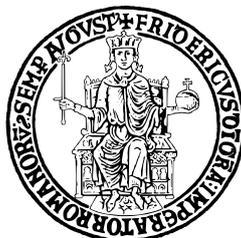


**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI**  
**“FEDERICO II”**



**Scuola Politecnica e delle Scienze di Base**  
**Area Didattica di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali**

**Dipartimento di Fisica “Ettore Pancini”**

*Laurea Triennale in Fisica*

**Modelli epidemici per la trasmissione  
di SARS-CoV e SARS-CoV2**

**Relatore:**  
Ch.mo Prof. Bruno Buonomo

**Candidato:**  
Francesco Manna  
Matr. N°850001161

**Anno Accademico 2019/2020**

*A mio padre,  
che sarebbe fiero di me*

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Il modello SIR</b>	<b>2</b>
1.1 Derivazione del modello . . . . .	2
1.2 Modello SIR con demografia . . . . .	4
1.3 Modello SIR adimensionale . . . . .	5
1.4 Il numero riproduttivo di base . . . . .	6
<b>2 Il modello SEIR</b>	<b>10</b>
2.1 Il periodo latente . . . . .	10
2.2 Analisi locale . . . . .	11
2.3 Analisi globale . . . . .	14
<b>3 Un modello per il controllo della SARS</b>	<b>18</b>
3.1 Cenni storici . . . . .	18
3.2 Formulazione del modello . . . . .	19
3.3 Stima dei parametri . . . . .	22
3.4 Risultati . . . . .	25
<b>4 Un modello qualitativo per il SARS-CoV2</b>	<b>29</b>
4.1 Generalità sul nuovo coronavirus . . . . .	29
4.2 Analisi di un modello per il caso italiano . . . . .	30
4.3 Analogie e differenze con il SARS-COV . . . . .	36
<b>A Criteri per la stabilità locale</b>	<b>38</b>
<b>B Criteri per la stabilità globale</b>	<b>40</b>

# Introduzione

Il presente lavoro di tesi si colloca nell'ambito dei metodi e modelli in Epidemiologia Matematica. Il focus della tesi è la trattazione di modelli matematici per la trasmissione del virus SARS-CoV (con riferimento all'epidemia del 2003) e del recente virus SARS-CoV-2 (con riferimento all'epidemia in Italia del 2020).

L'approccio matematico si basa su modelli retti da sistemi di equazioni differenziali ordinarie non lineari detti "compartimentali". La popolazione viene infatti pensata come suddivisa in gruppi mutuamente esclusivi (i "compartimenti") a seconda del proprio status rispetto all'epidemia in corso.

La tesi è organizzata in 4 capitoli:

- Nel primo capitolo viene introdotto il modello di base proposto nel 1927 da Kermack e McKendrick: il modello SIR. Viene poi proposta un'analisi qualitativa del modello e discussi alcuni concetti rilevanti in ambito epidemiologico come il numero riproduttivo di base e gli stati stazionari disease-free e di endemicità.
- Il secondo capitolo è dedicato al modello SEIR, nel quale viene considerata esplicitamente il compartimento dei latenti, cioè degli individui infetti ma ancora non in grado di trasmettere la malattia. Il modello SEIR viene studiato qualitativamente e la stabilità degli stati stazionari è ottenuta attraverso il metodo di linearizzazione ed il metodo diretto di Lyapunov.
- Nel terzo capitolo è trattato il caso della epidemia di SARS-CoV nel 2003. La discussione è incentrata nel modello "post-epidemia" pubblicato nel 2004 da A. B. Gumel e coautori.
- Il quarto ed ultimo capitolo è focalizzato sulla recente epidemia di SARS-CoV-2. Viene innanzitutto concentrata l'attenzione sul caso dell'epidemia in Italia, attraverso il modello proposto da G. Giordano e coautori e pubblicato su Nature Medicine. Si discutono poi le principali differenze tra i due tipi di SARS, sia dal punto di vista epidemiologico che da quello della modellizzazione matematica.

# Capitolo 1

## Il modello SIR

In questo capitolo introduciamo il modello SIR. Introdotto da W. O. Kermack and A. G. McKendrick nel 1927, questo modello fornisce la più semplice rappresentazione della diffusione di una malattia infettiva che si trasmette mediante contatto. Il termine SIR è un acronimo, dove  $S$  sta per "Susceptible", o "Suscettibili", ovvero gli individui sani che possono contrarre la malattia;  $I$  sta per "Infectious", o "Infettivi", e sono gli individui che hanno contratto la malattia e sono in grado di trasmetterla. Si noti che nel modello SIR si assume che gli individui infetti diventano anche, istantaneamente, infettivi;<sup>1</sup> infine  $R$  sta per "Recovered", o "Rimossi", ovvero gli individui che sono guariti (e che, nel caso del modello SIR, non possono rientrare nel processo di trasmissione, cioè la malattia determina una immunità permanente).

### 1.1 Derivazione del modello

Il numero di individui in ognuna delle tre classi in cui è divisa la popolazione può cambiare nel tempo ed è dunque rappresentato da tre funzioni del tempo

$$S(t), \quad I(t), \quad R(t).$$

La popolazione totale  $N$  è data dalla somma degli individui appartenenti alle tre classi.

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

Quando un individuo suscettibile entra in contatto con un individuo infettivo, vi sarà un'infezione con una certa probabilità: la popolazione dei suscettibili diminuisce di una quantità pari al numero di individui che sono stati infettati in un certo intervallo di tempo e la popolazione degli infetti aumenta dello stesso numero. Si chiama *incidenza* il numero di individui che vengono infettati nell'unità di tempo.

---

<sup>1</sup>Quando un patogeno si stabilisce in un individuo esposto, esso diventa infetto. Individui infetti che possono trasmettere la malattia sono detti infettivi. In generale individui infetti possono non essere infettivi per un periodo detto *di latenza*.

L'incidenza permette di caratterizzare la dinamica dei suscettibili nella seguente maniera:

$$\frac{dS}{dt}(t) = S'(t) = -\text{incidenza}$$

Per rappresentare l'incidenza si considera un individuo infettivo.

- $cN$  è il numero di contatti che ha. Si sta supponendo che esso dipenda in maniera proporzionale dalla popolazione totale  $N$  per mezzo di un tasso di contatto pro capite  $c$ .
- $\frac{S}{N}$  è la probabilità che vi sia un contatto con un suscettibile, quindi  $cN\frac{S}{N}$  è il numero di contatti di un infettivo con un suscettibile nell'unità di tempo. Però non ogni contatto porta ad un'infezione.
- Se  $p$  è la probabilità con cui un contatto porta alla trasmissione della malattia allora  $pcN\frac{S}{N} = pcS$  è il numero di suscettibili che contraggono la malattia nell'unità di tempo per ogni individuo infettivo.
- Quindi il numero di suscettibili che vengono infettati per unità di tempo (incidenza) è

$$\beta SI \quad \text{dove} \quad \beta = pc.$$

$\beta$  è detto *tasso di trasmissione costante* mentre il prodotto  $\beta I$ , funzione del tempo, è detto *forza di infezione*

In generale, quindi, per la dinamica dei suscettibili si ottiene la seguente equazione differenziale

$$S'(t) = -\beta IS$$

Gli individui così infetti si muovono nella classe  $I$ . Se  $\alpha$  è la probabilità che un singolo individuo infetto guarisca nell'unità di tempo allora otteniamo l'equazione differenziale per la classe degli infetti

$$I'(t) = \beta IS - \alpha I$$

Infine coloro che guariscono entrano definitivamente nella classe dei rimossi, per cui si ha

$$R'(t) = \alpha I$$

Il modello è riassunto dal sistema di equazioni differenziali ordinarie

$$\begin{cases} S'(t) = -\beta IS \\ I'(t) = \beta IS - \alpha I \\ R'(t) = \alpha I \end{cases} \quad (1.1)$$

Si definisce poi un problema di Cauchy una volta assegnate le condizioni iniziali

$$S(0), \quad I(0), \quad R(0).$$



Figura 1.1: Diagramma di flusso del modello SIR senza demografia

Dal momento che il secondo membro del sistema (1.1) garantisce la sufficiente regolarità, il Teorema di esistenza e unicità di Cauchy garantisce che la sua soluzione esiste ed è unica per ogni dato set di condizioni iniziali. La popolazione totale ha come condizione iniziale  $N(0) = S(0) + I(0) + R(0)$  e sommando tra loro le equazioni del sistema (1.1) si ottiene

$$N'(t) = S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$$

ovvero la popolazione totale è costante ed è uguale al valore iniziale  $N = N(0)$ . Modelli che non includono esplicitamente nascite e morti sono detti *senza demografia*. Questi modelli sono validi per malattie che si sviluppano su intervalli temporali molto più piccoli del periodo in cui si ha un significativo cambiamento nella popolazione. Il modello SIR che è stato ottenuto è di questo tipo.

I modelli compartimentali sono schematicamente descritti da un diagramma di flusso. Nel caso del modello SIR il diagramma di flusso è quello di Figura 1.1.

## 1.2 Modello SIR con demografia

Si vuole ora ricavare un modello SIR con demografia. Si introducono dunque il tasso di nascita totale  $\Lambda$  e il tasso di morte totale a persona  $\mu$ , entrambi assunti costanti. Si suppone che ogni individuo che nasce sia suscettibile, mentre  $\mu S$ ,  $\mu I$  e  $\mu R$  rappresentano il tasso di morte totale rispettivamente nella classe dei suscettibili, degli infetti e dei rimossi. Così si può scrivere il modello SIR con demografia:

$$\begin{cases} S'(t) = \Lambda - \beta IS - \mu S \\ I'(t) = \beta IS - \alpha I - \mu I \\ R'(t) = \alpha I - \mu R \end{cases} \quad (1.2)$$

Si vede subito che  $N'(t) = \Lambda - \mu N$ , con  $N = S + I + R$ . Ovvero la popolazione totale non è costante ma tende asintoticamente ad un valore massimo, la *capacità portante*

$$N(t) \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu} \quad \text{quando } t \rightarrow \infty$$

L'incidenza è data, come nel caso senza demografia, da

$$\text{incidenza} = \beta SI$$

Un altro tipo di incidenza molto usata nei modelli epidemici è l'*incidenza standard* che è simile all'incidenza di azione di massa ma normalizzata con la popolazione totale:

$$\text{incidenza standard} = \frac{\beta SI}{N}$$

Le due incidenze sono equivalenti quando la popolazione totale è costante.

Si può osservare che nel sistema (1.2) le equazioni per  $S$  e per  $I$  sono accoppiate, mentre sono indipendenti dalla variabile  $R$ . Dunque si può considerare il seguente sistema bidimensionale

$$\begin{cases} S'(t) = \Lambda - \beta IS - \mu S \\ I'(t) = \beta IS - \alpha I - \mu I \end{cases} \quad (1.3)$$

e si ha  $R = N - S - I$ .

Matematicamente, il sistema ottenuto si può riscrivere nella seguente forma:

$$\begin{cases} S'(t) = f(S, I) \\ I'(t) = g(S, I) \end{cases} \quad (1.4)$$

cioè un sistema di due equazioni differenziali accoppiate nelle incognite  $S, I$ .

Il sistema (1.4) è non lineare a causa dell'incidenza di azione di massa che porta una dipendenza da  $SI$  in entrambe  $f$  e  $g$ . Inoltre esso è **autonomo** poiché  $f$  e  $g$  non dipendono esplicitamente dal tempo siccome i coefficienti del sistema (1.3) sono costanti e non funzioni del tempo.

Da ora in poi si farà riferimento al modello SIR con demografia semplicemente come *modello SIR*.

### 1.3 Modello SIR adimensionale

Le quantità in gioco nel sistema 1.3 hanno delle dimensioni. In particolare entrambi i membri delle equazioni devono essere dimensionalmente

$$\left[ \frac{\text{numero di individui}}{\text{tempo}} \right]$$

- $S$  e  $I$  sono misurati in numero di persone;
- $\Lambda$  è misurato in numero di persone per unità di tempo;
- $\mu$  e  $\alpha$  hanno le dimensioni di  $[t]^{-1}$ ;
- $\beta$  ha le dimensioni di  $[\text{numero di persone}]^{-1}[t]^{-1}$ .

Fatto ciò, è possibile adimensionalizzare il sistema. Per fare questo si definisce la variabile adimensionale

$$\tau = (\alpha + \mu)t \implies t = \frac{\tau}{\alpha + \mu}$$

Così si ha

$$\begin{aligned} S(t) &= S\left(\frac{\tau}{\alpha + \mu}\right) = \hat{S}(\tau) \\ I(t) &= I\left(\frac{\tau}{\alpha + \mu}\right) = \hat{I}(\tau) \end{aligned}$$

Dunque si può scrivere

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \frac{d\hat{S}(\tau)}{dt} = \frac{d\hat{S}(\tau)}{d\left(\frac{\tau}{\alpha + \mu}\right)} \implies \\ \frac{d\hat{S}(\tau)}{d\tau} &= \frac{1}{\alpha + \mu} \frac{dS(t)}{dt} \end{aligned}$$

E, analogamente

$$\frac{d\hat{I}(\tau)}{d\tau} = \frac{1}{\alpha + \mu} \frac{dI(t)}{dt}$$

Le dimensioni di  $\hat{S}$  e  $\hat{I}$  sono ancora [numero di persone]. Per adimensionalizzarle si usa il limite asintotico della popolazione  $\frac{\Lambda}{\mu}$  definendo

$$\begin{aligned} x(t) &= \frac{\mu}{\Lambda} \hat{S} \\ y(t) &= \frac{\mu}{\Lambda} \hat{I} \end{aligned}$$

Infine, si ottiene il sistema adimensionalizzato nella seguente forma:

$$\begin{cases} x' = \rho(1 - x) - \mathcal{R}_0 xy \\ y' = (\mathcal{R}_0 x - 1)y \end{cases} \quad (1.5)$$

dove

$$\rho = \frac{\mu}{\alpha + \mu} \quad \mathcal{R}_0 = \frac{\beta\Lambda}{\mu(\alpha + \mu)}$$

sono entrambi parametri adimensionali.

È importante osservare che il numero dei parametri è stato ridotto da quattro a due, pertanto il sistema adimensionale è in qualche modo semplificato rispetto al sistema (1.3). Nonostante ciò, i due sono tra loro equivalenti poiché le loro soluzioni hanno lo stesso comportamento per  $t \rightarrow \infty$ .

## 1.4 Il numero riproduttivo di base

Il parametro adimensionale  $\mathcal{R}_0$  è detto *numero riproduttivo di base* della malattia

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\Lambda}{\mu(\alpha + \mu)} \quad (1.6)$$

Epidemiologicamente, il numero riproduttivo di base fornisce il numero di casi secondari che un singolo individuo infettivo produce in una popolazione di individui tutti suscettibili.

Questo lo si vede dalla (1.6):

1. Se tutta la popolazione è suscettibile al momento dell'arrivo del "caso indice" vuol dire che esso troverà un numero di suscettibili pari alla capacità portante che, come visto, è  $\frac{\Lambda}{\mu}$ .
2.  $\alpha + \mu$  è il tasso con cui un individuo lascia la popolazione degli infetti e dunque il tempo medio che ogni individuo trascorre da infettivo è  $\frac{1}{\alpha + \mu}$  unità di tempo.
3. Il numero di trasmissioni per unità di tempo è dato dall'incidenza  $\beta SI$ . Se si suppone che ci sia un solo individuo infettivo,  $I = 1$ , mentre il resto della popolazione è suscettibile,  $S = \frac{\Lambda}{\mu}$ , allora il numero di trasmissioni per unità di tempo fatto da quel singolo individuo è  $\frac{\beta\Lambda}{\mu}$ .
4. Infine, il numero di trasmissioni che un singolo individuo può fare durante tutto il tempo in cui è infettivo sarà  $\frac{\beta\Lambda}{\mu(\alpha + \mu)}$ , che è proprio l'espressione di  $\mathcal{R}_0$ .

Il numero riproduttivo di base è importantissimo perché rappresenta un valore di soglia per la dinamica del sistema e dunque fornisce informazioni importanti sulla diffusione della malattia.

- Se  $\mathcal{R}_0 > 1$  si dice che la malattia è diventata endemica: essa rimane indefinitamente nella popolazione.
- Se  $\mathcal{R}_0 < 1$  il numero di infetti diminuisce gradualmente fino a zero e la malattia smette di diffondersi.

Per capire matematicamente il significato del numero riproduttivo di base, è necessario ottenere le soluzioni del sistema (1.5). In realtà il modello SIR con demografia non si può risolvere analiticamente ma è possibile ottenere informazioni sul comportamento asintotico delle soluzioni mediante un'analisi qualitativa. Questo permette, da un punto di vista epidemiologico, di capire se una malattia tende a scomparire dalla popolazione o a diventare endemica e quindi di interpretare  $\mathcal{R}_0$ .

Il sistema (1.5) può essere riscritto nella forma più generale, con soluzioni positive

$$\begin{cases} x' = f(x, y) \\ y' = g(x, y) \end{cases} \quad (1.7)$$

dove ovviamente  $f(x, y) = \rho(1 - x) - \mathcal{R}_0xy$  e  $g(x, y) = (\mathcal{R}_0x - 1)y$ .

Il comportamento asintotico delle soluzioni dipende ampiamente dai cosiddetti **punti di equilibrio**.

**Definizione.** Tutti i punti  $(x^*, y^*)$  che soddisfano il sistema

$$\begin{cases} f(x^*, y^*) = 0 \\ g(x^*, y^*) = 0 \end{cases}$$

sono detti *punti di equilibrio* o *singolari*.

Ovvero per calcolare i punti di equilibrio è sufficiente porre  $x' = 0$  e  $y' = 0$ . Nel caso del SIR adimensionale questo porta a

$$\begin{cases} \rho(1-x) - \mathcal{R}_0 xy = 0 \\ (\mathcal{R}_0 x - 1)y = 0 \end{cases}$$

Se  $y = 0$ , ovvero non ci sono infetti, dalla prima equazione si ricava  $x = 1$ , ovvero tutta la popolazione è suscettibile. Il primo punto di equilibrio è  $(1, 0)$ . Esso corrisponde all'*equilibrio senza malattia (disease-free)*.

Se  $y \neq 0$  allora dalla seconda equazione si ha  $x = 1/\mathcal{R}_0$  e dunque, dalla prima,  $y = \rho(1 - 1/\mathcal{R}_0)$ . Quindi il secondo punto di equilibrio è

$$\mathcal{E} = \left( \frac{1}{\mathcal{R}_0}, \rho \left( 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0} \right) \right)$$

Questo è detto *equilibrio endemico*.

È importante notare che l'equilibrio endemico esiste solo per valori di  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

I punti di equilibrio possono essere classificati in base alla stabilità [2].

**Definizione.** Il punto di equilibrio  $(x^*, y^*) = \bar{x}$  si dice *localmente stabile* per (1.7) se, preso un dato iniziale  $(x(t_0), y(t_0)) = \bar{x}_0$  sufficientemente vicino a  $\bar{x}$ , le soluzioni  $(x(t), y(t)) = \bar{x}(t)$  del sistema restano vicine a  $\bar{x}$ . Ovvero se

$$\begin{aligned} \forall \varepsilon > 0, \exists \delta(\varepsilon) > 0 : \\ \|\bar{x}^* - \bar{x}_0\| < \delta(\varepsilon) \implies \|\bar{x}(t) - \bar{x}^*\| < \varepsilon \quad \forall t > t_0. \end{aligned}$$

**Definizione.** Il punto di equilibrio  $(x^*, y^*) = \bar{x}$  si dice *instabile* per (1.7) se non è stabile.

**Definizione.** Il punto di equilibrio  $(x^*, y^*) = \bar{x}$  si dice *localmente asintoticamente stabile* per (1.7) se è stabile e se, presa una soluzione del sistema  $\bar{x}(t)$ ,

$$\begin{aligned} \exists b > 0, \text{ con } b \text{ costante} : \\ \|\bar{x}^* - \bar{x}_0\| < b \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \|\bar{x}^* - \bar{x}(t)\| = 0. \end{aligned}$$

Per il modello SIR valgono i seguenti risultati che verranno unicamente enunciati. Le dimostrazioni sono presenti al terzo capitolo di [1].

**Teorema** (di locale stabilità). *Se  $\mathcal{R}_0 < 1$  allora esiste un unico punto di equilibrio, cioè quello senza malattia  $(1, 0)$ : esso è localmente asintoticamente stabile. Se  $\mathcal{R}_0 > 1$ , ci sono due punti di equilibrio: quello senza malattia  $(1, 0)$ , che è instabile, e quello endemico  $\mathcal{E}$ , che è localmente asintoticamente stabile.*

Le definizioni di stabilità sono locali proprio perché valgono per dati iniziali presi vicino al punto di equilibrio. Vi è una condizione più forte che è quella di globale stabilità:

**Definizione.** Il punto di equilibrio  $(x^*, y^*) = \bar{x}^*$  si dice *globalmente stabile* o *globalmente asintoticamente stabile* per (1.7) se è stabile o asintoticamente stabile per "quasi tutte" le condizioni iniziali, non solo per quelle vicine al punto di equilibrio.

In generale è difficile dimostrare la stabilità globale di un equilibrio. Però un equilibrio che è localmente stabile può esserlo globalmente se non ci sono altri equilibri stabili coesistenti. Nel caso del modello SIR, per  $\mathcal{R}_0 < 1$  c'è il solo equilibrio senza malattia che è localmente asintoticamente stabile e quindi è lecito aspettarsi che lo sia globalmente. Anche per  $\mathcal{R}_0 > 1$  c'è un solo equilibrio localmente asintoticamente stabile che è quello endemico, ed anche in questo caso ci si aspetta lo sia globalmente. In effetti si ha:

**Teorema** (di globale stabilità). *Se  $\mathcal{R}_0 < 1$  allora l'equilibrio senza malattia è globalmente asintoticamente stabile.*

*Se  $\mathcal{R}_0 > 1$  allora l'equilibrio endemico è globalmente asintoticamente stabile.*<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup>La stabilità globale vale per dati iniziali  $I(0) > 0$ , ovvero all'istante iniziale deve esserci almeno un individuo infetto.

## Capitolo 2

# Il modello SEIR

Il modello SIR con demografia è un modello elementare che non è applicabile per studiare la diffusione di diverse malattie infettive a causa della loro complessità. Si vuole dunque in questo capitolo studiare un modello che sia più realistico del modello SIR, ovvero il modello SEIR.

### 2.1 Il periodo latente

Molte malattie sono caratterizzate dal fatto che un individuo infetto non diventa subito infettivo: il patogeno ha bisogno di un certo tempo per replicarsi e stabilirsi nel nuovo ospite. Questo tempo, che corrisponde a quello durante il quale un individuo è infetto ma non infettivo, si chiama **periodo latente**.

Un altro concetto epidemiologico fondamentale è il *periodo di incubazione* che corrisponde all'intervallo di tempo tra l'infezione e il manifestarsi dei sintomi. È importante notare che i due periodi, quello di latenza e quello di incubazione, non è detto che coincidano.

Per introdurre il periodo latente nel modello SIR, si considera una nuova classe, quella degli "Exposed", o "Esposti", indicata dalla lettera  $E$ . Questa classe segue, generalmente, quella dei suscettibili. Il modello SEIR è descritto dal seguente sistema:

$$\begin{cases} S'(t) = \Lambda - \beta SI - \mu S \\ E'(t) = \beta SI - (\eta + \mu)E \\ I'(t) = \eta E - (\alpha + \mu)I \\ R'(t) = \alpha I - \mu R \end{cases} \quad (2.1)$$

dove è stato indicato con  $\eta$  il tasso per persona con cui si diventa infettivi. Notare che  $\frac{1}{\eta}$  rappresenta approssimativamente la durata del periodo latente. Inoltre, in questo modello, la variabile  $I(t)$  rappresenta gli individui che sono strettamente infettivi. Le restanti quantità hanno lo stesso significato che nel modello SIR.

Date le condizioni iniziali non negative  $S(0)$ ,  $E(0)$ ,  $I(0)$  e  $R(0)$  per il sistema (2.1)

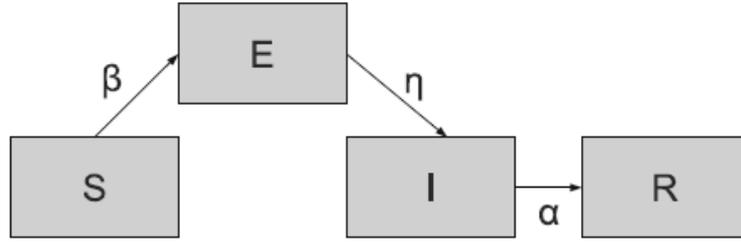


Figura 2.1: Diagramma di flusso del modello SEIR.  
I rates demografici non sono inclusi

si ha un problema di Cauchy.

Il diagramma di flusso del modello SEIR è rappresentato in Figura 2.1.

## 2.2 Analisi locale

È possibile studiare i punti di equilibrio del sistema (2.1) ponendo le derivate uguali a 0:

$$\begin{cases} 0 = \Lambda - \beta SI - \mu S \\ 0 = \beta SI - (\eta + \mu)E \\ 0 = \eta E - (\alpha + \mu)I \\ 0 = \alpha I - \mu R \end{cases} \quad (2.2)$$

Se  $I = 0$  si ottiene l'equilibrio senza malattia  $\mathcal{E}_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$ .

Per ottenere l'equilibrio endemico si ricava  $E$  dalla terza equazione del sistema,

$$E = \frac{\alpha + \mu}{\eta} I$$

e sostituendo nella seconda equazione si ha

$$\beta S = \frac{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)}{\eta} \implies S = \frac{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)}{\beta \eta}.$$

Infine, si può ricavare  $I$  dalla prima equazione e sostituire l'espressione di  $S$ :

$$I = \frac{\Lambda}{\beta S} - \frac{\mu}{\beta} = \frac{\Lambda \eta}{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)} - \frac{\mu}{\beta} = \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1)$$

dove è stato definito come *numero riproduttivo di base*

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda \eta \beta}{(\alpha + \mu)(\eta + \mu) \mu} \quad (2.3)$$

Esso ha lo stesso significato epidemiologico del caso del modello SIR e rappresenta pertanto il numero di casi secondari dovuti ad un singolo individuo infettivo in una

popolazione in cui sono tutti suscettibili.

Dunque si può dire che: il sistema (2.1) ha un unico equilibrio senza malattia  $\mathcal{E}_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$ . Se  $\mathcal{R}_0 > 1$ , il sistema ha anche un unico equilibrio endemico  $\mathcal{E}^* = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ , dove

$$S^* = \frac{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)}{\beta\eta}, E^* = \frac{\alpha + \mu}{\eta} \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1), I^* = \frac{\mu}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1), R^* = \frac{\alpha}{\beta} (\mathcal{R}_0 - 1).$$

Per studiare la stabilità locale bisogna far vedere che tutti gli autovalori della matrice Jacobiana abbiano parti reali negative (vedere Appendice A).

La matrice Jacobiana è

$$J = \begin{pmatrix} -\beta I - \mu & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta I & -(\eta + \mu) & \beta S & 0 \\ 0 & \eta & -(\alpha + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -\mu \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

Per determinare la stabilità locale dell'equilibrio senza malattia si valuta la matrice Jacobiana in  $\mathcal{E}_0$ :

$$J(\mathcal{E}_0) = \begin{pmatrix} -\mu & 0 & -\beta \frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & -(\eta + \mu) & \beta \frac{\Lambda}{\mu} & 0 \\ 0 & \eta & -(\alpha + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -\mu \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

L'equazione caratteristica  $|J(\mathcal{E}_0) - \lambda I|$  ha due radici uguali a  $-\mu$ , le altre due radici sono soluzione della seguente equazione:

$$\begin{vmatrix} -(\eta + \mu + \lambda) & \beta \frac{\Lambda}{\mu} \\ \eta & -(\alpha + \mu + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (2.6)$$

che corrisponde all'equazione di secondo grado

$$(\eta + \mu + \lambda)(\alpha + \mu + \lambda) - \beta\eta \frac{\Lambda}{\mu} = 0.$$

Essa ha una radice reale positiva se  $\mathcal{R}_0 > 1$  e due radici reali negative o complesse coniugate con parti reali negative se  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

Cioè  $\mathcal{E}_0$  è instabile se  $\mathcal{R}_0 > 1$  mentre è localmente asintoticamente stabile se  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

Si fa la stessa cosa per l'equilibrio endemico: valutando la matrice Jacobiana in  $\mathcal{E}^*$  e calcolando  $|J(\mathcal{E}^*) - \lambda I|$  si ha

$$\begin{vmatrix} -\beta I^* - \mu - \lambda & 0 & -\beta S^* & 0 \\ \beta I^* & -(\eta + \mu + \lambda) & \beta S^* & 0 \\ 0 & \eta & -(\alpha + \eta + \lambda) & 0 \\ 0 & 0 & \alpha & -(\mu + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (2.7)$$

Espandendo il determinante lungo l'ultima colonna si ha una radice uguale a  $-\mu$ , mentre le restanti radici sono soluzione di

$$\begin{vmatrix} -\beta I^* - \mu - \lambda & 0 & -\beta S^* \\ \beta I^* & -(\eta + \mu + \lambda) & \beta S^* \\ 0 & \eta & -(\alpha + \mu + \lambda) \end{vmatrix} = 0 \quad (2.8)$$

Svolgendo il determinante e facendo qualche semplificazione si ottiene

$$(\beta I^* + \mu + \lambda)(\eta + \mu + \lambda)(\alpha + \mu + \lambda) = \beta S^* \eta (\mu + \lambda) \quad (2.9)$$

Ci sono diverse maniere per mostrare che le soluzioni di quest'equazione hanno parte reale negativa. Un possibile approccio consiste nel supporre che esista una soluzione con parte reale non negativa, ovvero  $\exists \lambda : \Re \lambda \geq 0$ . Dividendo la (2.9) per  $\mu + \lambda$  e prendendo il valore assoluto si ottiene

$$\frac{|\beta I^* \mu + \lambda| |\eta + \mu + \lambda| |\alpha + \mu + \lambda|}{|\mu + \lambda|} = \beta S^* \eta \quad (2.10)$$

Ricordando l'espressione analitica di  $S^*$  ovvero

$$S^* = \frac{(\alpha + \mu)(\eta + \mu)}{\beta \eta} \implies \beta S^* \eta = (\alpha + \mu)(\eta + \mu)$$

Sostituendo nella (2.10) e ricordando che  $\Re \lambda \geq 0$  si può scrivere

$$\frac{|\beta I^* + \mu + \lambda|}{|\mu + \lambda|} > 1$$

Utilizzando questa relazione e scrivendo  $\lambda$  come un generico numero complesso,  $\lambda = x + iy$  si arriva alla seguente catena di disuguaglianze:

$$\begin{aligned} \frac{|\beta I^* \mu + \lambda| |\eta + \mu + \lambda| |\alpha + \mu + \lambda|}{|\mu + \lambda|} &> |\eta + \mu + \lambda| |\alpha + \mu + \lambda| \geq \\ &\geq |\eta + \mu + x| |\alpha + \mu + x| \geq (\eta + \mu)(\alpha + \mu) = \beta \eta S^* \end{aligned}$$

Questo significa che se  $\Re \lambda \geq 0$  allora il membro a sinistra della (2.10) è sempre maggiore di quello a destra e dunque l'equazione (2.9) non ha soluzioni: le radici devono tutte avere parte reale negativa, pertanto  $\mathcal{E}^*$  è localmente asintoticamente stabile. Con questo si conclude la dimostrazione del seguente

**Teorema** (di locale stabilità). *Se  $\mathcal{R}_0 < 1$ , l'equilibrio senza malattia  $\mathcal{E}_0$  è localmente asintoticamente stabile. Se  $\mathcal{R}_0 > 1$ ,  $\mathcal{E}_0$  è instabile mentre l'equilibrio endemico  $\mathcal{E}^*$  è localmente asintoticamente stabile.*

### 2.3 Analisi globale

Per mostrare la stabilità globale degli equilibri, una maniera è quella di costruire una funzione di Lyapunov (Appendice B).

Si studia dapprima l'equilibrio senza malattia nel caso di  $\mathcal{R}_0 < 1$ . È sufficiente considerare lo spazio costituito dalle sole tre variabili  $(S, E, I)$  di tutto il modello: è chiaro che se l'equilibrio senza malattia è globalmente stabile per le prime tre equazioni, allora si ha  $R(t) \rightarrow 0$  e dunque l'equilibrio sarà globalmente stabile per l'intero modello SEIR. Inoltre si lavora nello spazio  $\mathbb{R}_+^3$  perché le funzioni del modello sono definite non negative. Una possibile candidata ad essere una funzione di Lyapunov su  $\mathbb{R}_+^3$  è

$$V = \kappa \left( S - S^* - S^* \ln \frac{S}{S^*} \right) + \frac{1}{\eta + \mu} E + \frac{1}{\eta} I \quad (2.11)$$

dove  $\kappa > 0$  va determinata e  $S^* = \frac{\Lambda}{\mu}$ .  $V = 0$  se valutata all'equilibrio senza malattia  $\mathcal{E}_0$ . Per stabilire che  $V > 0 \forall (S, E, I) \neq (\Lambda/\mu, 0, 0)$  basta osservare che

$$\kappa S^* \left( \frac{S}{S^*} - 1 - \ln \frac{S}{S^*} \right) > 0 \quad \forall S \neq \frac{\Lambda}{\mu}$$

in quanto la funzione  $g(x) = x - 1 - \ln x$  ha un minimo globale per  $x = 1$  tale che  $g(1) = 0$ , dunque  $g(x) > 0 \forall x \neq 1$ . I restanti due termini in (2.11) sono positivi. Si vede inoltre che  $V$  è radialmente non limitata.

Bisogna ora studiare la derivata di  $V$  rispetto a  $t$ :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V &= \kappa \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) S' + \frac{1}{\eta + \mu} E' + \frac{1}{\eta} I' = \\ &= \kappa \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) [\Lambda - \beta SI - \mu S] + \frac{\beta SI - (\eta + \mu) E}{\eta + \mu} + \frac{\eta E - (\alpha + \mu) I}{\eta} = \\ &= 2\kappa\Lambda - \beta\kappa SI - \kappa\mu S - \frac{\Lambda^2\kappa}{\mu S} + \frac{\Lambda\beta\kappa}{\mu} I + \frac{\beta}{\eta + \mu} SI - \frac{\alpha + \mu}{\eta} I \end{aligned}$$

avendo sostituito alle derivate le equazioni del (2.1). Se si sceglie  $\kappa = \frac{1}{\eta + \mu}$  l'espressione si riscrive

$$\frac{d}{dt} V = -\kappa\Lambda \left( \frac{\Lambda}{\mu S} + \frac{\mu S}{\Lambda} - 2 \right) + \frac{\alpha + \mu}{\eta} (\mathcal{R}_0 - 1) I \quad (2.12)$$

Siccome  $\mathcal{R}_0 < 1$  il secondo termine è non positivo. Il primo termine, invece, è nella forma  $a + \frac{1}{a} - 2$  con  $a = \frac{\Lambda}{\mu S}$  ed è positivo perché

$$a + \frac{1}{a} - 2 = \frac{a^2 - 2a + 1}{a} = \frac{(a - 1)^2}{a} > 0$$

Dunque si ottiene che  $V' < 0 \forall (S, E, I) \neq (S^*, 0, 0)$ , ovvero l'equilibrio senza malattia è globalmente stabile per il teorema di Lyapunov.

Si considera ora l'equilibrio endemico  $\mathcal{E}^* = (S^*, E^*, I^*, R^*)$ , che esiste per  $\mathcal{R}_0 > 1$ . Per lo stesso motivo del caso precedente è sufficiente considerare solo le prime tre componenti  $(S, E, I)$  su  $\mathbb{R}_+^3$ . Una possibile funzione di Lyapunov è

$$V = \kappa_1 \left( S - S^* - S^* \ln \frac{S}{S^*} \right) + \kappa_2 \left( E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*} \right) + \kappa_3 \left( I - I^* - I^* \ln \frac{I}{I^*} \right) \quad (2.13)$$

dove  $\kappa_1 > 0$ ,  $\kappa_2 > 0$  e  $\kappa_3 > 0$  vanno determinate. Si vede che  $V = 0$  per  $(S, E, I) = (S^*, E^*, I^*)$  e  $V > 0$  altrimenti, per quanto detto in precedenza. Va ora calcolata la derivata di  $V$  rispetto a  $t$ :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V &= \kappa_1 \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) S' + \kappa_2 \left( 1 - \frac{E^*}{E} \right) E' + \kappa_3 \left( 1 - \frac{I^*}{I} \right) I' = \\ &= \kappa_1 \left( 1 - \frac{S^*}{S} \right) [\Lambda - \beta SI - \mu S] + \kappa_2 \left( 1 - \frac{E^*}{E} \right) [\beta SI - (\eta + \mu)E] + \\ &+ \kappa_3 \left( 1 - \frac{I^*}{I} \right) [\eta E - (\alpha + \mu)I] \end{aligned} \quad (2.14)$$

Dalla prima equazione degli equilibri si ricava  $\Lambda = \beta S^* I^* + \mu S^*$ : sostituita nella (2.14), svolgendo i prodotti e combinando  $\mu S^* - \mu S$  con il primo termine del prodotto quest'ultima si riscrive

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V &= -\kappa_1 \mu \frac{(S - S^*)^2}{S} + \kappa_1 \beta S^* I^* - \kappa_1 \beta SI - \kappa_1 \beta \frac{S^{*2} I^*}{S} + \kappa_1 \beta S^* I + \\ &+ \kappa_2 \beta SI - \kappa_2 (\eta + \mu) E - \kappa_2 \beta \frac{E^* SI}{E} + \kappa_2 (\eta + \mu) E^* + \\ &+ \kappa_3 \eta E - \kappa_3 (\alpha + \mu) I - \kappa_3 \eta \frac{I^* E}{I} + \kappa_3 (\alpha + \mu) I^* \end{aligned} \quad (2.15)$$

Posto  $\kappa_1 = \kappa_2$  e moltiplicando e dividendo opportunamente per i valori di equilibrio dove ci sono delle frazioni si scrive tutto come

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V &= -\kappa_1 \mu \frac{(S - S^*)^2}{S} + \kappa_1 \beta S^* I^* - \kappa_1 \beta \frac{S^{*2} I^*}{S} + \kappa_1 \beta S^* I + \\ &- \kappa_2 (\eta + \mu) E - \kappa_2 \beta S^* I^* \frac{E^* SI}{E S^* I^*} + \kappa_2 (\eta + \mu) E^* + \\ &+ \kappa_3 \eta E - \kappa_3 (\alpha + \mu) I - \kappa_3 \eta E^* \frac{I^* E}{I E^*} + \kappa_3 (\alpha + \mu) I^* \end{aligned} \quad (2.16)$$

Dalla seconda equazione dell'equilibrio si ha  $\beta S^* I^* = (\eta + \mu) E^*$  e dalla terza  $\frac{E^*}{(\alpha + \mu) I^*} = \frac{1}{\eta}$ . Inoltre, scelto  $\kappa_3$  tale che

$$\kappa_3 (\alpha + \mu) I^* = \kappa_2 (\eta + \mu) E^* \implies \kappa_3 = \frac{\eta + \mu}{\eta} \kappa_2$$

e raccogliendo a fattor comune  $\kappa_1\beta S^*I^*$  si ha

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V = & -\kappa_1\mu\frac{(S-S^*)^2}{S} + \kappa_1\beta S^*I^*\left[3 - \frac{S^*}{S} - \frac{E^*SI}{ES^*I^*} - \frac{I^*E}{IE^*}\right] + \\ & + [\kappa_1\beta S^* - \kappa_3(\alpha + \mu)]I + [\kappa_3\eta - \kappa_2(\eta + \mu)]E \end{aligned} \quad (2.17)$$

Dall'espressione di  $\kappa_3$  si vede che gli ultimi due termini si annullano. Ponendo  $\kappa_1 = \kappa_2 = 1$  si ottiene

$$\frac{d}{dt}V = -\mu\frac{(S-S^*)^2}{S} + \beta S^*I^*\left[3 - \frac{S^*}{S} - \frac{E^*SI}{ES^*I^*} - \frac{I^*E}{IE^*}\right] \quad (2.18)$$

Il primo termine della (2.18) è negativo a meno di  $S = S^*$  per cui è nullo. Per mostrare che anche il secondo termine è non positivo per semplicità si pone

$$x_1 = \frac{S^*}{S}, \quad x_2 = \frac{E^*SI}{ES^*I^*}, \quad x_3 = \frac{I^*E}{IE^*}$$

dopodiché è possibile utilizzare il seguente

**Lemma** (Disuguaglianza tra media aritmetica e media geometrica). *Dati  $n$  numeri positivi  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , la loro media aritmetica è maggiore o uguale della loro media geometrica*

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \geq \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \dots x_n}$$

Dopo aver osservato che  $x_1 \cdot x_2 \cdot x_3 = 1$ , utilizzando il lemma si ha

$$\frac{S^*}{S} + \frac{E^*SI}{ES^*I^*} + \frac{I^*E}{IE^*} \geq 3$$

Ovvero il secondo termine nella derivata di  $V$  è anch'esso non positivo e si annulla solo per  $(S, E, I) = (S^*, E^*, I^*)$ :

$$\frac{dV}{dt} \leq 0.$$

Per applicare il teorema di Krasovkii-LaSalle e mostrare la globale stabilità dell'equilibrio endemico basta considerare l'insieme dei punti che annullano la derivata della funzione di Lyapunov e far vedere che esso consiste nel solo punto di equilibrio:

$$\mathcal{S} = \{x \in \mathbb{R}_+^3 \mid V'(x) = 0\}$$

Questo si ha per

$$S = S^* \quad \text{e} \quad \frac{S^*}{S} + \frac{E^*SI}{ES^*I^*} + \frac{I^*E}{IE^*} = 3.$$

ovvero, in base a quanto detto,

$$S = S^*, \quad E = E^*, \quad I = I^*$$

Infine

$$\mathcal{S} = \{x^*\} = \{(S^*, E^*, I^*)\}$$

Così si conclude la dimostrazione del seguente

**Teorema** (di globale stabilità). *Se  $\mathcal{R}_0 < 1$  allora l'equilibrio senza malattia  $\mathcal{E}_0$  è globalmente asintoticamente stabile. Se  $\mathcal{R}_0 > 1$  allora l'equilibrio endemico  $\mathcal{E}^*$  è globalmente asintoticamente stabile.*

## Capitolo 3

# Un modello per il controllo della SARS

In questo capitolo studiamo un articolo pubblicato da A. B. Gumel e coautori nel 2004 [3] e riguardante un modello per la diffusione della SARS del 2003 in particolare per le città di Toronto, Hong Kong, Singapore e Pechino. Il modello mette in evidenza l'importanza di misure come quarantena e isolamento per il contenimento dell'epidemia data l'assenza di cure, trattamenti o vaccini.

### 3.1 Cenni storici

Nel Novembre del 2002 è apparsa per la prima volta in Cina (provincia del Guangdong, Canton) la SARS, acronimo di Severe Acute Respiratory Syndrome. È una forma di polmonite causata da un coronavirus chiamato SARS-CoV. Fu identificata inizialmente dal medico italiano Carlo Urbani, deceduto poi a causa della stessa, e produsse un'epidemia terminata nel Luglio del 2003 e che interessò 32 paesi e regioni causando un totale di 8098 infezioni con 774 morti. Qualche altro caso si è poi ripresentato in Cina tra la fine del 2003 e l'inizio del 2004 senza ulteriori emergenze.

Il virus, presumibilmente evoluto da un coronavirus esistente negli animali ma non nell'uomo, si è diffuso rapidamente grazie alla sua alta contagiosità. La trasmissione avviene mediante contatti stretti o ravvicinati con una persona ammalata soprattutto per vie aerea tramite goccioline di saliva emesse tramite tosse, starnuti e respiro, ma anche per contatto con oggetti infetti e per contatto con liquidi organici di pazienti infetti.

Siccome non esistevano test diagnostici per la SARS, la diagnosi si basava sulla presenza dei sintomi clinici contemporaneamente all'esposizione ad una nota sorgente di SARS-CoV (*contatto epidemiologico*). Individui che rispettavano queste due condizioni venivano considerati come *casi probabili*. I sintomi clinici includono febbre, tosse secca e dispnea, spesso accompagnati da positività a polmonite a seguito di radiografia toracica. I sintomi appaiono dopo un periodo di incubazione

che varia dai 2 ai 14 giorni. La malattia ha un tasso di mortalità elevato: circa il 15% in media, ma il 50% tra gli anziani.

Nel Marzo del 2003 l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha dichiarato l'emergenza lanciando una campagna globale per combattere la SARS. In assenza di trattamenti o di un vaccino, le misure adottate sono state l'isolamento di individui sintomatici e la quarantena di coloro che erano probabilmente stati esposti al SARS-CoV poiché storicamente efficaci al contenimento di diffusione di malattie infettive. Queste procedure furono inizialmente poco efficaci a causa di inadeguate precauzioni igieniche (mancanza di dispositivi di protezione come mascherine), mancanza di informazioni sul virus e l'elevatissima vulnerabilità degli operatori sanitari. Successivamente ad una revisione dei protocolli e ad un rigido rispetto di questi ultimi si riuscì a contenere la diffusione della malattia anche negli ospedali e ad eliminare tutti i casi di SARS nel mondo entro Agosto 2003.

### 3.2 Formulazione del modello

Il modello studia la dinamica di sei classi, ovvero i suscettibili ( $S(t)$ ), gli asintomatici ( $E(t)$ ), gli individui in quarantena ( $Q(t)$ ), i sintomatici ( $I(t)$ ), gli isolati ( $J(t)$ ) e i guariti ( $R(t)$ ). La popolazione totale è  $N = N(t) = S(t) + E(t) + Q(t) + I(t) + J(t) + R(t)$ . In particolare con "quarantena" si intende la separazione dalla popolazione di un individuo prima che appaiano i sintomi, mentre "isolamento" si riferisce unicamente agli individui sintomatici.

Il modello tiene conto anche della demografia: sia  $\mu > 0$  il tasso di morte naturale comune per ogni classe; sia  $\Pi$  il tasso per unità di tempo con cui nuovi suscettibili entrano nella regione. Questo parametro tiene conto di nascite, immigrazione ed emigrazione; sia infine  $p$  il tasso per giorno con cui dei turisti, supposti infetti ma asintomatici, entrano nella regione. Notare che questo parametro  $p$  viene posto uguale a zero nella formulazione teorica del modello perché il valore stimato è piccolo e si è visto avere un effetto trascurabile, mentre le simulazioni numeriche sono state fatte con  $p > 0$ .

**Suscettibili:**  $S(t)$  aumenta con il flusso di individui in ingresso nella regione e diminuisce a causa della morte naturale. Inoltre diminuisce a causa dell'infezione che si ha per contatto con un individuo infetto che può essere sintomatico, asintomatico, in quarantena o in isolamento. I coefficienti di trasmissione per queste quattro classi di individui infetti sono rispettivamente  $\beta$ ,  $\varepsilon_E\beta$ ,  $\varepsilon_Q\beta$  ed  $\varepsilon_J\beta$ .  $\beta$  rappresenta il coefficiente di trasmissione di base che tiene conto sia dell'infettività della SARS che del tasso di contatto e che viene modificato da dei fattori in base alla classe di individui. Infatti nonostante il contagio avvenga principalmente tramite individui sintomatici, vi è un basso tasso di trasmissione a carico degli asintomatici modellizzato dal parametro  $0 \leq \varepsilon_E < 1$ . Analogamente i parametri  $\varepsilon_Q \geq 0$  e  $\varepsilon_J \geq 0$  dipendono dai vari livelli di precauzione igieniche rispettivamente per individui in quarantena

e isolati. Inoltre è importante osservare che, siccome i protocolli relativi a quarantena e isolamento non sono stati introdotti dall'inizio e sono poi stati rafforzati successivamente, i coefficienti di trasmissione  $\varepsilon_Q\beta$  e  $\varepsilon_J\beta$  potrebbero essere modellizzati come parametri dipendenti dal tempo.

Infine, se l'interazione tra suscettibili e infetti si modella tramite l'incidenza standard si ottiene l'equazione per la dinamica dei suscettibili:

$$S'(t) = \Pi - \frac{S(\beta I + \varepsilon_E\beta E + \varepsilon_Q\beta Q + \varepsilon_J\beta J)}{N} - \mu S. \quad (3.1)$$

**Asintomatici:**  $E(t)$  cresce con il numero di viaggiatori ad un tasso  $p$  e con nuove infezioni di individui suscettibili. Diminuisce a causa degli individui che vengono messi in quarantena con tasso  $\gamma_1$ , di quelli che sviluppano i sintomi con tasso  $\kappa_1$  e per morte naturale, ovvero:

$$E'(t) = p + \frac{S(\beta I + \varepsilon_E\beta E + \varepsilon_Q\beta Q + \varepsilon_J\beta J)}{N} - (\gamma_1 + \kappa_1 + \mu)E. \quad (3.2)$$

**In quarantena:**  $Q(t)$  aumenta perché individui asintomatici vengono messi in quarantena ad un tasso  $\gamma_1$  se viene stabilito un contatto epidemiologico con una fonte di SARS-CoV. In questo modello si suppone per semplicità che tutti coloro che sono in quarantena siano infetti asintomatici ovvero non si tiene conto del fatto che alcuni suscettibili potrebbero essere in quarantena e avere quindi un numero minore di contatti. La popolazione diminuisce con il manifestarsi dei sintomi ad un tasso  $\kappa_2$ , a seguito del quale si viene trasferiti nella classe degli isolati, e da morte naturale:

$$Q'(t) = \gamma_1 E - (\kappa_2 + \mu)Q. \quad (3.3)$$

**Sintomatici:**  $I(t)$  aumenta dopo il manifestarsi dei sintomi in membri della classe asintomatica e diminuisce a causa dell'isolamento con tasso  $\gamma_2$ , della morte indotta dalla malattia con tasso  $d_1$ , della guarigione con tasso  $\sigma_1$  e della morte naturale. L'equazione per la dinamica dei sintomatici è dunque

$$I'(t) = \kappa_1 E - (\gamma_2 + d_1 + \sigma_1 + \mu)I. \quad (3.4)$$

**Isolati:**  $J(t)$  aumenta quando individui con i sintomi vengono isolati (per esempio ospedalizzati), e questo avviene con tasso  $\gamma_2$  dalla classe dei sintomatici e con tasso  $\kappa_2$  dalla classe degli individui in quarantena. Diminuisce dalla guarigione con tasso  $\sigma_2$ , dalla morte causata dalla malattia con tasso  $d_2$  e dalla morte naturale:

$$J'(t) = \gamma_2 I + \kappa_2 Q - (\sigma_2 + d_2 + \mu)J. \quad (3.5)$$

Si suppone che  $d_1 > d_2$  e  $\sigma_2 > \sigma_1$  perché gli individui isolati, e quindi in ospedale, ricevono un trattamento anti-virale migliore, seppur sperimentale o parzialmente efficace, rispetto ai sintomatici.

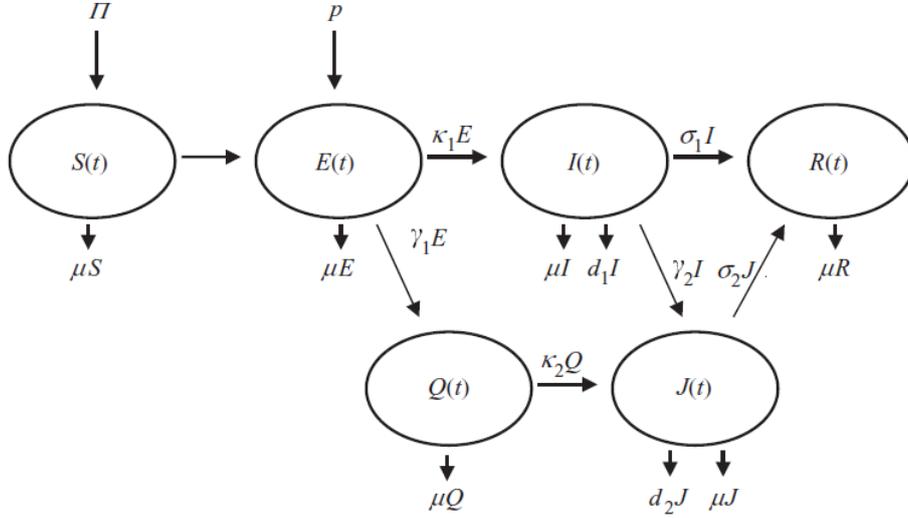


Figura 3.1: Diagramma di flusso del modello per la SARS

**Guariti:**  $R(t)$  aumenta con tassi di guarigione  $\sigma_1$  e  $\sigma_2$  rispettivamente per individui sintomatici e in isolamento e diminuisce per morte naturale. Viene assunto in questo modello che gli individui guariti siano ormai immuni alla SARS:

$$R'(t) = \sigma_1 I + \sigma_2 J - \mu R \quad (3.6)$$

Si dimostra che per parametri non negativi il modello (3.1)- (3.6) con valori iniziali non negativi è ben posto sia matematicamente che epidemiologicamente.

Il diagramma di flusso del modello è mostrato in Figura 3.1

Posto  $p = 0$  si può calcolare il numero riproduttivo di base  $\mathcal{R}_0$  trascurando le equazioni del sistema che si riferiscono alle classi degli individui in quarantena e in isolamento. Considerando l'intero modello si ricava invece il *numero riproduttivo di controllo*  $\mathcal{R}_c$  legato a quello di base dal fatto che

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_c |_{\gamma_1 = \gamma_2 = 0}.$$

In particolare si ha:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\varepsilon_E \beta}{\kappa_1 + \mu} + \frac{\beta \kappa_1}{(\kappa_1 + \mu)(d_1 + \sigma_1 + \mu)}, \quad (3.7)$$

$$\mathcal{R}_c = \frac{\varepsilon_E \beta}{D_1} + \frac{\beta \kappa_1}{D_1 D_2} + \frac{\varepsilon_Q \beta \gamma_1}{D_1 D_4} + \frac{\varepsilon_J \beta \kappa_1 \gamma_2}{D_1 D_2 D_3} + \frac{\varepsilon_J \beta \gamma_1 \kappa_2}{D_1 D_3 D_4}, \quad (3.8)$$

dove  $D_1 = \gamma_1 + \kappa_1 + \mu$ ,  $D_2 = \gamma_2 + d_1 + \sigma_1 + \mu$ ,  $D_3 = \sigma_2 + d_2 + \mu$  e  $D_4 = \mu + \kappa_2$ .

### 3.3 Stima dei parametri

La stima dei parametri viene fatta sui dati sperimentali disponibili nel 2004 e si concentra sulla città di Toronto: vengono poi fatti commenti sulle altre tre città.

#### Tassi demografici

$\Pi$  modella il numero giornaliero di nuovi suscettibili in una regione. Per una città come Toronto una stima di  $\Pi = 136$  persone al giorno è plausibile. Per quanto riguarda il tasso giornaliero con cui dei viaggiatori asintomatici entrano nella regione, l'Health Canada ha riportato una stima di 5-10 infezioni legate a turisti asintomatici per tutta la durata dell'epidemia di SARS in tutto il Canada. Dunque per calcolare  $p$  ci si basa su un numero di 6 viaggiatori asintomatici entrati nei primi 100 giorni a Toronto, ovvero  $p = \frac{6}{100} = 0,06$  persone al giorno. Infine, il tasso di morte naturale  $\mu$  si stima a partire dall'aspettativa di vita:  $\frac{1}{\mu} = \text{aspettativa di vita} \simeq 80$  anni  $\implies \mu \simeq 0,000034$  al giorno. Il valore numerico di  $\mu$  varia in maniera trascurabile per le altre tre regioni, mentre in maniera analoga a quanto fatto per la città di Toronto si ha:

$$\begin{array}{lll} \Pi(\text{Hong Kong}) = 221 & \Pi(\text{Singapore}) = 136 & \Pi(\text{Pechino}) = 408 \\ p(\text{Hong Kong}) = 0 & p(\text{Singapore}) = 0,06 & p(\text{Pechino}) = 0. \end{array}$$

#### Tasso di sviluppo dei sintomi

$\kappa_1$  e  $\kappa_2$  rappresentano il tasso con cui si manifestano i sintomi rispettivamente in individui asintomatici e in quarantena. La stima del periodo di incubazione medio a Toronto fu dai 6 ai 9 giorni, mentre ad Hong Kong di 6,4 giorni. Considerando ciò è lecito assumere  $0,1 \leq \kappa_1 < \kappa_2 \leq 0,167$  e dunque nelle simulazioni vengono scelti  $\kappa_1 = 0,1$  e  $\kappa_2 = 0,125$  al giorno come valori comuni per tutte le città.

#### Tassi di guarigione e mortalità

Se si indica con  $X$  la mortalità e con  $T$  il periodo medio fino alla guarigione o alla morte allora i tassi di mortalità e di guarigione al giorno sono rispettivamente

$$d = \frac{(1 - \mu T)X}{T} \quad \text{e} \quad \sigma = \frac{(1 - \mu T)(1 - X)}{T}.$$

L'OMS ha stimato una mortalità pari a circa il 15% – 19%<sup>1</sup>. In base a quanto già detto si ha  $d_1 > d_2$  e quindi è stato scelto  $X_1 = 0,19$  e  $X_2 = 0,15$ . Inoltre, il periodo delle persone in isolamento (per esempio in ospedale) era dai 10 ai 22 giorni per cui è lecito scegliere  $T_1 = 24$  e  $T_2 = 22$  (giorni). Si ha, infine:

<sup>1</sup>In realtà si è visto che la mortalità era strettamente legata all'età in quanto raggiunse anche il 50% per le persone sopra i 64 anni: un modello dipendente dall'età sarebbe più complesso ma più appropriato per tenerne conto in maniera significativa.

$\sigma_1 = 0,0337$ ,  $\sigma_2 = 0,0386$ ,  $d_1 = 0,0079$  e  $d_2 = 0,0068$  per giorno. Questi valori sono validi per tutte le città prese in esame eccetto che per Pechino in cui la mortalità è stata stimata intorno al 7%. In particolare usando  $X_1 = 0,11$ ,  $X_2 = 0,09$ ,  $T_1 = 22$  e  $T_2 = 21$  si ha  $\sigma_1 = 0,0413$ ,  $\sigma_2 = 0,0431$ ,  $d_1 = 0,0055$  e  $d_2 = 0,0041$  per giorno.

### Tassi di quarantena e isolamento

Siccome è più semplice individuare individui sintomatici rispetto a quelli asintomatici è lecito assumere  $\gamma_2 > \gamma_1$ . Questi due parametri andrebbero definiti come funzioni del tempo poiché dipendono dai protocolli di quarantena e isolamento che, inizialmente assenti, sono stati modificati durante il corso dell'epidemia. In assenza di dati sufficienti per scegliere la forma di una funzione continua, essi vengono modellizzati come funzioni definite a tratti. All'inizio dell'epidemia si ha  $\gamma_1 = \gamma_2 = 0$ . A partire dal 30 Marzo 2003 si è poi scelto di considerare  $\gamma_1 = 0,1$  e  $\gamma_2 = 0,5$  per giorno. Questo è conseguenza del fatto che gli individui infetti da SARS restano nella comunità per un periodo relativamente lungo, pari circa a 10 giorni, prima del manifestarsi dei sintomi.

### Coefficienti di trasmissione

È stato già detto che i parametri  $\varepsilon_E$  e  $\varepsilon_Q$  sono piccoli in quanto la trasmissione del SARS-CoV può avvenire raramente tramite individui senza sintomi. Per semplicità essi vengono supposti nulli nelle simulazioni numeriche ma è stato visto che i risultati non variano se vengono scelti valori piccoli ma non nulli. Il parametro  $\varepsilon_J$  è strettamente legato ai livelli di precauzioni igieniche durante l'isolamento. In particolare quanto più l'isolamento è buono, tanto più  $\varepsilon_J \rightarrow 0$ . Siccome i protocolli di isolamento sono stati modificati nel tempo, sarebbe più realistico considerare questo parametro come una funzione continua del tempo, ma viene approssimata ad una funzione definita a tratti. In particolare, i protocolli di isolamento non erano inizialmente efficaci a causa dell'inesperienza e della mancanza di informazioni relative alla trasmissione del virus. Questo portò ad un aumento dei contagi del personale sanitario e dunque le autorità migliorarono i protocolli rendendoli più rigidi. A partire dal 20 Aprile 2003<sup>2</sup> si assume dunque un perfetto isolamento nelle quattro città e si pone  $\varepsilon_J = 0$ . Per quanto riguarda  $\beta$  e il valore di  $\varepsilon_J$  prima del 20 Aprile 2003, essi vengono scelti in maniera tale che le predizioni del modello meglio riproducano i dati ufficiali del numero di morti. Essi sono diversi per le quattro città: per Toronto si ha  $\beta = 0,2$  e  $\varepsilon_J = 0,36$ ; per Hong Kong si ha  $\beta = 0,15$  e  $\varepsilon_J = 0,84$ ; per Singapore si ha  $\beta = 0,21$  e  $\varepsilon_J = 0,2$ ; infine per Pechino si ha  $\beta = 0,23$  e  $\varepsilon_J = 0,82$ .

<sup>2</sup>Notare che questa data non corrisponde al momento in cui sono stati rafforzati i protocolli ma a quando essi hanno iniziato ad avere effetto.

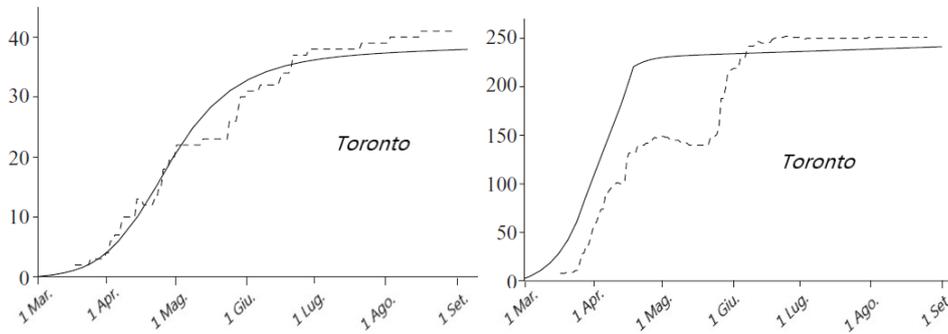


Figura 3.2: Città di Toronto, dati iniziali:

$$S(0) = 4 \text{ milioni}, E(0) = 6, I(0) = 1, Q(0) = 0, R(0) = 0, J(0) = 0.$$

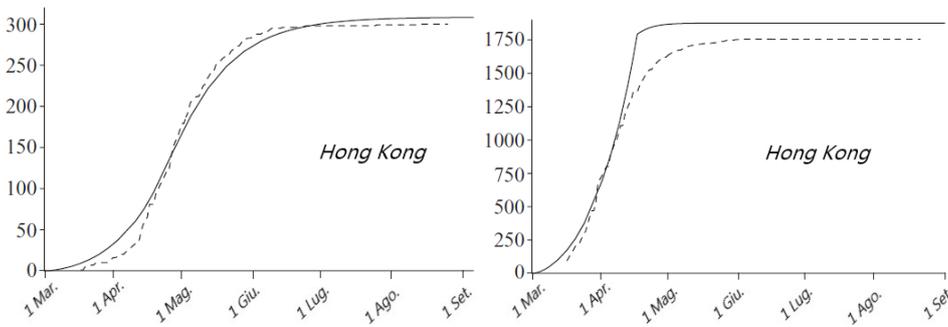


Figura 3.3: Città di Hong Kong, dati iniziali:

$$S(0) = 6,5 \text{ milioni}, E(0) = 124, I(0) = 1, Q(0) = 0, R(0) = 0, J(0) = 0.$$

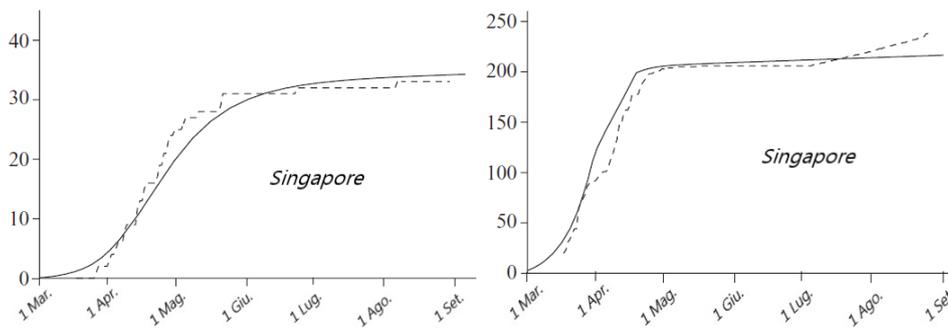


Figura 3.4: Città di Singapore, dati iniziali:

$$S(0) = 4 \text{ milioni}, E(0) = 6, I(0) = 1, Q(0) = 0, R(0) = 0, J(0) = 0.$$

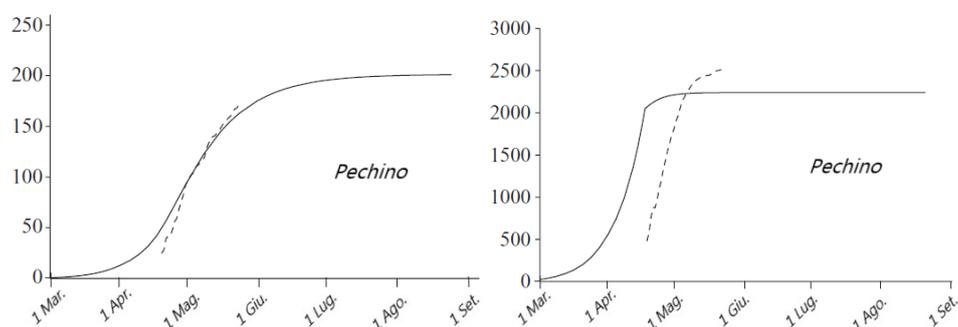


Figura 3.5: Città di Pechino, dati iniziali:

$$S(0) = 12 \text{ milioni}, E(0) = 10, I(0) = 3, Q(0) = 0, R(0) = 0, J(0) = 0.$$

### 3.4 Risultati

Una volta impostati i parametri del modello (3.1) - (3.6) è stato fatto un confronto con i dati sperimentali costruendo dei grafici del numero di morti (sinistra) e casi probabili (destra) in funzione del tempo per ciascuna città con dati iniziali riferiti al 1 Marzo. I risultati delle simulazioni sono linee continue, i dati epidemiologici dell'OMS sono rappresentati tramite linee tratteggiate nelle Figure da 3.2 a 3.5.

Se si esprime il numero riproduttivo di contatto ((3.8)) in funzione di  $\beta, \varepsilon_E, \varepsilon_Q$  e  $\varepsilon_J$  e si usano i parametri determinati precedentemente si ottiene, per la città di Toronto

$$\mathcal{R}_c \simeq \beta(0,92 + 5\varepsilon_E + 4\varepsilon_Q + 21,18\varepsilon_J)$$

Si osserva che il valore di  $\mathcal{R}_c$  è molto più sensibile a cambiamenti in  $\varepsilon_J$  che non in altri parametri. Lo stesso si ottiene per le altre tre città.

In particolare, dalla stima dei parametri si ottengono anche i seguenti valori per  $\mathcal{R}_0$  e  $\mathcal{R}_c$ . I valori in parentesi si riferiscono ad un isolamento perfetto ( $\varepsilon_J = 0$ ):

Toronto	Hong Kong	Singapore	Pechino
$\mathcal{R}_0 = 4,80$	$\mathcal{R}_0 = 3,60$	$\mathcal{R}_0 = 5,04$	$\mathcal{R}_0 = 4,91$
$\mathcal{R}_c = 1,7$	$\mathcal{R}_c = 2,8$	$\mathcal{R}_c = 1,08$	$\mathcal{R}_c = 4,03$
$(\mathcal{R}_c = 0,18)$	$(\mathcal{R}_c = 0,14)$	$(\mathcal{R}_c = 0,19)$	$(\mathcal{R}_c = 0,21)$

Tranne che per Hong Kong i valori di  $\mathcal{R}_0$  sono tutti confrontabili tra loro. Questo sta ad indicare che la dinamica della trasmissione è stata approssimativamente la stessa nelle città e che la suscettibilità alla SARS era molto simile.

Anche i valori di  $\mathcal{R}_c$  sono tra loro compatibili (da 1,08 a 2,8), eccetto questa volta per la città di Pechino, il cui valore maggiore potrebbe essere legato al fatto che il governo cinese non fornì tutti i dati disponibili, limitando la copertura mediatica per preservare la sicurezza pubblica.

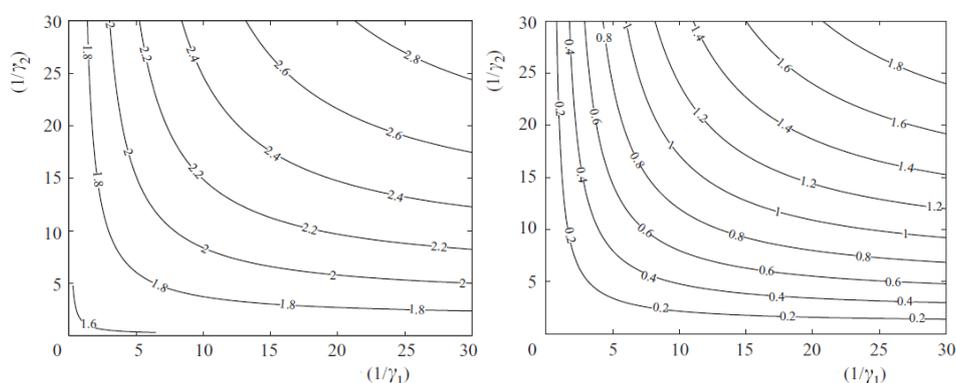


Figura 3.6: dipendenza di  $\mathcal{R}_c$  da  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$ .

A sinistra: con protocolli di isolamento inefficienti ( $\varepsilon_J = 0, 36$ ).

a destra: con protocolli di isolamento rigidi ( $\varepsilon_J = 0$ ).

Una volta che sono introdotti protocolli di isolamento rigidi, si vede che tutti i valori di  $\mathcal{R}_c$  si riducono notevolmente (0,14 – 0,21). I grafici in Figura 3.6 mostrano l'andamento di  $\mathcal{R}_c$  in funzione di  $1/\gamma_1$  (giorni in media dall'esposizione alla quarantena) e  $1/\gamma_2$  (giorni in media dai primi sintomi all'isolamento) per la città di Toronto sia in assenza di protocolli igienici rigidi ( $\varepsilon_J = 0, 36$ ) che in caso di isolamento perfetto ( $\varepsilon_J = 0$ ): come si vede, l'uso di misure di controllo come quarantena e isolamento (corrispondenti all'aumentare di  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$ ) prevede una diminuzione del valore di  $\mathcal{R}_c$ . Nel caso però in cui i protocolli non siano sufficientemente rigidi  $\mathcal{R}_c$  resta sempre maggiore di 1. Invece, nel caso di un perfetto isolamento, si ha  $\mathcal{R}_c < 1$  e quindi l'epidemia può essere controllata anche solo con l'isolamento. In sintesi, se il valore di  $\varepsilon_J$  è grande, quarantena e isolamento non possono contenere l'epidemia. Non è però necessario che esso sia nullo affinché l'epidemia possa essere contenuta con l'isolamento, ma è sufficiente che sia più piccolo di un valore di soglia. Come si vede nel grafico in Figura 3.7 per la città di Toronto si ha  $\mathcal{R}_c < 1$  se  $\varepsilon_J < 0, 1927$ .

Ci si potrebbe chiedere a questo punto quanto sia importante la rapidità con cui vengono implementati i protocolli di quarantena e isolamento. Le simulazioni, con  $p = 0$ , mostrano che all'aumentare dell'intervallo di tempo tra lo scoppio dell'epidemia e la messa in atto di protocolli di controllo si ha un aumento accelerato del numero di morti come riportato in Figura 3.8. Per esempio, per la città di Toronto, se le misure di quarantena e isolamento fossero state introdotte con circa 5 giorni di ritardo, si avrebbe avuto un numero di morti circa 16 volte maggiore.

Infine, è stato possibile studiare come variazioni nell'efficacia di quarantena e isolamento influenzano lo stato finale dell'epidemia determinando il numero di morti al variare dei tassi di quarantena e isolamento. Le simulazioni mostrano che sia quarantena che isolamento sono importanti per contenere i contagi. In particolare, per la città di Toronto si è visto che variazioni nel tasso di isolamento hanno un

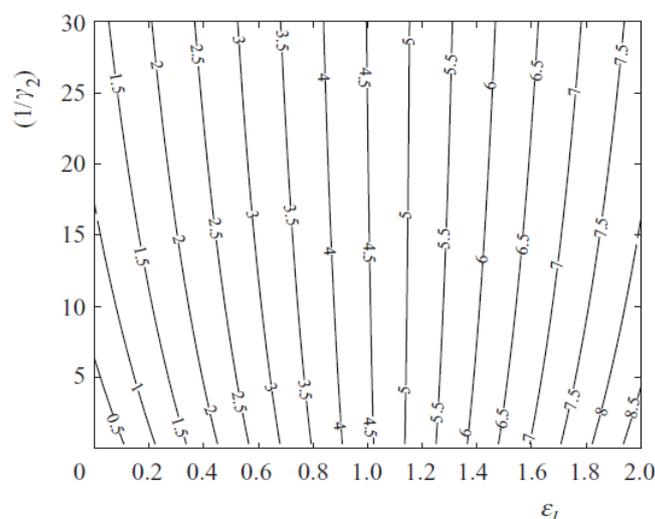


Figura 3.7: Grafico di  $\mathcal{R}_c$  in funzione di  $\varepsilon_J$  e  $1/\gamma_2$  con  $\gamma_1 = 0, 1$ .

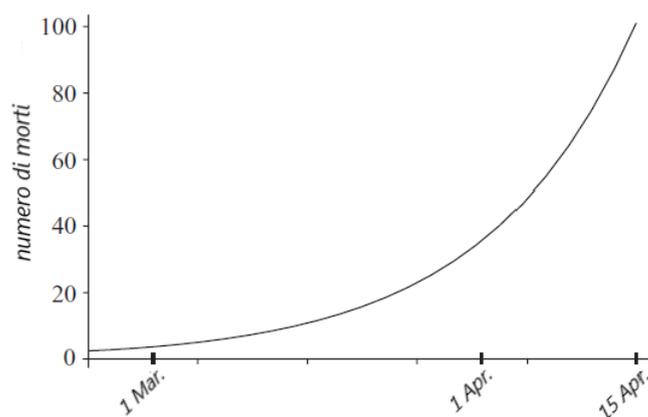


Figura 3.8: Grafico del numero di morti in funzione della data in cui iniziano i protocolli di quarantena e isolamento per la città di Toronto.

effetto più importante rispetto a variazioni nel tasso di quarantena. Tuttavia, se il tasso di isolamento è piccolo, le alterazioni nel tasso di quarantena possono avere effetti addirittura più significativi per il controllo dell'epidemia. In sintesi, questo non solo permette di affermare che quarantena e isolamento sono entrambi fondamentali per il contenimento dell'epidemia di SARS, ma anche che, nel caso in cui le risorse disponibili siano limitate, è preferibile investire completamente in protocolli solo di quarantena o solo di isolamento, piuttosto che parzialmente in entrambi. In Figura 3.9 è mostrato il grafico del numero di morti nella città di Toronto al giorno 200 (scelto arbitrariamente) in funzione del tempo medio in

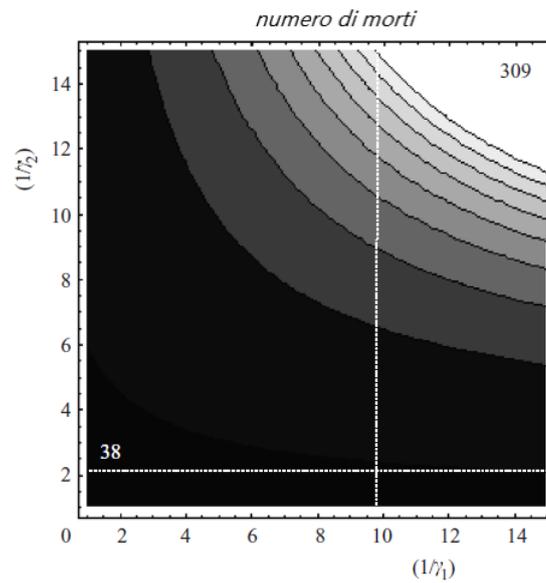


Figura 3.9: Andamento del numero di morti in funzione di  $\frac{1}{\gamma_1}$  e  $\frac{1}{\gamma_2}$ .

cui individui asintomatici e sintomatici restano nella popolazione prima di andare rispettivamente in quarantena e in isolamento. Le linee punteggiate si riferiscono ai valori utilizzati nel modello per i parametri  $\gamma_1$  e  $\gamma_2$  corrispondentemente a un periodo medio di 10 giorni per la quarantena di individui asintomatici e di 2 giorni per l'isolamento dei sintomatici. Essi ben rappresentano i dati dell'epidemia a Toronto.

## Capitolo 4

# Un modello qualitativo per il SARS-CoV2

In questo capitolo finale viene studiato in maniera qualitativa un modello per la trasmissione del SARS-CoV2 in Italia formulato da G. Giordano e coautori [5] che mostra come il lockdown sia fondamentale per combattere la diffusione. Infine vengono analizzate le principali analogie e differenze rispetto al SARS-CoV.

### 4.1 Generalità sul nuovo coronavirus

Nella metà del Dicembre del 2019 è stato identificato per la prima volta un nuovo ceppo di coronavirus nella città di Wuhan, Cina. Il virus è stato rinominato *nuovo coronavirus* o **SARS-CoV2** poiché condivide circa il 70% del genoma con il SARS-CoV. La malattia associata è stata riconosciuta come **COVID-19**.

I sintomi più comuni sono, nei casi lievi, simili a quelli dell'influenza, ovvero febbre, tosse secca, stanchezza e dispnea. I casi più gravi, spesso in pazienti con malattie pregresse, sviluppano polmonite e sindrome acuta respiratoria fino ad arrivare anche al decesso. Il periodo di incubazione, nel caso in cui si sviluppino i sintomi, dipende da persona a persona e si è visto variare dai 2 ai 14 giorni.

Si può però essere malati di COVID-19 ed essere asintomatici, ovvero persone infette potrebbero non mostrare mai i sintomi.

La trasmissione avviene prevalentemente tramite contatto con un individuo infetto, generalmente attraverso goccioline respiratorie emesse tossendo o starnutendo e che in seguito vengono ispirate. Studi hanno confermato che è possibile infettarsi anche dopo aver toccato superfici od oggetti ove sia presente il virus, portando poi le mani verso la propria bocca o verso il naso o gli occhi. Il virus, infatti, sembra persistere su diverse superfici per ore o giorni [6].

La particolarità di questo virus è che esso sembra trasmettersi anche in occasione di un contatto con un paziente asintomatico o con sintomi lievi [7]. Questa peculiarità ha probabilmente fatto sì che il virus si diffondesse rapidamente in tutto il globo: pertanto, l'OMS ha dichiarato l'11 Marzo 2020 quella che è nota come *Pandemia*

di COVID-19.

Ad oggi ancora non ci sono trattamenti, farmaci o vaccini e dunque sono state attuate misure di prevenzione come l'isolamento di individui infetti e la quarantena, in aggiunta all'adozione di rigorose norme igieniche (come il frequente lavaggio delle mani) e l'utilizzo di dispositivi di protezione individuale come mascherine (anche chirurgiche) e guanti.

## 4.2 Analisi di un modello per il caso italiano

I primi casi di coronavirus in Italia riguardavano due turisti cinesi che sono risultati positivi il 31 Gennaio 2020 mentre si trovavano a Roma. Successivamente, il 21 Febbraio, è stato individuato un focolaio a Codogno, nella provincia di Lodi. Il giorno seguente è stata istituita la zona rossa, che comprendeva 11 municipalità del nord Italia, e che prevedeva il lockdown e il divieto di ogni spostamento da e per i territori soggetti a restrizione, nonché all'interno dei territori stessi, al fine di contenere l'emergenza. A partire dal 26 Febbraio gli screening sono stati limitati solo ai soggetti sintomatici, diversamente da come accadeva nei primi giorni dell'epidemia. L'8 Marzo la zona rossa è stata estesa all'intera Lombardia e ad altre 14 province del nord Italia. In realtà, questa notizia era trapelata in maniera non ufficiale sul web la sera precedente, e questo ha causato una fuga di lavoratori e studenti originari del sud Italia verso le loro regioni. A causa di ciò il 9 Marzo è stato emanato un decreto che ha esteso il lockdown all'intera nazione per provare a contenere la diffusione del virus. È iniziata così la cosiddetta Fase 1, che sarebbe dovuta inizialmente terminare il 3 Aprile, ma che è stata poi prolungata fino al 3 Maggio. Il decreto prevedeva inizialmente la sospensione delle attività scolastiche, delle attività commerciali e dei servizi di ristorazione, nonché il divieto di assembramenti di persone in luoghi pubblici e il distanziamento sociale di almeno 1 metro. I provvedimenti sono poi stati irrigiditi, ed in particolare dal 23 Marzo è stato fatto divieto di spostamenti tra comuni a meno di comprovate esigenze lavorative, assoluta urgenza o motivi di salute, inoltre sono state chiuse tutte le attività non necessarie. Le imprese le cui attività non sono state sospese (come negozi alimentari e farmacie) erano in obbligo di rispettare i protocolli di sicurezza come l'utilizzo di mascherine e guanti ed essere in grado di consentire il distanziamento sociale. A seguito di un nuovo decreto il 4 Maggio è iniziata la Fase 2, ovvero la fase di convivenza con il COVID-19. I protocolli di sicurezza sono stati gradualmente indeboliti ma vigeva sempre l'obbligo di mascherine e di distanziamento di almeno 1 metro.

Un modello proposto per studiare il caso italiano è il SIDARTHE. La popolazione è suddivisa in Suscettibili  $S$  (non infetti), Infetti  $I$  (asintomatici e senza diagnosi), Diagnosticati  $D$  (asintomatici infetti individuati), malati  $A^1$  (sintomatici infetti ma senza diagnosi), Riconosciuti  $R$  (sintomatici infetti con diagnosi), in pericolo di

---

<sup>1</sup>Dall'inglese "Ailing".

vita  $T^2$  (infetti con sintomi gravi, con diagnosi), guariti  $H$  ("Healed"), e i deceduti  $E$  ("Extinct"). Il modello non considera la possibilità di tornare suscettibili dopo la guarigione, nonostante sembri essersi verificato qualche caso [8], poiché il tasso di reinfezione è trascurabile. Il modello ha la seguente forma:

$$\begin{cases} S'(t) = -S(t)[\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)] \\ I'(t) = S(t)[\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)] - [\varepsilon + \zeta + \lambda]I(t) \\ D'(t) = \varepsilon I(t) - [\eta + \rho]D(t) \\ A'(t) = \zeta I(t) - [\vartheta + \mu + \kappa]A(t) \\ R'(t) = \eta D(t) + \vartheta A(t) - [\nu + \xi]R(t) \\ T'(t) = \mu A(t) + \nu R(t) - [\sigma + \tau]T(t) \\ H'(t) = \lambda I(t) + \rho D(t) + \kappa A(t) + \xi R(t) + \sigma T(t) \\ E'(t) = \tau T(t) \end{cases} \quad (4.1)$$

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  rappresentano rispettivamente il tasso di trasmissione dovuto al contatto di un suscettibile con un infetto, un diagnosticato, un malato e un riconosciuto. Tipicamente  $\alpha > \gamma > \beta > \delta$  se si assume che gli individui con la diagnosi siano opportunamente isolati poiché le persone tendono ad evitare il contatto con chi mostra i sintomi. Questi parametri possono essere modificati a seconda dei protocolli di sicurezza (distanziamento sociale, lockdown). Il rischio di contagio con soggetti in pericolo di vita è considerato trascurabile.

$\varepsilon$  e  $\vartheta$  rappresentano il tasso di probabilità di diagnosticare la malattia rispettivamente a individui asintomatici e sintomatici. Si ha  $\vartheta > \varepsilon$  poiché è più probabile che un individuo con i sintomi faccia test diagnostici rispetto ad un asintomatico. Questi parametri possono essere modificati a seconda numero di test che vengono fatti nella popolazione.

$\zeta$  e  $\eta$  sono il tasso di probabilità di sviluppare i sintomi rispettivamente in individui non consapevoli e consapevoli di essere infetti.

$\mu$  e  $\nu$  rappresentano il tasso con cui si sviluppano sintomi gravi rispettivamente in individui senza e con diagnosi.

$\tau$  è il tasso di mortalità per individui con sintomi gravi.

$\lambda$ ,  $\kappa$ ,  $\xi$ ,  $\rho$  e  $\sigma$  rappresentano il tasso di guarigione rispettivamente per individui infetti, diagnosticati, malati, riconosciuti, e con sintomi gravi.

Il diagramma di flusso del modello è mostrato in Figura 4.1.

Notare che il modello non tiene conto della ridotta disponibilità e della mancanza di risorse mediche dovute al fatto che il sistema sanitario possa raggiungere o anche superare la propria capacità. Per esempio, il numero di posti disponibili in terapia intensiva potrebbe essere inferiore al numero di pazienti con sintomi gravi: questo viene modellizzato in maniera indiretta aumentando il valore del coefficiente di mortalità.

Il modello ha studiato l'evoluzione dell'epidemia a partire dal 20 Febbraio (giorno

<sup>2</sup>Dall'inglese "Threatened".

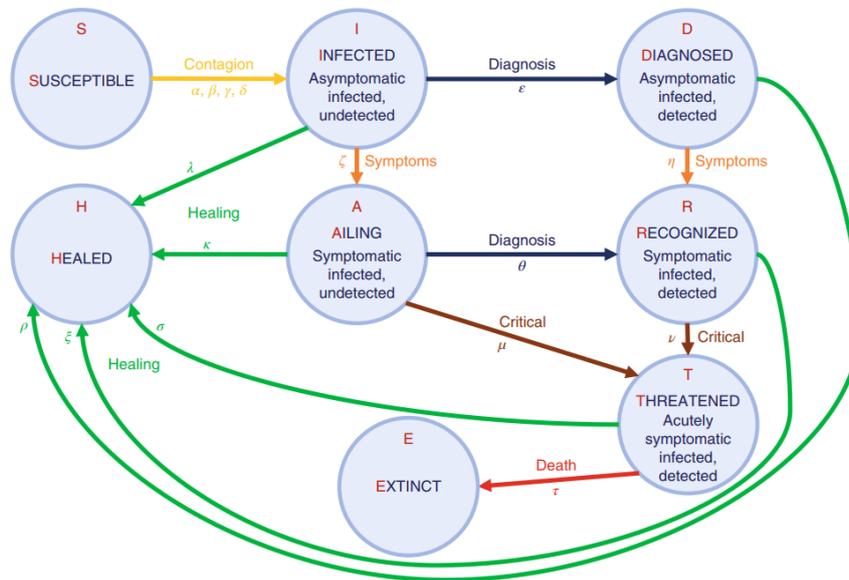


Figura 4.1: Diagramma di flusso del modello per il COVID-19

1) al 5 Aprile (giorno 46). I parametri del modello sono stati modificati nel tempo in modo da rappresentare l'introduzione progressiva di protocolli sempre più stringenti. In particolare, il giorno 1 il numero riproduttivo di base era  $\mathcal{R}_0 = 2,38$ . Il giorno 4, a seguito dell'introduzione del distanziamento sociale, di raccomandazioni igieniche e provvedimenti governativi si ha  $\mathcal{R}_0 = 1,66$ . A partire dal giorno 12 lo screening è stato limitato solo agli individui sintomatici portando a  $\mathcal{R}_0 = 1,80$ . Il lockdown parziale, la cui efficacia è stata ridotta dalle persone che si sono spostate dal nord al sud Italia, ha portato ad avere  $\mathcal{R}_0 = 1,60$  il giorno 22. Quando il lockdown è stato totale il giorno 28 si ha un numero riproduttivo di base al di sotto di 1, ovvero  $\mathcal{R}_0 = 0,99$ . Infine, a partire dal giorno 38 in cui è partita una rigida campagna di screening e test, si ha avuto un'ulteriore diminuzione a  $\mathcal{R}_0 = 0,85$ . Confrontando il modello con i dati ufficiali, si può vedere che nella prima fase dell'epidemia il numero di infetti era significativamente sottostimato: come si vede in Figura 4.2, dei casi totali circa il 35% non era individuato.

Inoltre è stato possibile studiare un eventuale scenario a lungo termine fino al giorno 350. Come mostrato in figura 4.3, in assenza di cambiamenti nei protocolli, lo 0,61% della popolazione contrarrebbe il virus, ma solo lo 0,45% sarebbe diagnosticato con la malattia; inoltre lo 0,06% morirebbe a causa del COVID-19. Il picco nel numero di persone contemporaneamente infette arriverebbe il giorno 50 con lo 0,19% della popolazione, mentre il picco nel numero di persone infette diagnosticate contemporaneamente arriverebbe il giorno 56 con lo 0,17% della popolazione.

Si vede che c'è una discrepanza tra il tasso di letalità effettivo e quello percepito. Il tasso di letalità o *case fatality rate* è definito come il rapporto tra il numero totale

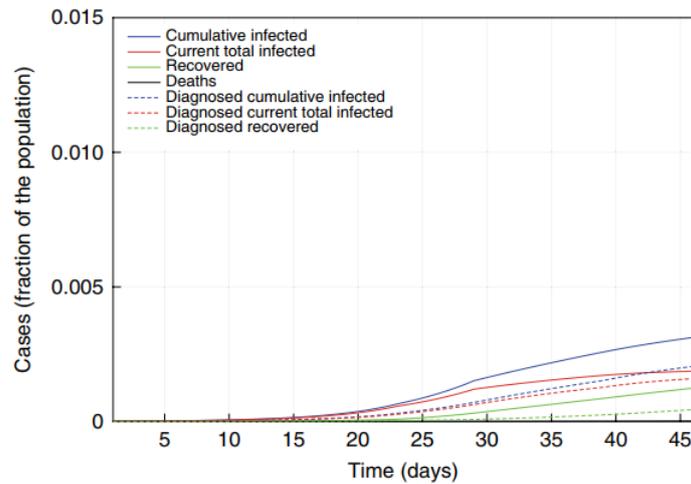


Figura 4.2: Confronto tra il numero di infetti (linee continue) e il numero di infetti diagnosticati (linee tratteggiate).

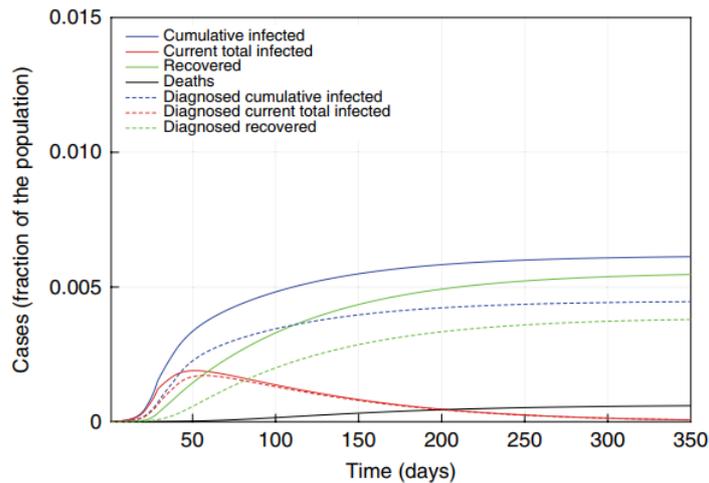


Figura 4.3: Evoluzione a lungo termine: confronto tra il numero di infetti (linee continue) e il numero di infetti diagnosticati (linee tratteggiate).

dei decessi per una determinata malattia in una popolazione per un certo periodo e il numero di nuovi casi affetti da tale malattia nella stessa popolazione e nello stesso periodo. In particolare si ha che il  $CFR$  effettivo è  $9,8\%$ , mentre quello percepito è  $13\%$ . Un numero insufficiente di test e screening per individuare gli infetti porta ad una sottostima del tasso di trasmissione e dunque ad una sovrastima del tasso di letalità.

Il modello permette di simulare scenari in cui le misure di lockdown vengono modificate a partire dal giorno 50. La Figura 4.4 mostra che, se il lockdown venisse indebolito, ci sarebbe un forte incremento nella diffusione della malattia, un

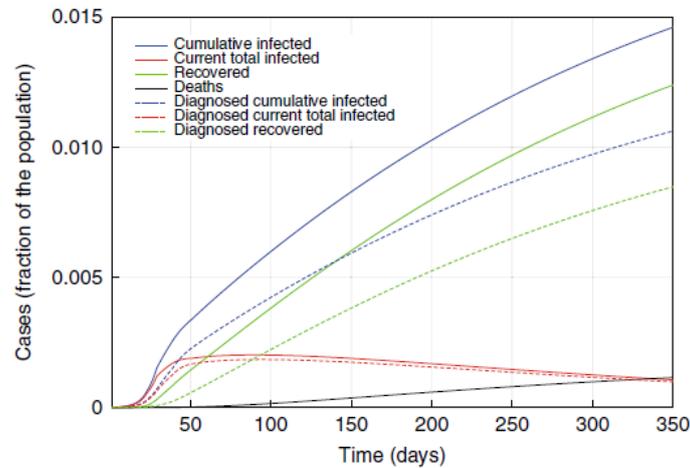


Figura 4.4: Simulazione dell'evoluzione dell'epidemia nel caso di lockdown indebolito.

prolungamento dell'emergenza e un numero maggiore di decessi: 0,12% della popolazione fino al giorno 350. Indebolire le contromisure di distanziamento sociale porta ad un incremento a  $\mathcal{R}_0 = 0.98$ .

Invece, le simulazioni consentono di osservare che migliorare i protocolli di controllo porta ad un valore inferiore del numero riproduttivo di base, ovvero  $\mathcal{R}_0 = 0.50$ . In particolare, in Figura 4.5 viene mostrato il numero di casi effettivi e diagnosticati fino al giorno 350 nell'ipotesi in cui le misure di lockdown venissero irrigidite. Si vede che lo 0,41% della popolazione contrarrebbe il virus, ma solo lo 0,30% verrebbe diagnosticato. Infine lo 0,04% della popolazione morirebbe a causa del COVID19.

Un'altra misura di controllo riguarda il numero di test eseguiti sulla popolazione. Il modello permette di simulare la dinamica dell'epidemia supponendo di attuare, partire dal giorno 50, una massiva campagna di test su tutta la popolazione e di rafforzare il tracciamento dei contatti (ovvero il processo di identificazione delle persone che potrebbero essere venute a contatto con una persona infetta e la successiva raccolta di ulteriori informazioni su tali contatti). I risultati della simulazione, rappresentati in Figura 4.6, mostrano che il picco epidemico verrebbe raggiunto prima. Inoltre, al giorno 350 lo 0,43% della popolazione contrarrebbe il virus (lo 0,33% verrebbe diagnosticato) con una stima dei decessi pari allo 0,05% della popolazione. Il valore del numero riproduttivo di base verrebbe inoltre abbassato a  $\mathcal{R}_0 = 0.59$ .

Infine, una simulazione ha permesso di stabilire cosa succederebbe se venissero indebolite le misure di lockdown e distanziamento sociale e migliorate solo quelle di test su tutta la popolazione e tracciamento dei contatti. In Figura 4.7 è possibile osservare che al giorno 350 si avrebbe lo 0,52% della popolazione infetta (dove lo 0,41% verrebbe diagnosticato) e lo 0,05% morirebbe. Inoltre, il numero riprodutti-

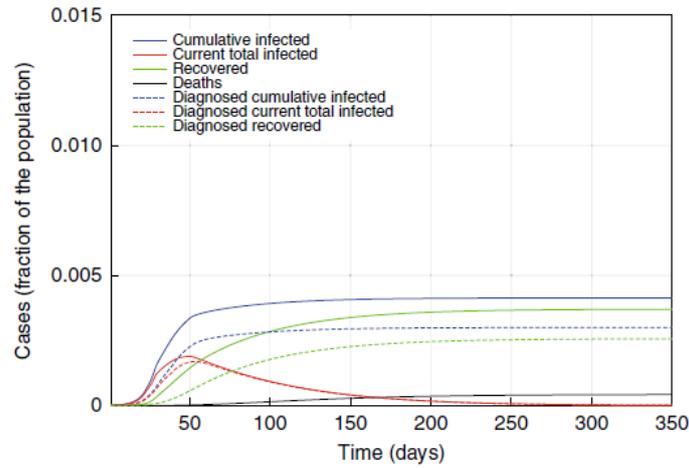


Figura 4.5: Simulazione dell'evoluzione dell'epidemia nel caso di lockdown più rigido.

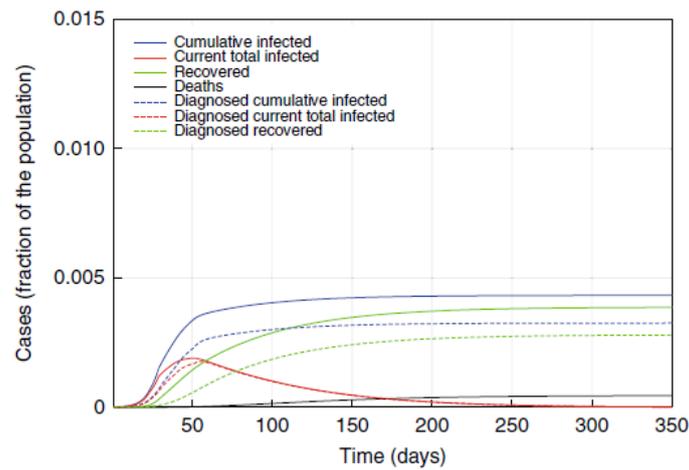


Figura 4.6: Simulazione dell'evoluzione dell'epidemia nel caso di una rigida campagna di test e contact tracing.

vo di base verrebbe incrementato a  $\mathcal{R}_0 = 0,77$ .

Dunque, le misure adottate dal governo italiano sono fondamentali per contenere l'epidemia e non avrebbero potuto in alcun modo essere meno rigide. Il modello conferma che attuare forti misure di distanziamento sociale e di lockdown è necessario ed efficace. Quanto prima queste misure vengono messe in atto tanto più l'effetto di controllo è forte.

Il modello ha inoltre mostrato come, fare test di massa su tutta la popolazione, possa aiutare a terminare l'epidemia più rapidamente.

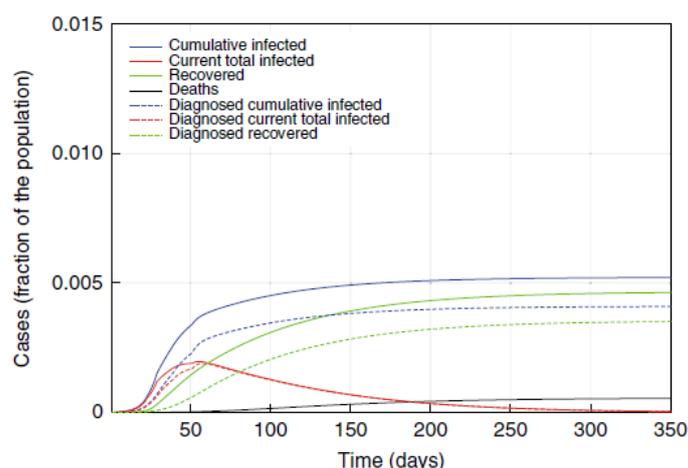


Figura 4.7: Simulazione dell'evoluzione dell'epidemia nel caso di una rigida campagna di test e contact tracing e misure di lockdown indebolite.

### 4.3 Analogie e differenze con il SARS-COV

Formulare un modello di diffusione del coronavirus a partire dai noti SIR, SEIR, ecc. è complicato poiché il COVID-19 sembra avere delle particolarità che lo distinguono dalle malattie infettive più comuni: non solo nel caso si sviluppino i sintomi il periodo di incubazione è relativamente lungo (con conseguente ritardo temporale tra la reale dinamica dei sintomatici e quella osservata quotidianamente), ma addirittura i sintomi potrebbero anche mai apparire nonostante l'infezione; la diffusione del virus dipende da fattori artificiali come risorse mediche locali; inoltre in assenza di trattamenti specifici è necessario tenere conto di misure di quarantena e isolamento [4].

Sembrano esserci molte analogie con il virus della SARS, tra cui il fatto che i due virus condividono circa il 70% del genoma inoltre i sintomi e le modalità di trasmissione tramite contatto sono molto simili.

Vi sono però delle differenze importanti tra i due virus di cui tenere conto.

In primo luogo, in base a quanto detto nei paragrafi precedenti, una buona parte degli infetti non mostra sintomi evidenti e questo significa che mentre i malati di SARS sono facilmente individuabili perché mostrano sintomi chiari e forti, i malati di COVID-19 sono difficilmente rintracciabili.

Inoltre, mentre la trasmissione del SARS-CoV avviene tramite pazienti sintomatici, quella del SARS-CoV2 sembra avvenire anche tramite asintomatici o persone con sintomi lievi. Questo significa che non è possibile formulare un modello matematico senza considerare la classe degli asintomatici: notare che gli asintomatici che restano tali, ovvero che non sviluppano mai i sintomi, non vengono considerati nel modello per la SARS studiato nel Capitolo 3, diversamente dal modello studiato nel paragrafo precedente.

Infine, un'importante differenza è nel numero di contagi e di decessi per le due

malattie: non sono per nulla paragonabili. Infatti, mentre per la SARS si parla di *epidemia*, per il COVID-19 si parla di *pandemia*. L'OMS ha contato per l'epidemia di SARS un totale di 8096 infetti e 774 decessi in tutto il mondo e per la pandemia di COVID-19 (con riferimento al 27 Giugno 2020) un numero di casi pari a 9653048 ed un numero di decessi pari a 491128 [9]<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup>I dati aggiornati quotidianamente sono reperibili sul sito ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità al link <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

## Appendice A

### Criteri per la stabilità locale

Dato il sistema planare (1.7) si possono ottenere informazioni sul comportamento delle soluzioni *linearizzando* attorno al punto di equilibrio  $(x^*, y^*)$ . Se si considera la perturbazione di una soluzione che parte da una condizione iniziale vicino all'equilibrio  $x(\tau) = u(\tau) + x^*$  e  $y(\tau) = \nu(\tau) + y^*$  si ha

$$\begin{cases} x' = f(x, y) \\ y' = g(x, y) \end{cases} \rightarrow \begin{cases} u' = f(u + x^*, \nu + y^*) \\ \nu' = g(u + x^*, \nu + y^*) \end{cases} \quad (\text{A.1})$$

Supponendo che  $f$  e  $g$  siano almeno di classe  $C^2$  si può fare uno sviluppo in serie di Taylor; se le perturbazioni sono piccole  $u \approx 0$ ,  $\nu \approx 0$  allora i termini al secondo ordine sono trascurabili e siccome  $f(x^*, y^*) = 0$ ,  $g(x^*, y^*) = 0$  si ha:

$$\begin{cases} u' = f_x(x^*, y^*)u(\tau) + f_y(x^*, y^*)\nu(\tau) \\ \nu' = g_x(x^*, y^*)u(\tau) + g_y(x^*, y^*)\nu(\tau) \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Il **Teorema di Hartman-Grobman** afferma che le soluzioni di un sistema autonomo  $n \times n$  di equazioni differenziali ordinarie attorno ad un punto di equilibrio sono qualitativamente simili a quelle del sistema linearizzato attorno a quel punto. Questo vale solo quando nessuno degli autovalori di  $J$ , la matrice jacobiana valutata nel punto di equilibrio, ha parte reale nulla.

$$J = \begin{pmatrix} f_x(x, y) & f_y(x, y) \\ g_x(x, y) & g_y(x, y) \end{pmatrix} \Big|_{x=x^*, y=y^*} \quad (\text{A.3})$$

Il sistema (A.2) si può scrivere nella forma

$$\begin{cases} u' = au(\tau) + b\nu(\tau) \\ \nu' = cu(\tau) + d\nu(\tau) \end{cases} \quad (\text{A.4})$$

dove  $a, b, c, d$  sono costanti note. Un punto di equilibrio per questo sistema è sicuramente il punto  $(0, 0)$ . Poi, se la matrice dei coefficienti  $A = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$  è una matrice invertibile, ovvero  $\text{Det } A \neq 0$ , allora  $(0, 0)$  è l'unico punto di equilibrio. Se

il sistema (A.4) è ottenuto dalla linearizzazione attorno al punto  $(x^*, y^*)$ , allora la matrice  $A$  corrisponde a  $J$ . Nell'ipotesi  $\text{Det } A = \text{Det } J \neq 0$  il punto di equilibrio è isolato, cioè preso un intorno del punto non vi sono altri equilibri.

Le soluzioni del sistema (A.4) sono nella forma  $u(\tau) = \bar{u} \exp\{\lambda\tau\}$  e  $\nu(\tau) = \bar{\nu} \exp\{\lambda\tau\}$ , dunque il sistema si riscrive dopo aver semplificato gli esponenziali

$$\begin{cases} a\bar{u} + b\bar{\nu} = \lambda\bar{u} \\ c\bar{u} + d\bar{\nu} = \lambda\bar{\nu} \end{cases} \quad (\text{A.5})$$

$\bar{u}$  e  $\bar{\nu}$  sono costanti non nulle. Questo è un sistema lineare omogeneo che ammette soluzione non banale se il determinante è nullo:

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = (a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0 \quad (\text{A.6})$$

È stata ottenuta l'equazione caratteristica del sistema linearizzato

$$\lambda^2 - p\lambda + q = 0, \quad \text{con } p = a + d = \text{Tr } J \text{ e } q = ad - bc = \text{Det } J$$

Le soluzioni di quest'equazione sono dunque gli autovalori di  $J$ .

Ci si chiede in quale caso l'equilibrio  $(x^*, y^*)$  è localmente asintoticamente stabile quando le perturbazioni  $u$  e  $\nu$  tendono a zero. Si possono studiare tre casi.

1.  $\lambda_1$  e  $\lambda_2$  sono reali e distinti. In questo caso le soluzioni del sistema sono

$$u(\tau) = C_1 e^{\lambda_1 \tau} + C_2 e^{\lambda_2 \tau}, \quad \nu(\tau) = C_3 e^{\lambda_1 \tau} + C_4 e^{\lambda_2 \tau}$$

Si vede che  $u \rightarrow 0$  e  $\nu \rightarrow 0$  se e solo se  $\lambda_1 < 0$  e  $\lambda_2 < 0$ .

2. Gli autovalori di  $J$  sono reali e uguali  $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ . Le soluzioni sono

$$u(\tau) = C_1 e^{\lambda \tau} + C_2 \tau e^{\lambda \tau}, \quad \nu(\tau) = C_3 e^{\lambda \tau} + C_4 \tau e^{\lambda \tau}$$

Si vede che  $u \rightarrow 0$  e  $\nu \rightarrow 0$  se e solo se  $\lambda < 0$ .

3.  $\lambda_1 = \xi + \eta i$  e  $\lambda_2 = \xi - \eta i$  sono complessi coniugati. Dunque si ha

$$\begin{aligned} u(\tau) &= C_1 e^{\xi \tau} \sin \eta \tau + C_2 e^{\xi \tau} \cos \eta \tau \\ \nu(\tau) &= C_3 e^{\xi \tau} \sin \eta \tau + C_4 e^{\xi \tau} \cos \eta \tau \end{aligned}$$

Si vede che  $u \rightarrow 0$  e  $\nu \rightarrow 0$  se e solo se  $\Re[\lambda_1] = \Re[\lambda_2] = \xi < 0$ .

$C_1, C_2, C_3, C_4$  sono costanti arbitrarie.

I risultati ottenuti si riassumono nel seguente

**Teorema.** *Condizione necessaria e sufficiente affinché un equilibrio sia localmente asintoticamente stabile è che tutti gli autovalori della matrice Jacobiana valutata nel punto di equilibrio abbiano parte reale negativa.*

## Appendice B

# Criteri per la stabilità globale

Sia  $x^*$  un punto di equilibrio per  $x' = f(x)$  dove  $f : x \in \mathbb{R}^n \rightarrow f(x) \in \mathbb{R}^n$ .  
Sia  $V(x)$  con  $V : x \in \mathbb{R}^n \rightarrow V(x) \in \mathbb{R}$  una funzione scalare continua.

**Definizione.**  $V(x)$  è detta *radialmente non limitata* se

$$V(x) \rightarrow \infty \quad \text{quando} \quad \|x\| \rightarrow \infty.$$

**Definizione.**  $V(x)$  si dice *globalmente definita positiva* se

$$V(x^*) = 0 \quad \text{e} \quad V(x) > 0 \quad \forall x \neq x^*.$$

Se si definiscono le derivate di  $V(x)$  lungo le soluzioni del sistema  $x' = f(x)$  come

$$V'(x) = \frac{d}{dt} V(x(t)) = \frac{\partial V}{\partial x} \frac{dx}{dt}$$

allora si ha il seguente:

**Teorema** (di Lyapunov). *Se  $V(x)$  è globalmente definita positiva, radialmente non limitata ed è tale che  $V'(x) < 0 \quad \forall x \neq x^*$  allora  $V(x)$  è detta **funzione di Lyapunov** e il punto di equilibrio  $x^*$  è **globalmente stabile**.*

In generale non ci sono regole per determinare una funzione di Lyapunov, ma, una volta trovata è facile studiare la stabilità globale di un equilibrio.

Spesso si riesce a provare solo la non positività di  $V'(x)$  diversamente da quanto richiesto nel Teorema di Lyapunov in cui  $V'(x) < 0$ . In questi casi si ha il seguente

**Teorema** (di Krasovskii-LaSalle). *Dato il sistema autonomo  $x' = f(x)$  con  $x^*$  punto di equilibrio. Sia  $V : x \in \mathbb{R}^n \rightarrow V(x) \in \mathbb{R}$  una funzione scalare di classe  $C^1(\mathbb{R}^n)$ . Nell'ipotesi che  $V(x)$  sia globalmente definita positiva, radialmente non limitata e tale che  $V'(x) \leq 0 \quad \forall t, x \in \mathbb{R}^n$ , definito l'insieme*

$$\mathcal{S} = \{x \in \mathbb{R}^n \mid V'(x) = 0\} :$$

*se  $\mathcal{S}$  contiene solo il punto di equilibrio  $x^*$ , allora esso è **globalmente stabile**.*

# Bibliografia

- [1] Martcheva, M. (2015). An introduction to mathematical epidemiology (Vol. 61). New York: Springer.
- [2] Wiggins, S. (2003). Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos (Vol. 2). Springer Science & Business Media.
- [3] Gumel, A. B., Ruan, S., Day, T., Watmough, J., Brauer, F., Van den Driessche, P., ... & Wu, J. (2004). Modelling strategies for controlling SARS outbreaks. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 271(1554), 2223-2232.
- [4] Zhao, S., & Chen, H. (2020). Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. *Quantitative Biology*, 1-9.
- [5] Giordano, G., Blanchini, F., Bruno, R., Colaneri, P., Di Filippo, A., Di Matteo, A., & Colaneri, M. (2020). Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature medicine*, 1-6.
- [6] Marrone, C. (2020). Coronavirus, quanto rapidamente si diffonde sulle superfici? E per quanto sopravvive?. *Corriere della Sera*. Consultato in data Giugno 27, 2020, tratto da [https://www.corriere.it/salute/dermatologia/20\\_giugno\\_09/coronavirus-quanto-rapidamente-si-diffonde-superfici-quanto-sopravvive-5a3409c6-aa4c-11ea-96b1-0359b9449147.shtml](https://www.corriere.it/salute/dermatologia/20_giugno_09/coronavirus-quanto-rapidamente-si-diffonde-superfici-quanto-sopravvive-5a3409c6-aa4c-11ea-96b1-0359b9449147.shtml)
- [7] Marrone, C. (2020). Gli asintomatici sono contagiosi? Ecco cosa dice la scienza. *Corriere della Sera*. Consultato in data Giugno 27, 2020, tratto da [https://www.corriere.it/salute/malattie\\_infettive/20\\_giugno\\_10/coronavirus-che-cosa-dice-scienza-ruolo-asintomatici-2b8c7a84-aaf3-11ea-ab2d-35b3b77b559f.shtml](https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_giugno_10/coronavirus-che-cosa-dice-scienza-ruolo-asintomatici-2b8c7a84-aaf3-11ea-ab2d-35b3b77b559f.shtml)
- [8] Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *Jama*, 323(15), 1502-1503.

- [9] World Health Organization. (2020), Coronavirus disease (COVID-19): situation report, 159.