autonomo lento-rapido con m variabili rapide $x_i(s)$ ($1 \leq i \leq m$) ed una variabile lenta $x_{m+1}(s) = s$ tale che $dx_{m+1}/ds = 1$.

La matrice Jacobiana del lato destro del sistema (18.9), per la soluzione stazionaria banale $x_i = 1$ per ogni i , è ${}^t\widehat{M}(s_0 + n - s)$, dove ${}^t\widehat{M}(\cdot)$ indica la matrice trasposta della matrice $\widehat{M}(\cdot)$.

La matrice $\widehat{M}(s)$ è irriducibile e i suoi coefficienti fuori dalla diagonale sono tutti non negativi. Pertanto esiste una costante c tale che le matrici $\widehat{M}(s) + c\mathcal{I}$ e ${}^t\widehat{M}(s) + c\mathcal{I}$ sono non negative. Secondo il teorema di Perron-Frobenius, queste matrici hanno un raggio spettrale che è un autovalore reale comune. Notiamo che $\Lambda(s) + c$ è strettamente maggiore del modulo di tutti gli altri autovalori e quindi anche della loro parte reale. Le matrici $\widehat{M}(s)$ e ${}^t\widehat{M}(s)$ hanno quindi anche un autovalore reale comune $\Lambda(s)$, che è strettamente maggiore della parte reale di tutti gli altri autovalori.

18.2.2 Esempio

Prendiamo:

$$\widehat{A}(s) = \begin{pmatrix} 0 & \alpha(s) \\ \gamma & 0 \end{pmatrix}, \quad \widehat{B}(s) = \begin{pmatrix} \beta & 0 \\ 0 & \delta \end{pmatrix}, \quad \widehat{C}(s) = 0,$$

con $\alpha(s) > 0$, $\beta > 0$, $\gamma > 0$ e $\delta > 0$; la funzione $\alpha(s)$ è periodica con periodo 1 e continua. Questo modello stocastico è ispirato al modello deterministico linearizzato per una malattia trasmessa da vettori nel § 9.4.1:

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = \begin{pmatrix} -\beta & \alpha(t/T) \\ \gamma & -\delta \end{pmatrix} \mathbf{I} = \widehat{M}(t/T)\mathbf{I}. \quad (18.10)$$

I vettori infetti appartengono alla specie 1; gli individui infetti appartengono alla specie 2. Il parametro $\alpha(s)$ è il tasso con cui gli individui infetti trasmettono la loro infezione ai vettori quando vengono punti; questo tasso è periodico perché la popolazione di vettori suscettibili è periodica. Il parametro β è il tasso di morte dei vettori. Il parametro γ è la velocità con cui i vettori pungono. Il parametro δ è il tasso di guarigione delle persone infette. Il sistema (18.9) si scrive allora:

$$\varepsilon \frac{dx_1}{ds}(s) = \beta [1 - x_1(s)] - \gamma x_1(s) [1 - x_2(s)], \quad (18.11)$$

$$\varepsilon \frac{dx_2}{ds}(s) = \delta [1 - x_2(s)] - \alpha(s_0 + n - s) [1 - x_1(s)] x_2(s). \quad (18.12)$$

Si noti che i secondi membri si annullano in due casi: o $x_1(s) = 1$ e $x_2(s) = 1$, o

$$x_1(s) = x_1^*(s) = \frac{1 + \frac{\delta}{\alpha(s_0+n-s)}}{1 + \frac{\gamma}{\beta}} \quad \text{e} \quad x_2(s) = x_2^*(s) = \frac{1 + \frac{\beta}{\gamma}}{1 + \frac{\alpha(s_0+n-s)}{\delta}}. \quad (18.13)$$

I due autovalori della matrice $\widehat{M}(s)$ sono reali:

$$\lambda_{\pm}(s) = \frac{-(\beta + \delta) \pm \sqrt{(\beta + \delta)^2 + 4[\alpha(s)\gamma - \beta\delta]}}{2}.$$

L'autovalore dominante è $\Lambda(s) = \lambda_+(s)$. Si noti che $\lambda_-(s) < 0$ per ogni s .

Supponiamo che ci sia una stagione sfavorevole per la trasmissione dell'epidemia, cioè ci sono s_1 e s_2 con $0 < s_1 < s_2 < 1$ tali che:

$$\frac{\alpha(s)\gamma}{\beta\delta} < 1 \quad \text{in altre parole} \quad \Lambda(s) < 0 \quad \text{se} \quad s \in]s_1; s_2[, \quad (18.14)$$

$$\frac{\alpha(s)\gamma}{\beta\delta} > 1 \quad \text{in altre parole} \quad \Lambda(s) > 0 \quad \text{se} \quad s \in]0; s_1[\cup]s_2; 1[. \quad (18.15)$$

Supponiamo inoltre che:

$$\int_0^1 \Lambda(s) ds > 0. \quad (18.16)$$

Come esempio, consideriamo $\alpha(s) = \bar{\alpha}(1 + k \cos(2\pi s))$ con $\bar{\alpha} > 0$, $|k| < 1$ e

$$\frac{\bar{\alpha}(1-k)\gamma}{\beta\delta} < 1 < \frac{\bar{\alpha}(1+k)\gamma}{\beta\delta}.$$

Quest'ultima condizione assicura che ci sia una stagione sfavorevole. Più precisamente, scegliamo $\bar{\alpha} = 3$, $k = 0,75$, $\beta = 2$, $\gamma = 1$ e $\delta = 1$. Questi valori non sono molto realistici, ma evidenziano il fenomeno. Abbiamo allora $s_1 \approx 0,323$ e $s_2 \approx 0,677$. Possiamo controllare numericamente che la condizione (18.16) sia verificata. Prendiamo $T = 1000$, $n = 3$ e $s_0 = 0,25$.

La figura 18.3 mostra la soluzione del sistema (18.11)-(18.12) con la condizione iniziale $x_1(0) = x_2(0) = 0$. Dal punto di vista numerico, abbiamo utilizzato il software Scilab e risolto il sistema verificato da $\log(1 - x_1(s))$ e $\log(1 - x_2(s))$ prima di tornare alle variabili iniziali. Le curve lente sono state anche tracciate (18.13). Si noti quanto segue:

- nelle vicinanze di $s = 0$, le curve sono quasi verticali (non visibili nella figura);

- le soluzioni $x_1(s)$ e $x_2(s)$ tendono a diventare periodiche;
- $x_1(s)$ e $x_2(s)$ sono allora molto vicini a 1 non solo per valori di s come $\Lambda(s_0 + n - s) < 0$, in particolare per $s \in]s_0 + 1 - s_2; s_0 + 1 - s_1[$, ma anche per $s \in]s_0 + 1 - s_1; s_0 + 1 - s^*[$ con $s_2 - 1 < s^* < s_1$, dove $\Lambda(s_0 + n - s) > 0$ (c'è un «canard»).

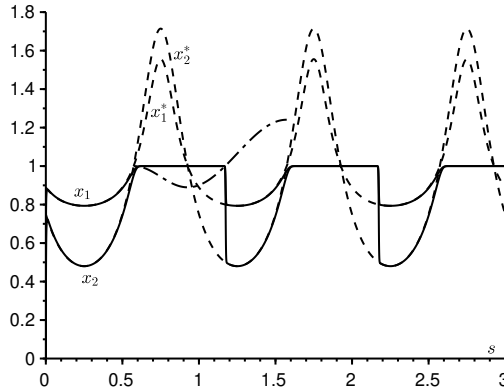


Figura 18.3: In funzione di s , le curve $x_1(s)$ e $x_2(s)$ [linee continue], le curve lente $x_1^*(s)$ e $x_2^*(s)$ [linee tratteggiate] e un pezzo della funzione $s \mapsto 1 + \int_{s_0+1-s_2}^s \Lambda(s_0 + n - u) du$ [linea tratto-punto].

La figura 18.4 mostra come le probabilità di estinzione dopo i periodi n , $x_1(n)$ e $x_2(n)$, variano con s_0 . Inoltre sono rappresentate anche le curve derivate dalle formule (18.13):

$$x_1^*(n) = \frac{1 + \frac{\delta}{\alpha(s_0)}}{1 + \frac{\gamma}{\beta}} \quad \text{et} \quad x_2^*(n) = \frac{1 + \frac{\beta}{\gamma}}{1 + \frac{\alpha(s_0)}{\delta}}.$$

La figura 18.4 suggerisce che $x_1(n)$ e $x_2(n)$ tendono, quando $T \rightarrow +\infty$, ad 1 nell'intervallo $s_0 \in]s^*; s_2[$; inoltre, i limiti sono discontinui nel punto $s_0 = s^*$. Il problema è quello di determinare s^* .

Si può dimostrare con gli strumenti dell'analisi non standard (vedasi [12] per i dettagli) che le soluzioni $x_1(s)$ e $x_2(s)$ nella figura 18.3, che sono molto vicine a 1 per:

$$p \stackrel{\text{def}}{=} s_0 + 1 - s_2 < s < s_0 + 1 - s_1,$$

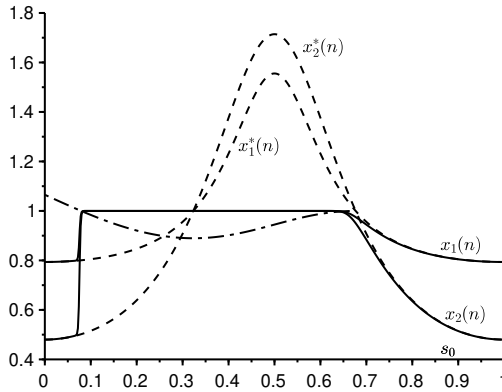


Figura 18.4: In funzione di s_0 , le probabilità di estinzione dopo n periodi $x_1(n)$ e $x_2(n)$ [linee continue], le formule per $x_1^*(n)$ e $x_2^*(n)$ [linea a tratti], e un pezzo della funzione $s_0 \mapsto 1 + \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(s) ds$ [linea tratto-punto].

si discostano bruscamente da 1 per:

$$s = q \stackrel{\text{def}}{=} s_0 + 1 - s^* > s_0 + 1 - s_1$$

tale che:

$$\int_p^q \Lambda(s_0 + n - s) ds = 0.$$

In altre parole, queste soluzioni deviano localmente da 1 in $s = q = s_0 + 1 - s^*$ tale che:

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0.$$

È questa equazione che determina univocamente s^* . Infatti, se poniamo:

$$h(s) = \int_s^{s_2} \Lambda(u) du,$$

allora abbiamo $h(s_1) < 0$ per la condizione (18.14), $h'(s) = -\Lambda(s) < 0$ per $s \in]s_2 - 1; s_1[$ per la condizione (18.15) e

$$h(s_2 - 1) = \int_{s_2 - 1}^{s_2} \Lambda(s) ds = \int_0^1 \Lambda(s) ds > 0$$

in base alla condizione (18.16). Esiste quindi un unico $s^* \in]s_2 - 1; s_1[$ tale che $h(s^*) = 0$. Nell'esempio, troviamo numericamente $s^* \approx 0,079$.

Nota 18.3. La condizione (18.16) non è legata a un eventuale carattere supercritico del sistema (18.10) [moltiplicatore di Floquet dominante maggiore di 1]. Infatti, se prendiamo per esempio $c = 0,7$ invece di $c = 1$, troviamo numericamente che il moltiplicatore Floquet dominante è $\rho(\Phi(T)) \approx 1,025 > 1$ mentre $\int_0^1 \Lambda(s) ds \approx -0,016 < 0$.

18.2.3 Generalizzazione

Questo studio si estende probabilmente a problemi con più di due equazioni rapide ed una lenta. Consideriamo, per esempio, il sistema linearizzato con quattro equazioni rapide in § 9.4.2

$$\frac{dI}{dt} = \begin{pmatrix} -(\gamma + \mu) & 0 & 0 & \psi(t/T) \\ \gamma & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & \beta & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & \delta & -\alpha \end{pmatrix} I = \widehat{M}(t/T) I,$$

dove $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $\gamma > 0$, $\delta > 0$, $\mu > 0$ e $\psi(\cdot) > 0$ è una funzione periodica di periodo 1. Questo è anche un modello di trasmissione di una malattia trasmessa da vettori; le prime due componenti rappresentano i vettori infetti nella fase latente e infettiva, mentre le ultime due componenti rappresentano gli individui infetti nella fase latente e infettiva. Il sistema (18.9) con $\varepsilon = 1/T$ assume la forma:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx_1}{ds}(s) &= (\gamma + \mu)[1 - x_1(s)] - \gamma[1 - x_2(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_2}{ds}(s) &= \mu[1 - x_2(s)] - \beta x_2(s)[1 - x_3(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_3}{ds}(s) &= \delta[1 - x_3(s)] - \delta[1 - x_4(s)], \\ \varepsilon \frac{dx_4}{ds}(s) &= \alpha[1 - x_4(s)] - \psi(s_0 + n - s)[1 - x_1(s)]x_4(s). \end{aligned}$$

La congettura è che la relazione ingresso-uscita sia ancora data dalla formula:

$$\int_{s^*}^{s_2} \Lambda(s) ds = 0, \quad (18.17)$$

dove $\Lambda(s)$ è l'autovalore reale dominante della matrice $\widehat{M}(s)$, come verificato su un esempio numerico (fig. 18.5). I valori dei parametri sono $\alpha = 1$, $\beta = 1$,

$\gamma = 1, \delta = 1, \mu = 1, \psi(s) = 3 \times (1 + 0,75 \cos(2\pi s)), n = 3$ e $T = 2000$.
L'equazione caratteristica per gli autovalori λ della matrice $\widehat{M}(s)$ è:

$$(\lambda + \gamma + \mu)(\lambda + \mu)(\lambda + \delta)(\lambda + \alpha) = \beta \gamma \delta \psi(s).$$

Si deduce che $\Lambda(s) < 0$ se e solo se:

$$\frac{\beta \gamma \psi(s)}{\alpha \mu (\gamma + \mu)} < 1,$$

che si verifica numericamente per $s_1 < s < s_2$ con $s_1 \approx 0,323$ e $s_2 \approx 0,677$,
come nell'esempio numerico del § 18.2.2 (mera coincidenza). Con la formula
(18.17) troviamo $s^* \approx 0,047$, che sembra corrispondere bene al brusco salto
della probabilità di estinzione nella figura 18.5.

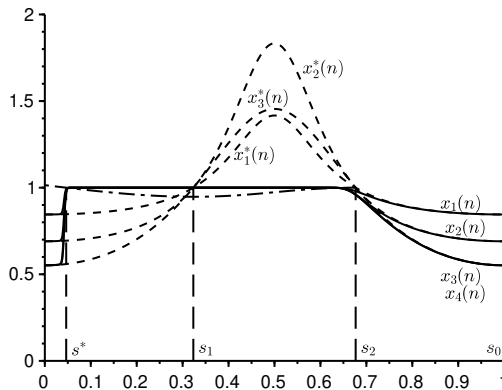


Figura 18.5: In funzione di s_0 , le probabilità di estinzione dopo n periodi $x_1(n), x_2(n)$
così come $x_3(n)$ e $x_4(n)$ che sono indistinguibili [linee solide], le curve lente [a tratti]
e un pezzo della funzione $s_0 \mapsto 1 + \int_{s_0}^{s_2} \Lambda(s) ds$ [linea tratto-punto].

18.2.4 Conclusione

Un punto importante da ricordare è che i risultati sul comportamento del sistema coinvolgono integrali di un autovalore su intervalli. In particolare, il suddetto autovalore, in un dato momento, fornisce direttamente indicazioni sul comportamento del sistema. È ben noto nella teoria di Floquet che un

sistema periodico può avere solo autovalori negativi in ogni istante e tuttavia essere instabile. Questo è il caso, per esempio, del sistema periodico di periodo 1

$$\frac{d\mathbf{I}}{dt} = \mathbf{M}(t)\mathbf{I},$$

con:

$$\mathbf{M}(t) = \mathbf{M}_1 = \begin{pmatrix} -1 & 1/2 \\ 3 & -2 \end{pmatrix}, \quad n < t < n + 1/2, \quad n = 0, 1, 2, \dots,$$

e

$$\mathbf{M}(t) = \mathbf{M}_2 = \begin{pmatrix} -1 & 3 \\ 1/2 & -2 \end{pmatrix}, \quad n + 1/2 < t < n + 1, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Gli autovalori $\frac{-3 \pm \sqrt{7}}{2}$ di queste matrici sono entrambi negativi. Ma possiamo verificare numericamente che il raggio spettrale della matrice di monodromia $\Phi(1)$ verifica:

$$\rho(\Phi(1)) = \rho\left(e^{\mathbf{M}_2/2} e^{\mathbf{M}_1/2}\right) \approx 1,26 > 1,$$

il che significa che la soluzione nulla è instabile.

Durante l'epidemia da coronavirus del 2020, tuttavia, si ascoltavano regolarmente dichiarazioni su una «riproduttività» giornaliera o settimanale, che è solo una rappresentazione leggermente diversa dell'autovalore istantaneo.

Capitolo 19

Modello stocastico S-I-S in un ambiente periodico

Nel modello stocastico S-I-S con un tasso di contatto effettivo a , un tasso di guarigione $b < a$ ed una dimensione della popolazione N , la speranza matematica $(\log \tau)/N$ del tempo necessario ad un'epidemia di estinguersi, converge al valore $c = b/a - 1 - \log(b/a)$ quando N tende all'infinito. Se il tasso di contatto effettivo $a(t)$ è una funzione periodica la cui media è maggiore di b , allora $(\log \tau)/N$ converge a un nuovo limite il cui valore dipende da un'equazione di Hamilton-Jacobi periodica nel tempo. Quando la funzione $a(t)$ è una senoide, di ampiezza piccola, o con un'elevata frequenza o con una frequenza molto piccola, si possono ottenere analiticamente formule approssimate per il suddetto limite. I risultati, ottenuti per mezzo di simulazioni numeriche, sono illustrati graficamente.

19.1 Modello

Il modello stocastico S-I-S con coefficienti costanti è stato studiato nel § 5.2. Con il metodo BKW, abbiamo visto come scaturisce il legame con un sistema hamiltoniano e come il limite a cui tende il tempo medio di estinzione sia legato a un'orbita eteroclina di questo sistema, quando la dimensione della popolazione $N \rightarrow +\infty$. Un ambiente temporale periodico influenza questa orbita eteroclina. In questo capitolo, si calcolerà la correzione del tempo medio di estinzione dovuta ad una perturbazione periodica di piccola ampiezza, a bassa o ad alta frequenza.

Consideriamo il modello epidemico S-I-S con un tasso di contatto effettivo $a(t)$, una funzione T-periodica, la cui media è strettamente maggiore di b (fig. 19.1). Questo modello può rappresentare, per esempio, la diffusio-

ne di un'infezione batterica che non comporta immunità in una scuola con una periodicità settimanale dovuta ai fine settimana o una periodicità annuale dovuta alle vacanze e alla stagionalità. Questo è ovviamente solo un primo passo verso modelli più realistici.

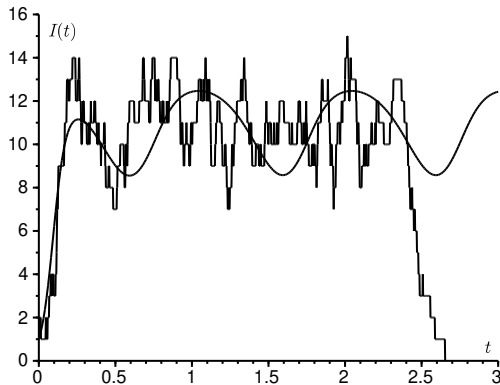


Figura 19.1: Una simulazione del modello stocastico quando il tasso di contatto è periodico e la soluzione del modello deterministico associato (19.4).

Nel § 19.2, calcoli informali suggeriscono che il tempo medio di estinzione τ , partendo da una persona infetta al tempo 0, è tale che:

$$\frac{\log \tau}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} C = \min_{0 \leq t \leq T} S^*(t, 0^+) - \min_{0 \leq t \leq T} \min_{0 \leq x \leq 1} S^*(t, x). \quad (19.1)$$

La funzione $S^*(t, x)$ è una soluzione T-periodica dell'equazione di Hamilton-Jacobi:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + H\left(t, x, \frac{\partial S}{\partial x}\right) = 0 \quad (19.2)$$

per $0 < x < 1$ con le condizioni al bordo di tipo misto:

$$S(t, 0) = 0, \quad \frac{\partial S}{\partial x}(t, 1) \rightarrow +\infty.$$

L'hamiltoniana è:

$$\begin{aligned} H(t, x, p) &= a(t)x(1-x)(e^p - 1) + bx(e^{-p} - 1) \\ &= x(1 - e^{-p})[a(t)(1-x)e^p - b]. \end{aligned} \quad (19.3)$$

Quando:

$$a(t) = a_0[1 + \varepsilon \cos(\Omega t)]$$

con $\Omega = 2\pi/T$, $a_0 > b$ e $|\varepsilon| \leq 1$, possiamo porre:

$$c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0).$$

Nel § 19.2, si mostra che:

$$C \approx c_0 - \frac{\pi \Omega |\varepsilon|}{a_0 \sinh\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}$$

con ε è vicino a 0, si ha:

$$C \approx c_0 - |\varepsilon|(1 - b/a_0)$$

con $\Omega \ll a_0$; e

$$C \approx c_0 - \frac{(a_0 - b)^2 \varepsilon^2}{12 \Omega^2} (1 + 2b/a_0)$$

con $\Omega \gg a_0$. Si può supporre che C sia sempre inferiore a c_0 : le variazioni stagionali tenderebbero a favorire l'estinzione delle malattie infettive. Più precisamente, un ambiente periodico porta ad una diminuzione esponenziale del tempo medio di estinzione. Il § 19.3 illustra questi risultati con simulazioni numeriche. Il § 19.4 aggiunge alcune osservazioni.

19.2 Calcoli analitici

19.2.1 Equazione alle derivate parziali di Hamilton-Jacobi

Equazione principale e teoria di Floquet. Supponiamo che $a(t)$ sia una funzione continua T -periodica non negativa con:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{1}{T} \int_0^T a(t) dt > 1.$$

Questa è una condizione necessaria e sufficiente per la soluzione dell'equazione del campo medio:

$$\frac{dI}{dt} = a(t)I(1 - I/N) - bI \tag{19.4}$$

che converge ad una funzione periodica e positiva (fig. 19.1). Altrimenti la soluzione converge a zero.

Sia $P_n(t)$ la probabilità che $I(t) = n$. L'equazione principale:

$$\begin{aligned} \frac{dP_n}{dt} = & a(t)(n-1)[1 - (n-1)/N]P_{n-1} \\ & - [a(t)n(1 - n/N) + bn]P_n + b(n+1)P_{n+1} \end{aligned} \quad (19.5)$$

è valida per $0 \leq n \leq N$ se impostiamo $P_{-1} = 0$ e $P_{N+1} = 0$. Naturalmente,

$$\sum_{n=0}^N P_n(t) = 1.$$

Il sistema (19.5) si scrive anche:

$$\frac{dP}{dt} = M(t)P,$$

dove $P(t)$ è il vettore $(P_n(t))_{0 \leq n \leq N}$ e $M(t)$ è la matrice quadrata di ordine $N+1$:

$$M(t) = \left(\begin{array}{c|cccccc} 0 & b & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -b - a(t)(1 - \frac{1}{N}) & 2b & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & a(t)(1 - \frac{1}{N}) & -2b - 2a(t)(1 - \frac{2}{N}) & 3b & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -bN \end{array} \right).$$

Questa matrice ha la struttura a blocchi:

$$M(t) = \left(\begin{array}{c|c} 0 & * \\ \hline 0 & Q(t) \end{array} \right),$$

dove $Q(t)$ è una matrice quadrata di ordine N . Sia $X(t)$ e $Y(t)$ le matrici di soluzione dei sistemi:

$$\frac{dX}{dt} = M(t)X, \quad X(0) = \mathcal{I}_{N+1}, \quad \frac{dY}{dt} = Q(t)Y, \quad Y(0) = \mathcal{I}_N,$$

dove \mathcal{I}_N è la matrice identità di ordine N . I moltiplicatori di Floquet di $M(t)$, cioè gli autovalori della matrice $X(T)$, formano un insieme che è l'unione di $\{\mu_0 = 1\}$ e l'insieme dei moltiplicatori di Floquet della matrice $Q(t)$. La matrice $Q(t)$ è cooperativa: i coefficienti fuori dalla diagonale sono non negativi. Questa matrice è anche irriducibile poiché gli elementi appena sopra e sotto la diagonale sono tutti positivi. Per la proposizione 2.8, tutti gli elementi della matrice $Y(t)$ sono positivi per tutte le $t > 0$. Per il teorema

di Perron-Frobenius, il raggio spettrale μ_1 della matrice $Y(T)$ è un autovalore positivo e l'autospazio associato ha dimensione 1. Inoltre, abbiamo $(1, 1, \dots, 1)Q(t) = (-b, 0, 0, \dots, 0)$. Così per ogni i e j tra 1 e N e per ogni $t > 0$,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \sum_{i=1}^N Y_{i,j}(t) &= \sum_{i=1}^N \frac{dY_{i,j}}{dt} = \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^N Q_{i,k}(t) Y_{k,j}(t) \\ &= \sum_{k=1}^N \left[\sum_{i=1}^N Q_{i,k}(t) \right] Y_{k,j}(t) = -b Y_{1,j}(t) < 0. \end{aligned}$$

La funzione, la cui derivata calcolata sopra risulta minore di zero, è quindi strettamente decrescente. Abbiamo:

$$\begin{aligned} \mu_1 = \rho(Y(T)) &\leq \|Y(T)\|_1 = \max_j \sum_i |Y_{i,j}(T)| = \max_j \sum_i Y_{i,j}(T) \\ &< \max_j \sum_i Y_{i,j}(0) = 1. \end{aligned}$$

Quindi $\lambda_1 = (\log \mu_1)/T < 0$. Il vettore $(1, 0, 0, \dots, 0)$ rappresenta uno stato stazionario verso il quale $P(t)$ converge quando $t \rightarrow +\infty$. L'obiettivo è stimare la distanza tra λ_1 e 0 quando $N \rightarrow +\infty$.

Sia v un autovettore della matrice $X(T)$ associato all'autovalore $\mu_1 = e^{\lambda_1 T}$. Possiamo scegliere v in modo che $v_n > 0$ per ogni $1 \leq n \leq N$. Così abbiamo $X(T)v = e^{\lambda_1 T}v$. Poniamo $\pi(t) = e^{-\lambda_1 t}X(t)v$. Allora:

$$\frac{d\pi}{dt}(t) = -\lambda_1 \pi(t) + M(t)\pi(t).$$

Inoltre, $\pi(T) = e^{-\lambda_1 T}X(T)v = v = \pi(0)$. Quindi la funzione $\pi(t)$ è T -periodica. Poniamo $\pi(t) = (\pi_n(t))_{0 \leq n \leq N}$. Allora:

$$\begin{aligned} \lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} &= a(t)(n-1)(1 - (n-1)/N)\pi_{n-1} \\ &\quad - [a(t)n(1 - n/N) + bn]\pi_n + b(n+1)\pi_{n+1}. \end{aligned} \quad (19.6)$$

Sommando queste equazioni, otteniamo:

$$\lambda_1 \sum_{n=0}^N \pi_n(t) + \frac{d}{dt} \sum_{n=0}^N \pi_n(t) = 0,$$

così:

$$\sum_{n=0}^N \pi_n(t) = e^{-\lambda_1 t} \sum_{n=0}^N \pi_n(0).$$

Ma il primo membro è una funzione T -periodica. Questo è possibile solo se il secondo membro è identicamente nullo. Così:

$$\sum_{n=0}^N \pi_n(t) = 0 \quad \text{et} \quad \pi_0(t) = - \sum_{n=1}^N \pi_n(t).$$

Ma l'equazione (19.6) con $n = 0$ mostra anche che:

$$\lambda_1 \pi_0(t) + \frac{d\pi_0}{dt} = b \pi_1(t).$$

Integrando su un periodo ed utilizzando la periodicità di $\pi_0(t)$, otteniamo:

$$\lambda_1 = b \frac{\int_0^T \pi_1(t) dt}{\int_0^T \pi_0(t) dt} = -b \frac{\int_0^T \pi_1(t) dt}{\sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt}. \quad (19.7)$$

Soluzione BKW ed equazione di Hamilton-Jacobi. Quando N è grande, cerchiamo una soluzione BKW della forma:

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS(t,x)}$$

per $1 \leq n \leq N$, dove $x = n/N$ e $S(t,x)$ è una funzione continua di t e x per $0 < x < 1$, ed inoltre T -periodica rispetto a t . Allora:

$$\begin{aligned} \frac{d\pi_n}{dt} &\approx -N \frac{\partial S}{\partial t}(t,x) e^{-NS(t,x)}, \\ \pi_{n+1}(t) &\approx e^{-NS(t,x+\frac{1}{N})} \approx \exp\left(-NS(t,x) - \frac{\partial S}{\partial x}(t,x)\right), \\ \pi_{n-1}(t) &\approx \exp\left(-NS(t,x) + \frac{\partial S}{\partial x}(t,x)\right). \end{aligned}$$

Poniamo $\alpha(t,x) = a(t)x(1-x)$ e $\beta(x) = bx$. L'equazione (19.6) diventa:

$$\lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} = N\alpha(t,x-1/N)\pi_{n-1} - N[\alpha(t,x) + \beta(x)]\pi_n + N\beta(x+1/N)\pi_{n+1}.$$

Considerando solo i termini predominanti, possiamo approssimare le funzioni $\alpha(t,x-1/N) \approx \alpha(t,x)$ e $\beta(x+1/N) \approx \beta(x)$, ottenendo:

$$\lambda_1 \pi_n + \frac{d\pi_n}{dt} \approx N\alpha(t,x)[\pi_{n-1} - \pi_n] + N\beta(x)[\pi_{n+1} - \pi_n].$$

Poiché l'autovalore λ_1 , che figura al primo membro della precedente equazione, tende esponenzialmente a zero, può essere trascurato. Sostituendo la forma BKW e dividendo per $Ne^{-NS(t,x)}$, otteniamo l'equazione di Hamilton-Jacobi

$$\frac{\partial S}{\partial t} + a(t)x(1-x) \left[\exp\left(\frac{\partial S}{\partial x}\right) - 1 \right] + bx \left[\exp\left(-\frac{\partial S}{\partial x}\right) - 1 \right] = 0 \quad (19.8)$$

per $0 < x < 1$. Quest'equazione ha l'espressione della (19.2) con una hamiltoniana periodica nel tempo $H(t,x,p)$ data dalla formula (19.3).

Condizioni del bordo. Poiché $H(t,0,p) = 0$, abbiamo $\frac{\partial S}{\partial t}(t,0) = 0$. Così $S(t,0)$ è una costante S_0 indipendente da t . Poiché l'equazione (19.8) coinvolge solo le derivate parziali di $S(t,x)$, le sue soluzioni sono definite a meno di una costante additiva; ricordiamo che l'autovettore v di $X(T)$ è definito a meno di una costante moltiplicativa. Possiamo quindi scegliere $S_0 = 0$, quindi la condizione di Dirichlet è:

$$S(t,0) = 0. \quad (19.9)$$

Inoltre, poiché $\pi_n(t) = 0$ per $n > N$ e poiché la formula (5.10) in un ambiente costante mostra che $S(1)$ è finita mentre $\frac{dS}{dx}(1) \rightarrow +\infty$, imponiamo il «vincolo di stato»

$$\frac{\partial S}{\partial x}(t,1) \rightarrow +\infty. \quad (19.10)$$

Proprietà dell'hamiltoniana. L'Hamiltoniana $H(t,x,p)$ è convessa in p poiché

$$\frac{\partial^2 H}{\partial p^2}(t,x,p) = a(t)x(1-x)e^p + bxe^{-p} \geq 0.$$

Inoltre, $H(t,x,p) \rightarrow +\infty$ quando $|p| \rightarrow +\infty$ prevede che $0 < x < 1$. Si noti che $H(t,x,0) = 0$. La lagrangiana è:

$$L(t,x,v) = \max_p \{pv - H(t,x,p)\}.$$

Quando $0 < x < 1$, abbiamo $L(t,x,v) = p_*v - H(t,x,p_*)$ con p_* una soluzione unica di:

$$v = \frac{\partial H}{\partial p}(t,x,p_*) = a(t)x(1-x)e^{p_*} - bxe^{-p_*}.$$

Questa è un'equazione polinomiale di secondo grado in e^{P^*} . Pertanto, si ha:

$$\begin{aligned} L(t, x, v) &= p_* v - a(t)x(1-x)(e^{P^*} - 1) - bx(e^{-P^*} - 1) \\ &= v \log \left(\frac{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}{2a(t)x(1-x)} \right) + a(t)x(1-x) + bx \\ &\quad - \frac{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}{2} - \frac{2a(t)x(1-x)bx}{v + \sqrt{v^2 + 4a(t)x(1-x)bx}}. \end{aligned}$$

Per $x = 1$, abbiamo:

$$\begin{aligned} L(t, 1, v) &= +\infty && \text{se } v > 0, \\ L(t, 1, 0) &= b \\ L(t, 1, v) &= -v \log(-v/b) + v + b && \text{se } v < 0. \end{aligned}$$

Per $x = 0$, abbiamo $L(t, 0, v) = +\infty$ se $v \neq 0$ e $L(t, 0, 0) = 0$. Per x vicino a 0, si noti però che $L(t, x, v) \sim -v \log x$. Quindi per $\eta > 0$ piccola e per qualsiasi funzione $\xi \in \mathcal{C}^1([\theta, t]; [0; 1])$ tale che $\xi(\theta) = 0$, abbiamo:

$$\int_{\theta}^{\theta+\eta} L\left(s, \xi(s), \frac{d\xi}{ds}\right) ds \approx - \int_{\theta}^{\theta+\eta} \frac{d\xi}{ds} \log \xi(s) ds = - \int_0^{\xi(\theta+\eta)} \log \xi d\xi,$$

che è una quantità finita.

Soluzioni dell'equazione di Hamilton-Jacobi. Per una data condizione iniziale $S_0(x)$, la funzione

$$S(t, x) = \inf \left\{ \int_{\theta}^t L(s, \xi(s), \dot{\xi}(s)) ds + 1_{\theta=0} S_0(\xi(\theta)); \right. \\ \left. 0 \leq \theta \leq t, \xi \in \mathcal{C}^1([\theta; t]; [0; 1]), \theta = 0 \text{ o } \xi(\theta) = 0, \xi(t) = x \right\}$$

è una soluzione di viscosità della (19.8) con condizioni di bordo miste (19.9)-(19.10) tali che $S(0, x) = S_0(x)$ [13]. Questa è la funzione di valore di un problema di tempo di uscita in $x = 0$ con il «vincolo di stato» in $x = 1$. Una soluzione periodica nel tempo $S^*(t, x)$ di (19.8)-(19.10) è quindi data da un punto fisso del suddetto operatore di evoluzione: $S^*(0, x) = S^*(T, x)$.

Si noti però che non c'è unicità. Infatti, si consideri il caso speciale in cui $a(t) = a_0$ è costante. In questa situazione, ci sono due tipi di soluzioni di viscosità stazionarie $S^*(x)$: da un lato ci sono soluzioni della forma:

$$x \log(b/a_0) + x + (1-x) \log(1-x) + \gamma$$

con una costante $\gamma \leq 0$, che differiscono solo per la costante γ , essendo la soluzione con $\gamma = 0$ l'unica a verificare la condizione di bordo in $x = 0$ in senso classico; d'altra parte ci sono soluzioni della forma:

$$\min\{0, x \log(b/a_0) + x + (1-x) \log(1-x) + \gamma\}$$

con una costante γ tale che $0 < \gamma \leq c_0$. Queste ultime soluzioni sono identicamente nulle vicino a $x = 0$ e quindi non danno il giusto valore per C .

Per l'equazione periodica nel tempo (19.8) con condizioni di bordo miste (19.9)-(19.10), si può supporre che essa abbia soluzioni di viscosità $S^*(t, x)$ che sono T -periodiche rispetto a t , che non sono identicamente zero vicino a $x = 0$, e che differiscono per una sola costante (dando così la stessa C). È una tale soluzione che viene scelta come soluzione BKW. Come suggerito nella figura 19.4 seguente, la condizione di bordo in $x = 0$ dovrebbe essere intesa nel senso di viscosità poiché la funzione $S^*(t, x)$ potrebbe non essere continua in $x = 0$.

Comportamento dell'autovalore λ_1 quando N è grande. Torniamo alla formula (19.7). Abbiamo

$$\frac{\log(-\lambda_1)}{N} = \frac{\log b}{N} + \frac{1}{N} \log \left(\int_0^T \pi_1(t) dt \right) - \frac{1}{N} \log \left(\sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt \right).$$

Si noti che:

$$\pi_1(t) \approx e^{-NS^*(t, 1/N)} \approx e^{-NS^*(t, 0^+)}$$

per N grande. Pertanto:

$$\frac{1}{N} \log \left(\int_0^T \pi_1(t) dt \right) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} - \min_{0 \leq t \leq T} S^*(t, 0^+)$$

a causa della formula di Laplace per la valutazione asintotica degli integrali [62]. Allo stesso modo, poiché:

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS^*(t, n/N)},$$

abbiamo:

$$\frac{1}{N} \log \left(\sum_{n=1}^N \int_0^T \pi_n(t) dt \right) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} - \min_{0 \leq t \leq T} \min_{0 \leq x \leq 1} S^*(t, x)$$

e:

$$\frac{\log(-\lambda_1)}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} -C$$

con la costante C data dalla formula (19.1).

Tempo medio di estinzione. Il tempo medio di estinzione $\tau_n(t)$ a partire da n infetti, al tempo t , è una soluzione T-periodica del sistema:

$$-1 = \frac{d\tau_n}{dt} + bn\tau_{n-1} - [a(t)n(1-n/N) + bn]\tau_n + a(t)n(1-n/N)\tau_{n+1} \quad (19.11)$$

per $1 \leq n \leq N$, con $\tau_0(t) = 0$. Questo sistema comprende la trasposta ${}^tQ(t)$ della matrice $Q(t)$. Ponendo: $\widehat{\tau}(t) = (\tau_n(t))_{1 \leq n \leq N}$, $\widehat{\pi}(t) = (\pi_n(t))_{1 \leq n \leq N}$ e $\mathbf{1} = (1, 1, \dots, 1)$. Allora:

$$\lambda_1 \widehat{\pi} + \frac{d\widehat{\pi}}{dt} = Q(t)\widehat{\pi}, \quad -\mathbf{1} = \frac{d\widehat{\tau}}{dt} + {}^tQ(t)\widehat{\tau}.$$

Sia $\langle \cdot, \cdot \rangle$ il solito prodotto scalare di vettori reali. Allora:

$$\frac{d}{dt} \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle = \left\langle \frac{d\widehat{\pi}}{dt}, \widehat{\tau} \right\rangle + \left\langle \widehat{\pi}, \frac{d\widehat{\tau}}{dt} \right\rangle = \langle Q(t)\widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle - \lambda_1 \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle - \langle \widehat{\pi}, \mathbf{1} \rangle - \langle \widehat{\pi}, {}^tQ(t)\widehat{\tau} \rangle.$$

I termini che coinvolgono $Q(t)$ e ${}^tQ(t)$ si annullano. Integrando su un periodo ed utilizzando la periodicità delle funzioni $\widehat{\pi}(t)$ e $\widehat{\tau}(t)$, si ottiene

$$-\lambda_1 = \frac{\int_0^T \langle \widehat{\pi}, \mathbf{1} \rangle}{\int_0^T \langle \widehat{\pi}, \widehat{\tau} \rangle dt}.$$

Questo suggerisce che il tempo medio di estinzione τ , partendo per esempio da una persona infetta al tempo 0, è dello stesso ordine di grandezza di $-1/\lambda_1$:

$$\frac{\log(\tau)}{N} \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} C.$$

19.2.2 Orbita eteroclina

Ricordiamo che l'equazione di Hamilton-Jacobi (19.2) può essere risolta almeno localmente, risolvendo, simultaneamente sia il sistema hamiltoniano:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}, \quad (19.12)$$

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad (19.13)$$

sia l'equazione:

$$\frac{dz}{dt} = p(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t)) - H(t, x(t), p(t))$$

con le condizioni iniziali:

$$x(0) = x_0, \quad p(0) = \frac{\partial S}{\partial x}(0, x_0), \quad z(0) = S(0, x_0),$$

in modo che $z(t) = S(t, x(t))$. In questo caso,

$$\begin{aligned} \frac{\partial H}{\partial p}(t, x, p) &= a(t)x(1-x)e^p - bxe^{-p}, \\ \frac{\partial H}{\partial x}(t, x, p) &= a(t)(1-2x)(e^p - 1) + b(e^{-p} - 1). \end{aligned} \quad (19.14)$$

Cerchiamo prima una soluzione non banale T-periodica tale che $x \equiv 0$ e:

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, 0, p) = -(a(t) - be^{-p})(e^p - 1).$$

Ponendo $p = \log(1 + q)$, otteniamo un'equazione differenziale di Bernoulli che può essere facilmente risolta. Questo dà la soluzione T-periodica:

$$p^*(t) = \log \left(1 + \left[\frac{e^{-bt + \int_0^t a(s) ds}}{e^{p^*(0)} - 1} + \int_0^t a(s) \exp \left(-b(t-s) + \int_s^t a(u) du \right) ds \right]^{-1} \right),$$

dove:

$$p^*(0) = \log \left[1 + \frac{1 - \exp \left(-bT + \int_0^T a(s) ds \right)}{\int_0^T a(s) \exp \left(-b(T-s) + \int_s^T a(u) du \right) ds} \right].$$

La soluzione periodica $(0, p^*(t))$ è instabile. Infatti, ponendo $x(t) = \tilde{x}(t)$ e $p(t) = p^*(t) + \tilde{p}(t)$ e linearizzando le equazioni, otteniamo:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a(t)e^{p^*(t)} - be^{-p^*(t)} & 0 \\ 2a(t)(e^{p^*(t)} - 1) & -a(t)e^{p^*(t)} + be^{-p^*(t)} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix}.$$

I moltiplicatori di Floquet sono:

$$f = \exp \int_0^T [a(t)e^{p^*(t)} - be^{-p^*(t)}] dt$$

e $1/f$, da cui l'instabilità.

In secondo luogo, cerchiamo una soluzione non banale T-periodica tale che $p \equiv 0$ e:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x, 0) = a(t)x(1-x) - bx.$$

Questa è l'equazione del campo medio del modello S-I-S. L'unica soluzione non-zero T-periodica è:

$$x^*(t) = \left[\frac{1}{x^*(0)} \exp\left(bt - \int_0^t a(s) ds\right) + \int_0^t a(u) \exp\left(b(t-u) - \int_u^t a(s) ds\right) du \right]^{-1}$$

con:

$$x^*(0) = \frac{1 - \exp\left(bT - \int_0^T a(s) ds\right)}{\int_0^T a(u) \exp\left(b(T-u) - \int_u^T a(s) ds\right) du}. \quad (19.15)$$

Anche la soluzione periodica $(x^*(t), 0)$ è instabile. Infatti, ponendo $x(t) = x^*(t) + \tilde{x}(t)$ e $p(t) = \tilde{p}(t)$ e linearizzando le equazioni, otteniamo:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a(t)[1 - 2x^*(t)] - b & a(t)x^*(t)[1 - x^*(t)] + bx^*(t) \\ 0 & -a(t)[1 - 2x^*(t)] + b \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{p} \end{pmatrix}.$$

I moltiplicatori di Floquet sono di nuovo reciproci tra loro, da cui l'instabilità.

Ricordiamo dal § 5.2 che in un ambiente costante esiste un'orbita eteroclina nel piano (x, p) che collega i punti stazionari $(x^*, 0) = (1 - b/a, 0)$ e $(0, p^*) = (0, \log(b/a))$ quando $a > b$. Ci si può aspettare l'esistenza di un'orbita eteroclina $(\hat{x}(t), \hat{p}(t))$ che collega le soluzioni periodiche $(x^*(t), 0)$ e $(0, p^*(t))$, almeno per una piccola ampiezza della perturbazione periodica. Questa orbita speciale può essere ottenuta numericamente con un metodo di ripresa e quindi abbiamo

$$C = \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\hat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) - H(t, \hat{x}(t), \hat{p}(t)) \right] dt. \quad (19.16)$$

Metodo delle perturbazioni. Quando la funzione $a(t)$ è una costante a_0 , notiamo che:

$$(\hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t))$$

è l'orbita eteroclina che collega i punti stazionari:

$$(x^*, 0) = (1 - b/a_0, 0) \quad \text{et} \quad (0, p^*) = (0, \log(b/a_0)).$$

Questa orbita è tale che $a_0(1-x)e^p - b = 0$, come si può vedere dall'espressione (19.3) dell'Hamiltoniana. Usando questa equazione per esprimere p in termini di x e sostituendo il risultato nell'equazione (19.12), si ottiene

$$\frac{dx}{dt} = bx - a_0x(1-x).$$

La soluzione è:

$$x(t) = \left[\frac{1}{x(t_0)} e^{(a_0-b)(t-t_0)} + \frac{a_0}{a_0-b} \left(1 - e^{(a_0-b)(t-t_0)} \right) \right]^{-1}.$$

Scegliendo per esempio $x(t_0) = (1 - b/a_0)/2$, otteniamo:

$$\widehat{x}_0(t) = \frac{1 - b/a_0}{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)}} \quad \text{et} \quad \widehat{p}_0(t) = \log \frac{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)}}{1 + e^{(a_0-b)(t-t_0)} a_0/b}.$$

Supponiamo che:

$$a(t) = a_0[1 + \varepsilon \phi(t)]$$

con $a_0 > b$, ε piccolo e $\phi(t)$ una funzione T-periodica tale che:

$$\int_0^T \phi(t) dt = 0.$$

L'hamiltoniana può essere scritta come:

$$H(t, x, p) = H_0(x, p) + \varepsilon H_1(t, x, p),$$

dove $H_0(x, p)$ è identica all'espressione (19.3) tranne che $a(t)$ è sostituita da a_0 e dove:

$$H_1(t, x, p) = a_0 \phi(t) x(1-x)(e^p - 1).$$

Abbiamo:

$$\widehat{x}(t) = \widehat{x}_0(t) + \varepsilon \widehat{x}_1(t) + \dots, \quad \widehat{p}(t) = \widehat{p}_0(t) + \varepsilon \widehat{p}_1(t) + \dots$$

Così:

$$\begin{aligned}
 & \widehat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \widehat{x}(t), \widehat{p}(t)) - H(t, \widehat{x}(t), \widehat{p}(t)) \\
 &= [\widehat{p}_0 + \varepsilon \widehat{p}_1 + \dots] \left[\frac{d\widehat{x}_0}{dt} + \varepsilon \frac{d\widehat{x}_1}{dt} + \dots \right] - H_0(\widehat{x}_0, \widehat{p}_0) \\
 &\quad - \varepsilon \widehat{x}_1 \frac{\partial H_0}{\partial x}(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) - \varepsilon \widehat{p}_1 \frac{\partial H_0}{\partial p}(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) - \varepsilon H_1(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \dots \\
 &= \widehat{p}_0 \frac{d\widehat{x}_0}{dt} - H_0(\widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \varepsilon \widehat{p}_1 \left[\frac{d\widehat{x}_0}{dt} - \frac{\partial H_0}{\partial p}(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) \right] + \varepsilon \widehat{p}_0 \frac{d\widehat{x}_1}{dt} \\
 &\quad + \varepsilon \frac{d\widehat{p}_0}{dt} \widehat{x}_1 - \varepsilon \widehat{x}_1 \left[\frac{\partial H_0}{\partial x}(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \frac{d\widehat{p}_0}{dt} \right] - \varepsilon H_1(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \dots \\
 &= \widehat{p}_0 \frac{d\widehat{x}_0}{dt} - H_0(\widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \varepsilon \frac{d}{dt}(\widehat{p}_0 \widehat{x}_1) - \varepsilon H_1(t, \widehat{x}_0, \widehat{p}_0) + \dots
 \end{aligned}$$

Poniamo che

$$c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0).$$

Allora

$$\begin{aligned}
 & \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\widehat{p}(t) \frac{\partial H}{\partial p}(t, \widehat{x}(t), \widehat{p}(t)) - H(t, \widehat{x}(t), \widehat{p}(t)) \right] dt \\
 & \qquad \qquad \qquad \approx c_0 - \varepsilon \int_{-\infty}^{+\infty} H_1(t, \widehat{x}_0(t), \widehat{p}_0(t)) dt.
 \end{aligned}$$

Sia $\Gamma(t_0)$ il secondo membro. Abbiamo:

$$C \approx \min_{t_0} \Gamma(t_0)$$

per ε vicino a 0. In questo caso, $(1 - \widehat{x}_0)e^{\widehat{p}_0} = b/a_0$. Pertanto:

$$\begin{aligned}
 \Gamma(t_0) &= c_0 - \varepsilon a_0 \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(t) \widehat{x}_0(t) [b/a_0 - 1 + \widehat{x}_0(t)] dt \\
 &= c_0 + \varepsilon (1 - b/a_0) \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(t_0 + u/(a_0 - b)) \frac{e^u}{(1 + e^u)^2} du.
 \end{aligned}$$

Così $\Gamma(t_0)$ è una funzione T-periodica di t_0 tale che

$$\int_0^T \Gamma(t_0) dt_0 = 0.$$

Consideriamo l'espansione in serie di Fourier della funzione $\phi(t)$,

$$\phi(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t},$$

con $\Omega = 2\pi/T$, $\phi_0 = 0$ poiché la media di $\phi(t)$ è zero e $\phi_{-k} = \phi_k^*$ (il numero coniugato complesso). Allora:

$$\begin{aligned} \Gamma(t_0) &= c_0 + \varepsilon(1 - b/a_0) \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t_0} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{\frac{ki\Omega u}{a_0 - b}} \frac{e^u}{(1 + e^u)^2} du \\ &= c_0 + \varepsilon(1 - b/a_0) \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \phi_k e^{ki\Omega t_0} \frac{\frac{k\pi\Omega}{a_0 - b}}{\sinh\left(\frac{k\pi\Omega}{a_0 - b}\right)} \end{aligned}$$

(vedasi appendice 19.5). In particolare se:

$$\phi(t) = \cos(\Omega t),$$

allora $\phi_{\pm 1} = 1/2$ e $\phi_k = 0$ altrimenti. Così:

$$\Gamma(t_0) = c_0 + \varepsilon \frac{\pi \Omega \cos(\Omega t_0)}{a_0 \sinh\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}. \quad (19.17)$$

Ricordiamo che il sistema perturbato è della forma:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial H_0}{\partial p} + \varepsilon \frac{\partial H_1}{\partial p}, \quad \frac{dp}{dt} = -\frac{\partial H_0}{\partial x} - \varepsilon \frac{\partial H_1}{\partial x}, \quad (19.18)$$

e che $\hat{x}_0(t)$ e $\hat{p}_0(t)$ dipendono solo da $t - t_0$; quindi la funzione Melnikov [27, § 4.7.3] è:

$$\begin{aligned} \mathcal{M}(t_0) &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[-\frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{\partial H_0}{\partial p} + \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{\partial H_0}{\partial x} \right] (t, \hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t)) dt \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[-\frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{d\hat{x}_0}{dt} - \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{d\hat{p}_0}{dt} \right] (t, \hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t)) dt \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \left[\frac{\partial H_1}{\partial x} \frac{d\hat{x}_0}{dt_0} + \frac{\partial H_1}{\partial p} \frac{d\hat{p}_0}{dt_0} \right] (t, \hat{x}_0(t), \hat{p}_0(t)) dt = -\frac{1}{\varepsilon} \frac{d\Gamma}{dt_0}. \end{aligned}$$

Usando la (19.17), otteniamo:

$$\mathcal{M}(t_0) = \frac{\pi \Omega \sin(\Omega t_0)}{a_0 \sinh\left(\frac{\pi \Omega}{a_0 - b}\right)}.$$

Quindi la funzione $\mathcal{M}(t_0)$ si annulla per $t_0 = k\pi/\Omega$ (k intero). Pertanto, l'orbita eteroclina esiste almeno per ε piccola.

Il minimo di $\Gamma(t_0)$ in (19.17) si ottiene per $t_0 = T/2$ se $\varepsilon > 0$ e per $t_0 = 0$ se $\varepsilon < 0$: in entrambi i casi, si ottiene:

$$C \approx c_0 - \frac{\pi\Omega|\varepsilon|}{a_0 \sinh\left(\frac{\pi\Omega}{a_0-b}\right)} \quad (19.19)$$

per ε vicino a 0. Quando la pulsazione Ω è piccola (e il periodo T grande) in modo che $\Omega \ll a_0$, allora la (19.19) mostra che:

$$C \approx c_0 - |\varepsilon|(1 - b/a_0), \quad (19.20)$$

è indipendente da Ω . Questa formula è la stessa che si ottiene sostituendo la $a = a_0(1 - |\varepsilon|)$ nella formula (5.12):

$$\frac{b}{a_0(1 - |\varepsilon|)} - 1 - \log \frac{b}{a_0(1 - |\varepsilon|)} = \frac{b}{a_0} - 1 - \log \frac{b}{a_0} - |\varepsilon|(1 - b/a_0) + o(\varepsilon)$$

per ε vicino a 0. Come per $\sinh(x) \geq x$ per ogni $x \geq 0$, possiamo vedere che il valore approssimato di C dato dalla formula (19.20) è sempre inferiore a quello dato dalla formula (19.19).

Limite di alta frequenza. Supponiamo ora $\Omega \gg a_0$, sempre con $\phi(t) = \cos(\Omega t)$. Il sistema (19.18) si scrive:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{\partial H_0}{\partial p}(x, p) + a_0\varepsilon \cos(\Omega t)x(1-x)e^p \\ \frac{dp}{dt} &= -\frac{\partial H_0}{\partial x}(x, p) - a_0\varepsilon \cos(\Omega t)(1-2x)(e^p - 1). \end{aligned}$$

Seguendo il metodo di Kapitsa [46, § 30], sia:

$$x(t) = X(t) + \xi(t), \quad p(t) = P(t) + \eta(t),$$

dove X e P sono variabili lente, mentre ξ e η sono oscillazioni piccole ma rapide. I termini oscillanti rapidi devono bilanciarsi:

$$\frac{d\xi}{dt} \approx a_0\varepsilon \cos(\Omega t)X(1-X)e^P, \quad \frac{d\eta}{dt} \approx -a_0\varepsilon \cos(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1).$$

Prendendo X e P come costanti durante il breve periodo $T = 2\pi/\Omega$, otteniamo:

$$\xi(t) \approx \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P, \quad \eta(t) \approx -\frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1).$$

Questo risultato suggerisce la trasformazione:

$$\begin{aligned} x &= X + \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P \\ p &= P - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)(e^P - 1) + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \Phi(t, X, P), \end{aligned}$$

dove la funzione $\Phi(t, X, P)$ è scelta in modo che la trasformazione sia quasi canonica [46, § 45], cioè in modo che le parentesi di Poisson soddisfino la condizione:

$$\{x, p\} = \frac{\partial x}{\partial X} \frac{\partial p}{\partial P} - \frac{\partial x}{\partial P} \frac{\partial p}{\partial X} = 1 + o(a_0^2/\Omega^2). \quad (19.21)$$

Dal momento che:

$$\begin{aligned} \{x, p\} &= \left[1 + \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)e^P \right] \left[1 - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(1-2X)e^P + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial P} \right] \\ &\quad - \left[\frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) X(1-X)e^P \right] \left[2 \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t)(e^P - 1) + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial X} \right], \end{aligned}$$

la condizione (19.21) si scrive:

$$\begin{aligned} \{x, p\} &= 1 - \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \sin^2(\Omega t)(1-2X)^2 e^{2P} + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \frac{\partial \Phi}{\partial P} \\ &\quad - 2 \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{\Omega^2} \sin^2(\Omega t) X(1-X)e^P(e^P - 1) + o(a_0^2/\Omega^2) = 1 + o(a_0^2/\Omega^2). \end{aligned}$$

Così:

$$\frac{\partial \Phi}{\partial P} = \sin^2(\Omega t) [(1-2X)^2 e^{2P} + 2X(1-X)e^P(e^P - 1)].$$

Per avere $\Phi(t, X, 0) = 0$, dobbiamo scegliere:

$$\Phi(t, X, P) = \sin^2(\Omega t) [(1-2X)^2(e^{2P} - 1)/2 + X(1-X)(e^P - 1)^2].$$

La funzione generatrice di secondo specie $F_2(t, x, P)$ di questa trasformazione [71, capitolo 7], tale che:

$$\frac{\partial F_2}{\partial P} = X + o(a_0^2/\Omega^2), \quad \frac{\partial F_2}{\partial x} = p + o(a_0^2/\Omega^2),$$

è data da:

$$F_2(t, x, P) = xP - \frac{a_0 \varepsilon}{\Omega} \sin(\Omega t) x(1-x)(e^P - 1) \\ + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{2\Omega^2} \sin^2(\Omega t) x(1-x)(1-2x)(e^{2P} - 1).$$

Sia $H(t, x, y) = h(t, X, P)$. La nuova hamiltoniana è:

$$h(t, X, P) + \frac{\partial F_2}{\partial t}.$$

Calcolando la media di questa hamiltoniana nel periodo $T = 2\pi/\Omega$, il secondo termine si annulla poiché $\int_0^T \frac{\partial F_2}{\partial t} dt = 0$ e, pertanto, rimane solo l'hamiltoniana efficace:

$$\bar{H}(X, P) = \frac{1}{T} \int_0^T h(t, X, P) dt.$$

Tenendo presente che $\frac{1}{T} \int_0^T \sin^2(\Omega t) dt = 1/2$, mediante un calcolo laborioso, si ottiene:

$$\bar{H}(X, P) \approx X(1 - e^{-P}) \left[a_0(1-X)e^P - b + \frac{a_0^2 \varepsilon^2}{2\Omega^2} \left\{ -a_0 X(1-X)^2 e^{2P} + \right. \right. \\ \left. \left. + b(1-X)(1-2X)e^P - bX(1-X)(e^P - 1) - b(1-2X)^2 \right\} \right].$$

L'orbita eteroclina perturbata si ricava imponendo che il termine tra parentesi sia nullo. Questa orbita collega $(X_\varepsilon^*, 0)$ a $(0, P_\varepsilon^*)$, con:

$$X_\varepsilon^* \approx (1 - b/a_0) \left[1 - \frac{b(a_0 - b) \varepsilon^2}{2\Omega^2} \right], \quad P_\varepsilon^* \approx \log(b/a_0) + \frac{a_0(a_0 - b) \varepsilon^2}{2\Omega^2}.$$

L'azione lungo questa orbita eteroclina è:

$$C = \int_{X_\varepsilon^*}^0 P dX.$$

Un altro noioso calcolo porta infine a:

$$C \approx c_0 - \frac{(a_0 - b)^2 \varepsilon^2}{12\Omega^2} (1 + 2b/a_0). \quad (19.22)$$

Poiché la funzione $u \mapsto (1-u)^2(1+2u)$ è minore di 1 nell'intervallo $0 < u < 1$, il termine di correzione per C è sempre minore di $\frac{a_0^2 \varepsilon^2}{12\Omega^2}$, che è piccolo essendo $\Omega \gg a_0$ per ipotesi. Come previsto, una popolazione soggetta a un disturbo ad alta frequenza ha poca dipendenza dall'ampiezza ε di questo disturbo.

19.3 Calcoli numerici

Moltiplicatori di Floquet. L'autovalore λ_1 può essere stimato direttamente calcolando i moltiplicatori di Floquet dell'equazione principale (19.5) con un software come Scilab, che risolve equazioni differenziali ordinarie numericamente e calcola gli autovalori delle matrici. Infatti, $e^{\lambda_1 T}$ è l'autovalore con la seconda parte reale più grande, la prima è pari a 1. Possiamo quindi tracciare $-\log(-\lambda_1)$ in funzione di N . La pendenza di questa curva dà un valore approssimativo della costante C .

Orbita eteroclina. Un metodo di ripresa dà l'orbita che collega $(x^*(t), 0)$ a $(0, p^*(t))$, prendendo la condizione iniziale $x^*(0)$ data dalla formula (19.15) e un valore negativo molto piccolo per $p(0)$. Variamo questo valore fino ad ottenere una soluzione $(x(t), p(t))$ che tende a diventare periodica, cioè con $x(t)$ che si avvicina a 0 e $p(kT)$ che si avvicina a $p^*(0)$ per k grande (ma non troppo grande per evitare instabilità numerica). Si può quindi utilizzare l'integrale (19.16) per calcolare numericamente la costante C .

Il metodo con l'equazione differenziale parziale. Si può anche calcolare una soluzione periodica $S^*(t, x)$ dell'equazione di Hamilton-Jacobi (19.2) usando solutori numerici dalla teoria della viscosità. Per esempio, sia Δt il passo temporale e Δx il passo spaziale. Sia S_j^m un'approssimazione di $S(m\Delta t, j\Delta x)$, dove j e m sono interi tali che $m \geq 0$ e $0 \leq j \leq J$ con $J = 1/\Delta x$. Possiamo usare lo schema alla Godunov:

$$\frac{S_j^{m+1} - S_j^m}{\Delta t} + \mathcal{H} \left(m\Delta t, j\Delta x, \frac{S_j^m - S_{j-1}^m}{\Delta x}, \frac{S_{j+1}^m - S_j^m}{\Delta x} \right) = 0,$$

dove l'Hamiltoniana discreta $\mathcal{H}(t, x, p^-, p^+)$ è data da:

$$\mathcal{H}(t, x, p^-, p^+) = \begin{cases} \min\{H(t, x, p); p^- \leq p \leq p^+\} & \text{se } p^- < p^+, \\ \max\{H(t, x, p); p^+ \leq p \leq p^-\} & \text{se } p^+ \leq p^-. \end{cases}$$

Poiché $H(t, x, p)$ è convessa rispetto a p , la seconda espressione, che implica un massimo, è uguale a $\max\{H(t, x, p^+), H(t, x, p^-)\}$. Per quanto riguarda la prima espressione che implica un minimo, si noti con l'equazione (19.14), che $H(t, x, p)$ ha un minimo rispetto a p quando $\frac{\partial H}{\partial p} = 0$, cioè quando:

$$p = p^\# = \frac{1}{2} \log \frac{b}{a(t)(1-x)}.$$

Così:

$$\min\{H(t, x, p); p^- \leq p \leq p^+\} = \begin{cases} H(t, x, p^+) & \text{se } p^- < p^+ \leq p^\sharp, \\ H(t, x, p^-) & \text{se } p^\sharp \leq p^- < p^+, \\ H(t, x, p^\sharp) & \text{se } p^- \leq p^\sharp \leq p^+. \end{cases}$$

Per le condizioni al bordo, fissiamo $S_0^m = 0$ e $(S_j^m - S_{j-1}^m)/\Delta x = K$ con un grande valore per K . Il passo temporale Δt deve essere abbastanza piccolo rispetto a Δx . Come condizione iniziale abbiamo preso:

$$S(0, x) = x \log(b/a_0) + x + (1 - x) \log(1 - x),$$

cioè la soluzione stazionaria regolare quando la funzione $a(t)$ è sostituita dalla sua media temporale. Una volta che la soluzione del problema non stazionario ha raggiunto un regime periodico, possiamo stimare

$$C = \min_t S^*(t, 0^+) - \min_{t,x} S^*(t, x).$$

Esempio. Supponiamo che:

$$a(t) = a_0(1 + \varepsilon \cos(2\pi t/T))$$

con $T = 1$ settimana. Consideriamo prima il caso in cui $a_0 = 20$ a settimana e $b = 5$ a settimana. La durata media dell'infezione è di $1/b = 1,4$ giorni. Così $\mathcal{R}_0 = a_0/b = 4 > 1$ e $c_0 = b/a_0 - 1 - \log(b/a_0) \approx 0,636$. La figura 19.2 mostra l'andamento di $-\log(-\lambda_1)$ in funzione di N per $\varepsilon = 0,2, 0,5$ o $0,8$ e $N = 10, 20, \dots, 60$, calcolato con i moltiplicatori di Floquet. Le linee corrispondono a una regressione lineare degli ultimi 3 punti $N = 40, 50, 60$. Le pendenze di queste linee, che danno stime di C , sono rispettivamente $0,524, 0,364$ e $0,225$ per $\varepsilon = 0,2, 0,5$ e $0,8$.

In questo esempio, i parametri a_0 e $\Omega = 2\pi/T$ sono dello stesso ordine di grandezza; questo è un caso di frequenza intermedia. Ci si aspetta quindi che la formula (19.19) dia una buona approssimazione per C quando ε è piccola. La figura 19.3 mostra le seguenti curve in funzione di ε per $0 \leq \varepsilon \leq 1$:

- il calcolo di C con l'orbita eteroclina e il calcolo di C con l'equazione di Hamilton-Jacobi usando $\Delta x = 0,002$ e $\Delta t = 0,0002$ (queste prime due curve sono quasi indistinguibili);
- i valori di C ottenuti in figura 19.2 (notare come cadono sulle due curve precedenti);
- la formula approssimativa (19.19);

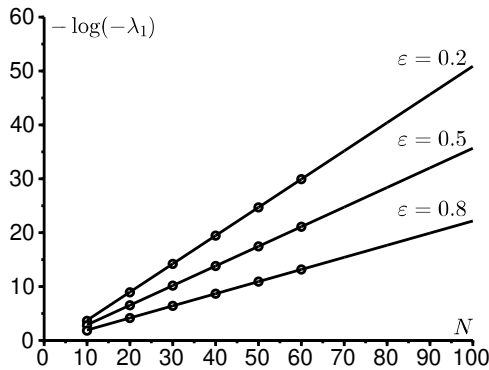


Figura 19.2: Calcolo dei moltiplicatori di Floquet dell'equazione principale: $-\log(-\lambda_1)$ in funzione di N per $\varepsilon = 0,2, 0,5$ o $0,8$ e $N = 10, 20, \dots, 60$. I valori di C sono rappresentati dalle pendenze di queste linee. Valori dei parametri: $T = 1, a_0 = 20, b = 5$.

- l'approssimazione a bassa frequenza (19.20).

Si può vedere che la formula (19.19) rimane vicina a C anche quando ε è solo moderatamente piccola.

La figura 19.4 mostra una soluzione periodica nel tempo $S^*(t, x)$ dell'equazione di Hamilton-Jacobi, tracciata come funzione di x per diversi valori di t , quando $\varepsilon = 0,5$. Si noti la discontinuità della soluzione a $x = 0$. Un ingrandimento vicino a $x = 0$ mostrerebbe che $S^*(t, 0^+)$ è effettivamente periodico nel tempo, così che la condizione sul bordo $S^*(t, 0) = 0$ può essere soddisfatta solo in senso debole.

La figura 19.5 considera un esempio ad alta frequenza: $a_0 = 2$ a settimana e $b = 1$ a settimana. Così $\mathcal{R}_0 = 2$ e $c_0 \approx 0,1931$. In questo caso $\Omega \approx 6,28$ a settimana è un po' più grande di a_0 . Il numero C è calcolato usando l'orbita eteroclina e la formula ad alta frequenza (19.22) in funzione di ε per $0 \leq \varepsilon \leq 1$. La sovrapposibilità delle due curve ottenute è buona su tutta la gamma di valori di ε .

Infine, la figura 19.6 mostra l'orbita che collega $(x^*(t), 0)$ a $(0, p^*(t))$ per gli stessi valori dei parametri con $\varepsilon = 0,1$.

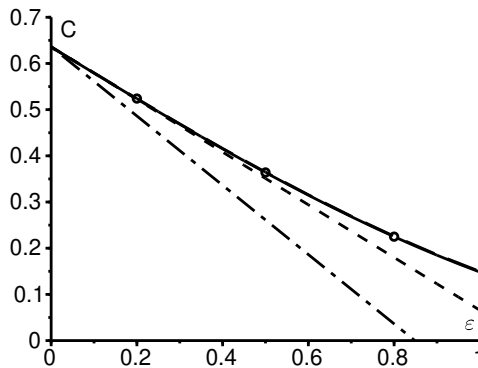


Figura 19.3: Frequenza intermedia: il numero C calcolato usando l'orbita eteroclina [linea continua] o l'equazione di Hamilton-Jacobi [linea a tratti lunghi] (le due curve sono quasi indistinguibili), i moltiplicatori di Floquet come in figura 19.2 [punti], la formula approssimativa (19.19) [linea a tratti corti] e la formula a bassa frequenza (19.20) [linea tratto-punto], come funzione di ε . Stessi valori dei parametri della figura 19.2.

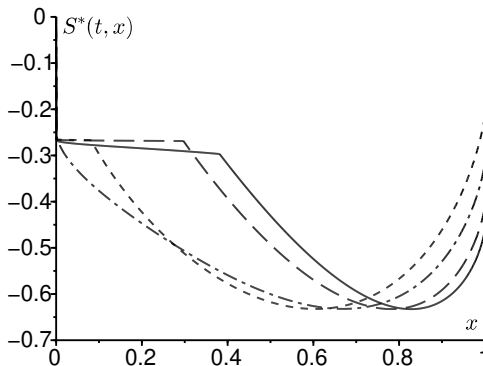


Figura 19.4: Una soluzione temporale periodica $S^*(t, x)$ dell'equazione di Hamilton-Jacobi, rappresentata come funzione di x per $t = 0$ [linea continua], $t = T/4$ [linea a tratti lunghi], $t = T/2$ [linea a tratti corti] e $t = 3T/4$ [linea tratto-punto]. Stessi valori dei parametri della figura e $\varepsilon = 0,5$.

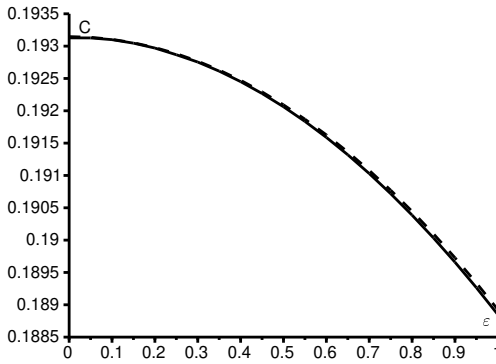


Figura 19.5: Regime ad alta frequenza: C calcolato usando l'orbita eteroclina [linea continua] e la formula ad alta frequenza (19.22) [linea a tratti] in funzione di ε . Valori dei parametri: $T = 1, a_0 = 2, b = 1$.

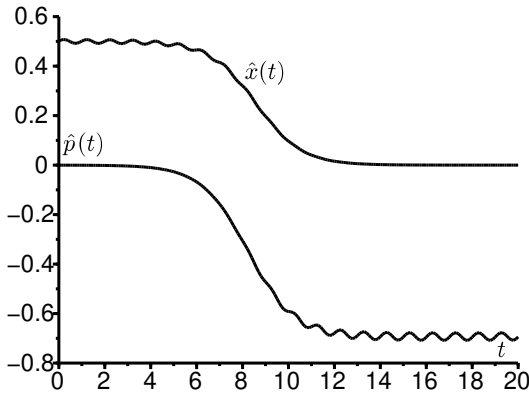


Figura 19.6: Le componenti $t \mapsto \hat{x}(t)$ e $t \mapsto \hat{p}(t)$ dell'orbita eteroclina $(\hat{x}(t), \hat{p}(t))$ che collega le due soluzioni periodiche $(0, p^*(t))$ e $(x^*(t), 0)$. Stessi valori dei parametri della figura 19.5 e $\varepsilon = 0,1$.

19.4 Osservazioni

- Stime più accurate possono essere ottenute con la soluzione raffinata BKW

$$\pi_n(t) \approx e^{-NS_0(t, n/N) - S_1(t, n/N)}.$$

. Sostituendo:

$$\pi_{n+1}(t) \approx \exp \left(-NS_0(t, n/N) - \frac{\partial S_0}{\partial x}(t, n/N) - \frac{1}{2N} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2}(t, n/N) - S_1(t, n/N) - \frac{1}{N} \frac{\partial S_1}{\partial x}(t, n/N) \right)$$

ed un'espressione simile per $\pi_{n-1}(t)$ nell'equazione (19.6), dopo aver separato i termini di grado superiore, otteniamo l'equazione di Hamilton-Jacobi (19.8) per $S_0(t, x)$ e l'equazione di trasporto

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_1}{\partial t} + \left[a(t)x(1-x)e^{\frac{\partial S_0}{\partial x}} - bxe^{-\frac{\partial S_0}{\partial x}} \right] \frac{\partial S_1}{\partial x} \\ = a(t)e^{\frac{\partial S_0}{\partial x}} \left[1 - 2x + \frac{x(1-x)}{2} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2} \right] + be^{-\frac{\partial S_0}{\partial x}} \left[-1 + \frac{x}{2} \frac{\partial^2 S_0}{\partial x^2} \right] \end{aligned}$$

per $S_1(t, x)$. Le funzioni $S_0(t, x)$ e $S_1(t, x)$ devono essere calcolate numericamente.

- Sia la funzione generatrice:

$$g(t, x) = \sum_{n=0}^N P_n(t) x^n$$

con $0 \leq x \leq 1$. Allora $g(t, 1) = 1$ per ogni t . Un semplice calcolo partendo dal sistema (19.5) mostra che:

$$\frac{\partial g}{\partial t} = (1-x) \left(b + \frac{a(t)x}{N} - a(t)x \right) \frac{\partial g}{\partial x} + \frac{a(t)}{N} x^2 (1-x) \frac{\partial^2 g}{\partial x^2}$$

per $0 < x < 1$. Nel regime quasi-stazionario, ci aspettiamo $g(t, x) \approx 1 + e^{\lambda_1 t} \psi(t, x)$ con $\psi(t, x)$ periodico in t , $\psi(t, 1) = 0$ e:

$$\lambda_1 \psi + \frac{\partial \psi}{\partial t} = (1-x) \left(b + \frac{a(t)x}{N} - a(t)x \right) \frac{\partial \psi}{\partial x} + \frac{a(t)}{N} x^2 (1-x) \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2}.$$

Così λ_1 è anche il più grande autovalore non nullo di questo problema parabolico. Questo potrebbe essere un modo per provare più rigorosamente i risultati asintotici relativi a λ_1 per N grande.

- Ponendo $P_n(t) = \mathcal{P}(t, x)$ o $x = n/N$ ed eseguendo un'espansione di Taylor di ordine 2 dell'equazione principale (19.5), si ottiene l'equazione di Fokker-Planck o di diffusione

$$\frac{\partial \mathcal{P}}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} [(a(t)x(1-x) - bx) \mathcal{P}] + \frac{1}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [(a(t)x(1-x) + bx) \mathcal{P}].$$

Analogamente, ponendo il tempo medio di estinzione pari a $\tau_n(t) = \tau(t, x)$ o $x = n/N$, il sistema (19.11) porta al problema associato:

$$-1 = \frac{\partial \tau}{\partial t} + (a(t)x(1-x) - bx) \frac{\partial \tau}{\partial x} + \frac{1}{2N} (a(t)x(1-x) + bx) \frac{\partial^2 \tau}{\partial x^2}.$$

Tuttavia, anche nel caso di coefficienti indipendenti dal tempo, queste equazioni non danno il valore corretto di C ; il valore tende ad essere corretto solo quando la riproduttività \mathcal{R}_0 è vicina a 1.

- Poiché il tempo medio di estinzione è $\tau \approx e^{CN}$, si può dire, con notevole semplificazione, che il suddetto tempo è piccolo se $N \ll 1/C$ e grande se $N \gg 1/C$. Il numero $1/C$ ricorda quindi la nozione di dimensione critica di una comunità, «la soglia di popolazione al di sotto della quale un agente patogeno non può persistere localmente nel tempo senza un incremento dall'esterno di casi contaminati» [39]. Ma si noti che nel modello S-I-S, non c'è una soglia reale, cioè una biforcazione, quando varia la dimensione N della popolazione. Questo è un caso molto diverso dal fenomeno che distingue il caso subcritico ($a_0 < b$) dal caso supercritico ($a_0 > b$), dove esiste una soglia reale.

19.5 Appendice

Dimostriamo

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du = \frac{\pi\lambda}{\sinh(\pi\lambda)}. \quad (19.23)$$

Innanzitutto, $e^u/(1+e^u)^2 = 1/(4 \cosh^2(u/2))$ è una funzione pari. Questa proprietà unitamente all'integrazione per parti mostra che:

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du &= 2 \int_0^{+\infty} \cos(\lambda u) \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du \\ &= 2 \left[\frac{-\cos(\lambda u)}{1+e^u} \right]_0^{+\infty} - 2 \int_0^{+\infty} \frac{\lambda \sin(\lambda u)}{1+e^u} du \\ &= 1 - 2\lambda \int_0^{+\infty} \frac{e^{-u} \sin(\lambda u)}{1+e^{-u}} du. \end{aligned}$$

Espandendo in serie $1/(1+e^{-u})$, otteniamo:

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\lambda u} \frac{e^u}{(1+e^u)^2} du &= 1 - 2\lambda \sum_{n=0}^{+\infty} (-1)^n \int_0^{+\infty} e^{-(n+1)u} \sin(\lambda u) du \\ &= 1 + 2\lambda^2 \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{(-1)^{n+1}}{\lambda^2 + (n+1)^2}. \end{aligned}$$

La somma di questa serie può essere calcolata ponendo $z = i\pi\lambda$ nella formula di Eulero [87]

$$\frac{1}{\sin z} = \frac{1}{z} + \sum_{n=1}^{+\infty} (-1)^n \frac{2z}{z^2 - n^2\pi^2},$$

che è valida per qualsiasi numero complesso z tale che $z \neq n\pi$ (n intero). Poiché $\sin(i\pi\lambda) = i \sinh(\pi\lambda)$, otteniamo:

$$\frac{\pi\lambda}{\sinh(\pi\lambda)} = 1 + 2\lambda^2 \sum_{n=1}^{+\infty} \frac{(-1)^n}{\lambda^2 + n^2}$$

da cui segue il risultato.

Bibliografia

- [1] Anselme B., 2015. *Biomathématiques*. Dunod, Paris.
- [2] Auger P., Lett C., Poggiale J.-C., 2015. *Modélisation mathématique en écologie*. Dunod, Paris.
- [3] Bacaër N., 2008. *Histoires de mathématiques et de populations*. Cassini, Paris.
- [4] Bacaër N., 2012. Le modèle de Kermack et McKendrick pour la peste à Bombay et la reproductivité nette d'un type avec de la saisonnalité. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01340008>
- [5] Bacaër N., 2016. Le modèle stochastique SIS pour une épidémie dans un environnement aléatoire. *Journal of Mathematical Biology* 73: 847-866.
- [6] Bacaër N., 2017. Sur les processus linéaires de naissance et de mort sous-critiques dans un environnement aléatoire. *Journal of Mathematical Biology* 75: 85-108.
- [7] Bacaër N., 2017. Sur la vitesse d'extinction d'une population dans un environnement aléatoire. *Comptes Rendus Biologies* 340: 259-263.
- [8] Bacaër N., 2018. Sur l'extinction des populations avec plusieurs types dans un environnement aléatoire. *Comptes Rendus Biologies* 341: 145-151.
- [9] Bacaër N., 2020. Traduire automatiquement des articles dans les sciences dites dures. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03059052>.
- [10] Bacaër N., Ed-Darraz A., 2014. Sur les processus linéaires de naissance et de mort dans un environnement aléatoire. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01266287>
- [11] Bacaër N., Flora B., Castin Y., Iannelli M., Affili E., Buonomo B., Margheri A., Poletto C., Rossi L., Venturino E., 2021. *Una breve storia della dinamica matematica delle popolazioni*. Paris, www.umisco.ird.fr/perso/bacaer/UnaBreveStoria.pdf
- [12] Bacaër N., Lobry C., Sari T., 2020. Sur la probabilité d'extinction d'une population dans un environnement périodique lent. *Revue ARIMA* 32:

- 81-95.
- [13] Barles G., 1994. *Solutions de viscosité des équations de Hamilton-Jacobi*. Springer, Berlin.
- [14] Baudon C., Parent du Châtelet I., Antona D., Freymuth F., Pujol I., Maine C., Lévy-Bruhl D., 2011. Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008: bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011, *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 33/34: 353-358.
- [15] Benoît E., 1981. Relation entrée-sortie, *Comptes rendus de l'Académie des sciences Paris (série I)* 293: 293-296.
- [16] Berthelin F., 2017. *Équations différentielles*. Cassini, Paris.
- [17] Böckh R., 1890. Die statistische Messung der ehelichen Fruchtbarkeit. *Bulletin de l'Institut international de statistique* V: 159-187. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k615522>
- [18] Boëlle P.-Y., Dervaux B., Lévy-Bruhl D., Thiébaud R., 2017. Modélisation mathématique et épidémiologie de terrain, in F. Dabis, J.-C. Descenclos (éd.), *Épidémiologie de terrain*, 2^e éd., John Libbey Eurotext, Montrouge : 674-682.
- [19] Brambilla F., 1962: *Processi stocastici in economia e sociologia*. Varese, Milano.
- [20] Brezis H., 1983. *Analyse fonctionnelle*. Masson, Paris.
- [21] Buonomo B., Lacitignola D., 2022. L'epidemia di COVID-19 in Italia: indagini e risposte dai modelli compartimentali, *Matematica, Cultura e Società — Rivista dell'Unione Matematica Italiana*.
- [22] Candelpergher B., 2009. *Calcul intégral*. Cassini, Paris.
- [23] Capasso V., Grosso E., Serio G., 1977. I modelli matematici nella indagine epidemiologica, I – Applicazione alla epidemia di colera verificatasi a Bari nel 1973. *Annali Sclavo* 19: 193-208.
- [24] Choisy M., Cazelles B., 2009. Conséquences des dynamiques épidémiques en santé publique: rôle des modèles mathématiques, in [38, p. 3-39].
- [25] Cohen-Tannoudji, C., Diu, B., Laloë, F., 1986. *Mécanique quantique*, 3^e éd., Hermann, Paris.
- [26] Corlosquet-Habart M., Janssen J., Manca R., 2012. *Modélisation stochastique du risque de pandémie: stratégies de couverture et d'assurance*. Lavoisier, Cachan.
- [27] Dang-Vu H., Delcarte C., 2000. *Bifurcations et chaos*. Ellipses, Paris.
- [28] Dautray R., Lions J.-L., 1988. *Analyse mathématique et calcul numérique pour les sciences et les techniques*, vol. 4. Masson, Paris.

- [29] Dautray R., Lions J.-L., 1988. *Analyse mathématique et calcul numérique pour les sciences et les techniques*, vol. 5. Masson, Paris.
- [30] Degla G., 2008. An overview of semi-continuity results on the spectral radius and positivity. *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 338: 101-110.
- [31] Drnovšek R., 2000. Bounds for the spectral radius of positive operators. *Commentationes Mathematicae Universitatis Carolinae* 41: 459-467.
- [32] Duhamel G., Gombert D., Paupy C., Quatresous I., 2006. *Mission d'appui à la lutte contre l'épidémie de chikungunya à la Réunion*. Inspection générale des affaires sociales, Paris.
- [33] Françoise J.-P., 2005. *Oscillations en biologie*. Springer/SMAI, Berlin.
- [34] Gaeta G., 2007. *Modelli Matematici in Biologia*. Springer, Milan.
- [35] Gani J., Badrikian J., 1975. Processus stochastiques de population, in P.L. Hennequin (éd.), *École d'été de probabilités de Saint-Flour IV-1974*. Springer, Berlin: 188-293.
- [36] Groppi M., Della Marca R., 2018. Modelli epidemiologici e vaccinazioni: da Bernoulli a oggi, *Rivista dell'Unione Matematica Italiana* 3, 45-59.
- [37] Gruppo di lavoro EPICO, 2006. *Scenari di diffusione e controllo di una pandemia influenzale in Italia*. Istituto superiore di sanità, Roma.
- [38] Guégan J.-F., Choisy M. (éd.), 2008. *Introduction à l'épidémiologie intégrative des maladies infectieuses et parasitaires*. De Boeck, Bruxelles.
- [39] Guégan J.-F., Morand S., 2009. Épidémiologie et écologie, un mariage de raison(s) pour une histoire d'échelles! in [38, p. 165-205].
- [40] Henry C., 2001. *Biologie des populations animales et végétales*. Dunod, Paris.
- [41] Hillion A., 1986. *Les Théories mathématiques des populations*. Presses Universitaires de France, Paris.
- [42] Institut de veille sanitaire, 2012. Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 16 mars 2012, www.santepubliquefrance.fr.
- [43] Israel G., 1996. *La visione matematica della realtà, Introduzione ai temi e alla storia della modellistica matematica*. Laterza, Roma / Bari.
- [44] Jensen, P., 2018. *Pourquoi la société ne se laisse pas mettre en équations?* Seuil, Paris.
- [45] Kress R., 1999. *Linear Integral Equations*, 2nd ed., Springer, New York.
- [46] Landau L., Lifchitz E., 1994. *Mécanique*. Ellipses, Paris.

- [47] Lepoutre A., Antona D., Fonteneau L., Baudon C., Halftermeyer-Zhou F., Le Strat Y., Lévy-Bruhl D., 2011. Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses 2009-2010, premiers résultats. 12^{es} Journées nationales d'infectiologie, Montpellier, 8-10 juin 2011, www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf.
- [48] Lions P.-L., 2020. *Dans la tête d'un mathématicien*. HumenSciences, Paris.
- [49] Lobry C., 2018. *La Relation ressource-consommateur*. ISTE, Londres.
- [50] Lobry C., 2021. *Qu'est ce que le pic d'une épidémie et comment le contrôler*. Cassini / Spartacus-IDH, Paris.
- [51] Lotka A. J., 1938. Quelques résultats récents de l'analyse démographique, in : *Congrès international de la population – Paris 1937 – I. Théorie générale de la population*. Hermann, Paris: 96-107. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k38656s>
- [52] Lotka A. J., 1939. *Théorie analytique des associations biologiques: analyse démographique avec application particulière à l'espèce humaine*. Hermann, Paris. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k387264>
- [53] Mascia C., Montefusco E., 2014. *Un invito alla biomatematica*. Edizioni La Dotta, Bologna.
- [54] Méléard S., 2016. *Modèles aléatoires en écologie et évolution*. Springer, Berlin.
- [55] Messiah, A., 2003. *Mécanique quantique*, 2^e éd., Dunod, Paris.
- [56] Météo France, Données climatiques de la station de Gillot-aéroport, www.meteofrance.re/climat/reunion/gillot-aeroport/97418110/normales
- [57] Michel P., Mischler S., Perthame B., 2005. General relative entropy inequality: an illustration on growth models. *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées* 84: 1235-1260.
- [58] Ministère de la Santé Publique du Maroc, 2001. *État d'avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires*. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Rabat.
- [59] Monasse D., 2016. *Cours de mathématiques*, 4^e éd., Spartacus-idh, Paris.
- [60] Monin J.-P., Benayoun R., Sert B., 1973. *Initiation aux mathématiques des processus de diffusion, contagion et propagation*. Gauthier-Villars, Paris.
- [61] Olver F. W. J., 1974. *Asymptotics and Special Functions*. Academic Press, New York.
- [62] Ovaert J.-L., Verley J.-L., 1997. Calculs asymptotiques, in *Encyclopédie*

- Universalis (éd.) *Dictionnaire des mathématiques : algèbre, analyse, géométrie*. Albin Michel, Paris: 47-62.
- [63] Picard P., 1965. Sur les modèles stochastiques logistiques en démographie. *Annales de l'I.H.P. Probabilités et statistiques* 2: 151-172.
- [64] Pierre V., Thiria J., Rachou E., Sissoko D., Lassalle C., Renault P., 2005. Épidémie de dengue 1 à La Réunion en 2004. *Journées de veille sanitaire 2005*, Poster n°13.
- [65] Pollitzer R., Girard G., 1954. *La Peste*. Organisation mondiale de la santé, Monographie 22, Genève.
- [66] Pressat R., 1995. *Éléments de démographie mathématique*. AIDELF, Paris.
- [67] Pugliese A., 2020. Cenni su teoria e utilizzo di modelli matematici per le epidemie, *Matematica, Cultura e Società – Rivista dell'Unione Matematica Italiana* 5: 5-15.
- [68] Puma M., 1939. *Elementi per una teoria matematica del contagio*. Editoriale Aeronautica, Roma.
- [69] Quarteroni A., Sacco R., Saleri F., 2005. *Matematica numerica*. Springer, Milano.
- [70] Raoult D., 2016. Les modèles prédictifs sont des prophéties modernes, in D. Raoult, *Arrêtons d'avoir peur*. Michel Lafon, Neuilly-sur-Seine.
- [71] Rax J.-M., 2020. *Mécanique analytique*. Dunod, Malakoff.
- [72] Raymond F., 1832. *Dictionnaire général de la langue française et vocabulaire universel des sciences, des arts et des métiers. Tome second, M-Z*. Aimé André, Crochard et Levraut, Paris. <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9672986f>
- [73] Rombaldi J.-É., 2019. *Analyse matricielle*, 2^e éd., EDP Sciences.
- [74] Roques L., 2013. *Modèles de réaction-diffusion pour l'écologie spatiale*. Quæ, Versailles.
- [75] Rouche N., Mawhin J., 1973. *Équations différentielles ordinaires, tome I^{er}*. Masson, Paris.
- [76] Rouchier J., Barbet V., 2020. *La Diffusion de la Covid-19 – Que peuvent les modèles?* Éditions Matériologiques, Paris.
- [77] Sansonetti P., 2020. Covid-19 ou la chronique d'une émergence annoncée. Collège de France, www.college-de-france.fr/site/actualites/Covid-19ChroniqueEmergenceAnnoncee.htm.
- [78] Santé publique France, 2018. Épidémie de dengue à La Réunion – Point épidémiologique au 19 juin 2018, www.santepubliquefrance.fr.
- [79] Santé publique France, 2020. Covid-19, point épidémiologique

hebdomadaire du 9 avril 2020, www.santepubliquefrance.fr.

- [80] Sericola B., 2013. *Chaînes de Markov*. Lavoisier, Paris.
- [81] Serre D., 2001. *Les Matrices*. Dunod, Paris.
- [82] Syga S., Wolf-Gladrow D., Deutsch A., 2022. *Mathematik der Pandemie*. Springer, Berlin.
- [83] Tanner A., 2014. *Von Molekülen, Parasiten und Menschen – Alfred James Lotka und die Mathematisierung des Lebens*. Politecnico federale di Zurigo. <https://doi.org/10.3929/ethz-a-010209129>
- [84] Targhetta M.L., 1966. Il numero dei sani in un'epidemia di Kendall, *Rend. Sem. Fac. Sci. Univ. Cagliari* 36: 72-81.
- [85] Thomas F., Lefèvre T., Raymond M., 2016. *Biologie évolutive*, 2^e éd., De Boeck, Louvain-la-Neuve.
- [86] Valleron A.-J. (éd.), 2006. *L'Épidémiologie humaine, conditions de son développement en France et rôle des mathématiques*. Académie des sciences / EDP Sciences.
- [87] Verley J.-L., 1997. Exponentielle & logarithme, in Encyclopédie Universalis (éd.) *Dictionnaire des mathématiques: algèbre, analyse, géométrie*. Albin Michel, Paris: 337-354.
- [88] Véron J., 2009. Réception de l'œuvre démographique de Lotka en France. *Population* 64: 355-376.
- [89] Vincent P., 1950. Alfred J. Lotka (1880-1949). *Population* 5: 13-14.
- [90] Zerner M., 1987. Quelques propriétés spectrales des opérateurs positifs. *Journal of Functional Analysis* 72: 381-417.
- [91] Zhao X. Q., 2003. *Dynamical Systems in Population Biology*. Springer.
- [92] www.chikungunya.net/faq/faq.htm

Questo libro fornisce un'introduzione alla modellazione matematica delle epidemie. Le origini di questa disciplina scientifica risalgono al XVIII secolo, ma è stata la pandemia da coronavirus a riportarlo in primo piano.

La prima parte si occupa dei modelli classici S-I-R e S-E-I-R e, in particolare, della determinazione della dimensione finale e del picco dell'epidemia. La riproduttività \mathcal{R}_0 gioca il ruolo di un parametro critico. L'epidemia si verifica solo quando questo parametro è maggiore di 1. L'epidemia scompare quando la proporzione della popolazione vaccinata supera un valore di soglia che può essere facilmente calcolato con questo parametro. Le altre due parti del libro trattano l'influenza delle stagioni sulla diffusione delle epidemie e la persistenza delle malattie endemiche, sia da un punto di vista deterministico che stocastico.

Questo libro è uno dei pochi in italiano che presenta in dettaglio la modellazione matematica delle epidemie. Si rivolge agli studenti e a tutti coloro per i quali la pandemia da coronavirus ha suscitato interesse nella modellazione epidemica.

ISBN: 979-10-343-9842-3



9 791034 398423

20€