
Matematica, Cultura e Società

RIVISTA DELL'UNIONE MATEMATICA ITALIANA

MARIA GROPPI, ROSSELLA DELLA MARCA

Modelli epidemiologici e vaccinazioni: da Bernoulli a oggi

Matematica, Cultura e Società. Rivista dell'Unione Matematica Italiana, Serie 1, Vol. 3
(2018), n.1, p. 45–59.

Unione Matematica Italiana

[<http://www.bdim.eu/item?id=RUMI_2018_1_3_1_45_0>](http://www.bdim.eu/item?id=RUMI_2018_1_3_1_45_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)*

SIMAI & UMI

<http://www.bdim.eu/>

Modelli epidemiologici e vaccinazioni: da Bernoulli a oggi

MARIA GROPPI

Università di Parma

E-mail: maria.groppi@unipr.it

ROSSELLA DELLA MARCA

Università di Parma

E-mail: rossella.dellamarca@unipr.it

Sommario: *In questa rassegna vengono richiamati i modelli matematici alla base dell'epidemiologia matematica e vengono presentati alcuni modelli recenti di epidemiologia comportamentale, che permettono di rappresentare il processo decisionale che sta alla base della scelta di vaccinare. Verranno considerati a tale scopo modelli di tipo SIRV (Suscettibili – Infetti – Rimossi – Vaccinati) in cui la frazione di popolazione vaccinata $p(t)$ può dipendere da processi di imitazione (come in teoria dei giochi) o dalle informazioni (passate e presenti) disponibili. Infine verrà discusso un problema di controllo ottimo che permette di identificare il profilo temporale delle strategie di persuasione a vaccinare che le autorità sanitarie possono esercitare.*

Abstract: *In this review, we recall the basic models of mathematical epidemiology and present some of their recent advances in the context of behavioral epidemiology. Such new models allow to mathematically represent the decision-making process ruling the immunization choices. In particular, a SIRV (Susceptibles – Infectious – Removed – Vaccinated) model is considered, where vaccine uptake levels can depend on imitation processes (as in game theory) or on the (past and present) available information about the disease status. Finally, an optimal control problem is discussed in order to identify the temporal profile of persuasive campaigns for vaccination that public health systems can implement.*

Parole chiave: Modelli SIR – epidemiologia comportamentale – controllo ottimo

1. – Introduzione

La diffusione di malattie infettive è un'emergenza da fronteggiare con tutte le risorse possibili. I modelli matematici rappresentano uno strumento importante per lo studio delle epidemie, fornendo previsioni sullo sviluppo del contagio e indicazioni sulle strategie di intervento. La modellizzazione matematica oggi è di supporto alle decisioni delle

autorità sanitarie riguardanti il controllo sia di malattie tradizionali ed endemiche (come il morbillo e le influenze stagionali), sia di infezioni emergenti e riemergenti (come l'AIDS, la SARS, l'Ebola).

È ben noto che la diffusione di una malattia infettiva è veicolata soprattutto dai contatti tra gli individui, che sono tanto più numerosi quanto più la popolazione è densa; la densità quindi aumenta le possibilità di infezione. Per alcune malattie esistono protocolli di gestione che prevedono misure di prevenzione (come ad esempio la vaccinazione). Per altre malattie emergenti (poco note) si tenta un

Accettato: il 16 maggio 2018.

controllo con isolamento dei casi accertati e quarantena dei sospetti infetti, per diminuire la possibilità di trasmissione. In entrambi i casi, tuttavia, l'effettivo successo dei protocolli di intervento si basa su un fattore chiave per molti anni trascurato dai modelli matematici: il comportamento umano. Difatti, laddove le misure da adottare per contrastare un'epidemia sono su base volontaria, le scelte individuali possono influire anche in maniera decisiva sulla trasmissione delle infezioni.

In questo contesto, gioca un ruolo fondamentale la scelta della immunizzazione, inevitabilmente influenzata dall'informazione corrente e/o passata sulla malattia e dai potenziali rischi e benefici derivanti dalla vaccinazione. Si pensi ad esempio a quanti genitori decidono di non vaccinare i propri figli per evitare effetti collaterali al vaccino, contando invece sull'*immunità di gregge*. Questo ed altri meccanismi *pseudo-razionali* minacciano di fatto il raggiungimento di un'adeguata copertura vaccinale e preoccupano sempre più le autorità sanitarie dei Paesi con regimi di immunizzazione volontaria. Per tale motivo, a partire dai primi anni 2000 è stata introdotta l'*epidemiologia comportamentale delle malattie infettive* [22], allo scopo di integrare nei modelli epidemici il ruolo giocato dal comportamento umano.

In questo articolo verranno dapprima brevemente descritti in modo elementare i principali modelli matematici che costituiscono la base dell'epidemiologia matematica [2, 21, 26]. Tali modelli verranno poi estesi secondo due approcci tipici dell'epidemiologia comportamentale in grado di catturare i meccanismi che governano il processo decisionale di vaccinare. Infine si presenterà un'applicazione della teoria del controllo ottimo per individuare il profilo temporale delle strategie di persuasione a vaccinare che le autorità sanitarie possono esercitare.

2. – Il modello di Bernoulli per il vaiolo

La storia dei modelli matematici epidemiologici inizia più di 250 anni fa con Daniel Bernoulli (1700-1782), fisico e matematico francese, che presentò la prima trattazione teorica del problema della diffusione del vaiolo. Nei primi anni del Settecento (1712/14) la progenie del Re Sole (Luigi XIV) era stata stermi-

nata da questa malattia (che fece tra le vittime Maria Adelaide di Borgogna e suo marito; suo figlio Luigi e il duca di Berry), quindi il problema era di grande attualità. Una possibile strategia per contrastare la diffusione del vaiolo era all'epoca rappresentata dalla cosiddetta *vaiolizzazione* (in auge prima della vaccinazione che ebbe inizio dagli studi di Jenner [20] del 1798 [2]) che consisteva nell'inoculare, nel soggetto da immunizzare, materiale infetto prelevato da soggetti malati. Nel saggio [4] del 1760, Bernoulli volle mostrare i vantaggi che conseguono da tale sorta di "vaccinazione" preventiva e, a questo scopo, si servì di un'argomentazione di tipo matematico.

Il lavoro di Bernoulli, di cui qui presentiamo una breve e semplificata rivisitazione [2], si basa sull'idea di confrontare l'evoluzione nel tempo di una stessa coorte di individui in due casi:

1. la coorte è composta da individui vaccinati alla nascita e quindi immuni, esposti solo alla mortalità demografica;
2. la coorte è composta da individui non vaccinati, esposti al contagio e alla conseguente mortalità, oltre che a quella demografica.

Nel caso 1., se si indica con $N(t)$ il numero di individui sopravvissuti fino all'età t e N_0 il numero di individui al tempo iniziale, cioè i neonati, la legge che determina l'evoluzione della variabile di stato $N(t)$ risulta di tipo malthusiano

$$\dot{N}(t) = -mN(t), \quad N(0) = N_0,$$

dove la notazione con punto in alto indica la derivata rispetto a t . In tale equazione, m è il tasso pro-capite di mortalità naturale, ossia per cause non dipendenti dall'epidemia, che viene supposto costante.

La soluzione

$$(1) \quad N(t) = N_0 \exp(-mt)$$

prescriverà un'estinzione della coorte tanto più rapida quanto più è alto il tasso di mortalità m .

Nel caso 2. considerato da Bernoulli, la coorte è esposta al contagio ed è possibile suddividere gli individui in due compartimenti:

- i suscettibili, ossia gli individui sani che possono contrarre l'infezione, il cui numero dei sopravvissuti fino all'età t è rappresentato dalla funzione $S(t)$;

- gli immunizzati, ossia coloro che hanno contratto l'infezione e sono sopravvissuti, sviluppando immunità alla malattia, la cui numerosità in riferimento all'età t sarà data dalla funzione $R(t)$.

In questo caso, oltre alla mortalità naturale (di tasso specifico m), occorre tener conto del processo di contagio e della mortalità indotta dalla malattia. Indicati con c il tasso pro-capite di contagio e con M la probabilità di mortalità per la malattia ($1 - M$ sarà quindi la probabilità di sopravvivenza), il modello matematico sarà descritto dal seguente sistema di due equazioni differenziali per l'evoluzione delle variabili di stato S, R :

$$(2) \quad \begin{aligned} \dot{S}(t) &= -mS(t) - cS(t) \\ \dot{R}(t) &= -mR(t) + c(1 - M)S(t), \end{aligned}$$

con dati iniziali $S(0) = N_0 > 0, R(0) = 0$ (all'istante iniziale non vi sono individui immunizzati perché la coorte non ha ancora sperimentato la malattia).

La soluzione della prima equazione è ancora una curva esponenziale e predice che i sani suscettibili si estinguono con velocità data dalla somma dei tassi di mortalità naturale e di contagio, maggiore di quella considerata nel caso 1.

L'evoluzione del numero totale di individui sopravvissuti fino all'età t , $N(t) = S(t) + R(t)$, prescritta dal sistema di equazioni precedente risulta data dalla seguente funzione:

$$(3) \quad N(t) = N_0 \exp(-mt) [1 - M(1 - \exp(-ct))]$$

caratterizzata da una più veloce decrescita a zero rispetto al caso considerato nello scenario 1. Dal confronto di (1) e (3), possiamo notare che l'evoluzione (ideale) della coorte isolata (vaccinata) durante la malattia e quella della coorte esposta al contagio sono tanto più simili quanto più piccoli sono M e c .

L'andamento di N in funzione dell'età t , per due diversi valori del tasso di contagio c , è riportato in Figura 1 e confrontato con il corrispondente andamento nel caso 1.

Il confronto tra i due scenari costituisce per Bernoulli un'argomentazione a supporto della vaiolizzazione; in proposito, nel saggio del 1760, egli scriveva “[...] mi auguro solo che in una questione che riguarda così da vicino il bene dell'umanità, si

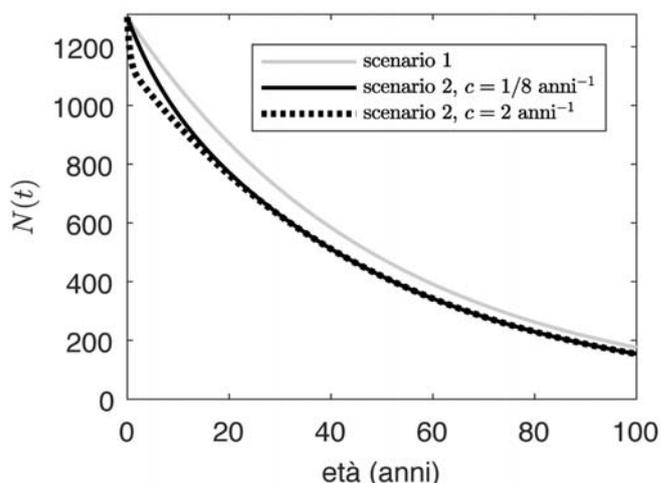


Fig. 1. – Modello di Bernoulli: andamento del numero totale di individui sopravvissuti in funzione dell'età nello scenario 1 (linea grigia), e nello scenario 2 per $c = 1/8 \text{ anni}^{-1}$ (utilizzato da Bernoulli [2], linea nera continua) e per $c = 2 \text{ anni}^{-1}$ (linea nera puntinata). Valori fissati dei parametri: $M = 1/8$ (da Bernoulli [2]), $m = 1/50 \text{ anni}^{-1}$, $N_0 = 1300$.

decida con la piena consapevolezza che un po' di analisi e di calcolo possono fornire”.

Le argomentazioni di Bernoulli furono criticate da d'Alembert poco dopo, in particolare per quanto riguarda l'assunzione dell'indipendenza dall'età degli individui del tasso di contagio e della probabilità di mortalità indotta dalla malattia. D'Alembert propose allora un modello alternativo, dando inizio a una famosa disputa tra i due scienziati (per approfondimenti si veda [2, 6, 12, 14]).

3. – Il modello di Kermack e McKendrick

Il modello di Bernoulli segna l'inizio della epidemiologia matematica. Per assistere al pieno coinvolgimento della modellizzazione matematica nelle questioni epidemiologiche bisogna però attendere l'inizio del secolo scorso. Il passo decisivo si compie negli anni intorno al 1920, definiti la Golden Age della Biologia teorica, con la modellizzazione matematica della malaria da parte di Ronald Ross (premio Nobel per la Medicina nel 1902) e con il modello SIR di Kermack e McKendrick del 1927, modello matematico generale compartimentale che sta alla base di tutta la modellistica, anche più recente, per lo studio delle epidemie [21].

Come curiosità, segnaliamo che in tempi recenti tale modello compartimentale è stato anche impiegato come base per studiare la dinamica di popolazioni che subiscono l'attacco da parte degli zombie, un tema caro alla filmografia moderna e al mondo dei fumetti [25].

Il modello SIR prende nome dai tre compartimenti in cui viene suddivisa la popolazione totale:

- *S*: suscettibili, cioè i sani che possono essere infettati dalla malattia;
- *I*: infetti, cioè coloro che hanno contratto la malattia e possono trasmetterla;
- *R*: rimossi, ossia coloro che, dopo essere stati malati, non sono più infetti perché guariti e immunizzati, oppure in quarantena, oppure deceduti.

Si considera inoltre il singolo episodio epidemico, il quale si svolge in un arco temporale sufficientemente breve da giustificare l'ipotesi che durante l'epidemia la popolazione non si riproduca e la causa prevalente di morte sia proprio la malattia.

Le altre assunzioni alla base del modello SIR sono:

- la popolazione è omogenea (ossia si tralasciano le differenze di sesso, di età e di localizzazione spaziale), isolata e la numerosità totale $S(t) + I(t) + R(t) = N$ è costante nel tempo;
- non vi è incubazione per il morbo, il contagio e l'eventuale immunità sono istantanei;
- il meccanismo di contagio non è influenzato dal calo della popolazione *attiva* (che esclude cioè gli individui deceduti a causa della malattia);
- tutti gli individui infetti sono ugualmente contagiosi, cioè l'infettività non dipende da quanto tempo è passato dal momento in cui l'infezione è stata contratta.

Chiaramente queste ipotesi determinano una descrizione approssimata e grossolana della diffusione di un'epidemia, però sono accettabili entro certi limiti. L'impostazione della legge di evoluzione dei tre compartimenti si compie definendo il modo in cui gli individui si ammalano e guariscono, secondo un percorso individuale che può essere descritto dallo schema mostrato in Figura 2.

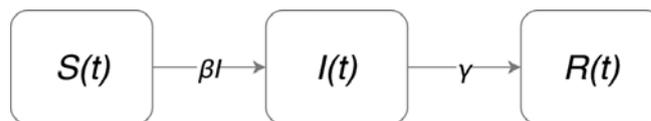


Fig. 2. – Schema del modello di Kermack e McKendrick.

In questo schema, il termine βI rappresenta la cosiddetta *forza di infezione*, cioè il tasso pro-capite secondo cui gli individui suscettibili diventano infettivi, che è qui assunto proporzionale al numero di individui infetti $I(t)$ con costante di proporzionalità β , detta *tasso specifico di infezione*. Il coefficiente γ , detto *tasso di rimozione*, denota il tasso pro-capite secondo cui gli infettivi escono dal processo di infezione in quanto guariti e immunizzati o ospedalizzati o deceduti a causa dell'infezione.

In realtà, una formulazione più generale della forza di infezione $g(t)$ è data da:

$$(4) \quad g(t) = \frac{\tilde{\beta}(N)}{N} I(t),$$

dove $\tilde{\beta}(N)$ può dipendere dalla densità della popolazione e rappresenta il numero di contatti *efficaci* nell'unità di tempo. Nel modello in esame si è assunto che $\tilde{\beta}(N)$ cresca proporzionalmente alla numerosità della popolazione N , cioè $\tilde{\beta}(N) = \beta N$, e il relativo meccanismo di infezione prende in tal caso il nome di (*pseudo*) *mass action*. Tuttavia, una formulazione più realistica sulla base delle evidenze sperimentali corrisponde a supporre che $\tilde{\beta}(N) = \beta$ sia costante e di conseguenza $g = \beta I/N$. In questo caso il relativo meccanismo di infezione è detto *true mass action* (per approfondimenti si veda [18]).

Le equazioni differenziali che descrivono i meccanismi sopra descritti e portati in conto dal modello SIR risultano allora le seguenti:

$$(5) \quad \begin{aligned} \dot{S}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \dot{R}(t) &= \gamma I(t), \end{aligned}$$

con condizioni iniziali assegnate $S(0) > 0$, $I(0) > 0$, $R(0) \geq 0$.

Gli andamenti delle soluzioni del sistema, confrontati con i dati osservati relativi ad epidemie passate, mostrano che il modello ben si adatta a

situazioni reali, ma il fatto più interessante è che esso permette l'identificazione di parametri chiave che caratterizzano le epidemie. In particolare gioca un ruolo fondamentale il rapporto tra il tasso di rimozione γ e il tasso di infezione β , detto soglia epidemologica $S^* = \gamma/\beta$. Riscrivendo la seconda equazione in (5) come

$$\dot{I}(t) = (\beta S(t) - \gamma)I(t),$$

segue immediatamente che all'istante iniziale

$$\dot{I}(0) > 0 \iff S(0) > S^*.$$

Inoltre, dalla prima equazione in (5), $S(t) < S(0)$ per ogni t . In altre parole, comunque si scelgano β e γ positivi, gli andamenti qualitativi nel tempo sono sostanzialmente di due tipi: se il numero iniziale $S(0)$ di suscettibili è inferiore a S^* , la malattia si estingue senza generare nuovi infetti e con conseguenze limitate (Figura 3, pannello A); se invece il numero iniziale $S(0)$ di suscettibili è superiore a S^* , la malattia si propaga fino a raggiungere il picco dell'infezione, per poi tendere all'estinzione (Figura 3, pannello B). In ogni caso, si può dimostrare che alla fine dell'epidemia non tutti i suscettibili iniziali sono stati infettati, cioè $S(t)$ si avvicina asintoticamente a un valore limite, S_∞ , strettamente positivo, come è evidente in Figura 3.

Tale comportamento a soglia può essere caratterizzato equivalentemente introducendo il rapporto

$S(0)/S^*$; se tale rapporto è inferiore a 1, allora la malattia si estinguerà, se è superiore a 1 l'epidemia raggiungerà il picco di infezione.

Supposto $I(0) \sim 0$, come è ragionevole che sia all'inizio dell'epidemia, il rapporto $S(0)/S^*$ diventa:

$$(6) \quad \frac{S(0)}{S^*} = \frac{\beta}{\gamma} (N - R(0)).$$

Tale formulazione mostra più chiaramente che gli individui che sono inizialmente immuni dalla malattia (quantificati da $R(0)$) agiscono come una barriera nella diffusione dell'infezione, rallentando o impedendo la trasmissione della malattia e proteggendo gli altri individui (il cosiddetto fenomeno dell'*immunità di gregge*). In generale, l'immunità di un individuo può essere acquisita in conseguenza a una infezione naturale o attraverso mezzi artificiali, come la vaccinazione, che discuteremo più in dettaglio nel seguito.

L'esempio precedente mostra l'esistenza di un parametro, cruciale per i modelli epidemiologici, il cui valore determina la possibilità di diffusione dell'infezione. Tale parametro, per la prima volta notato da Kermack e McKendrick [21], è detto *numero riproduttivo di base*, si indica universalmente con \mathcal{R}_0 e rappresenta il numero di nuovi casi prodotti da un individuo infetto, nel corso della sua malattia, in una popolazione tutta suscettibile. \mathcal{R}_0 è, per definizione, un parametro soglia in grado di stabilire se

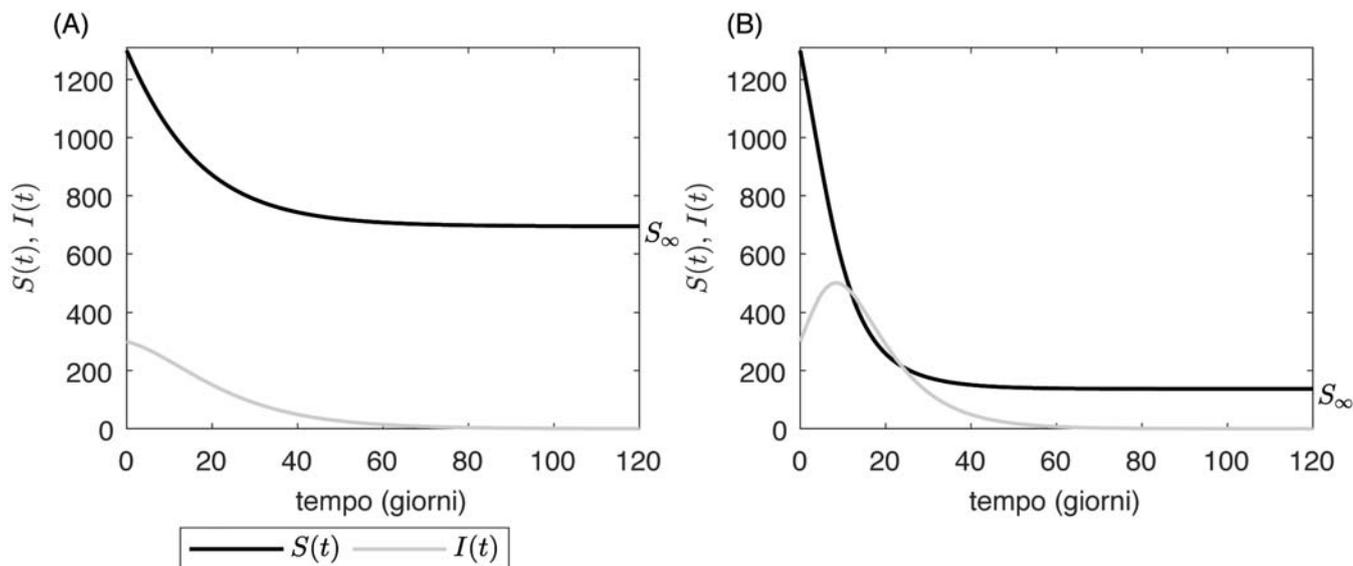


Fig. 3. – Modello SIR: andamenti di suscettibili e infetti in funzione del tempo per $S(0)/S^* = 0.9$ (pannello A) e $S(0)/S^* = 2$ (pannello B). Valori dei parametri: $\gamma = 1/8$ giorni⁻¹, $S(0) = 1300$, $I(0) = 300$.

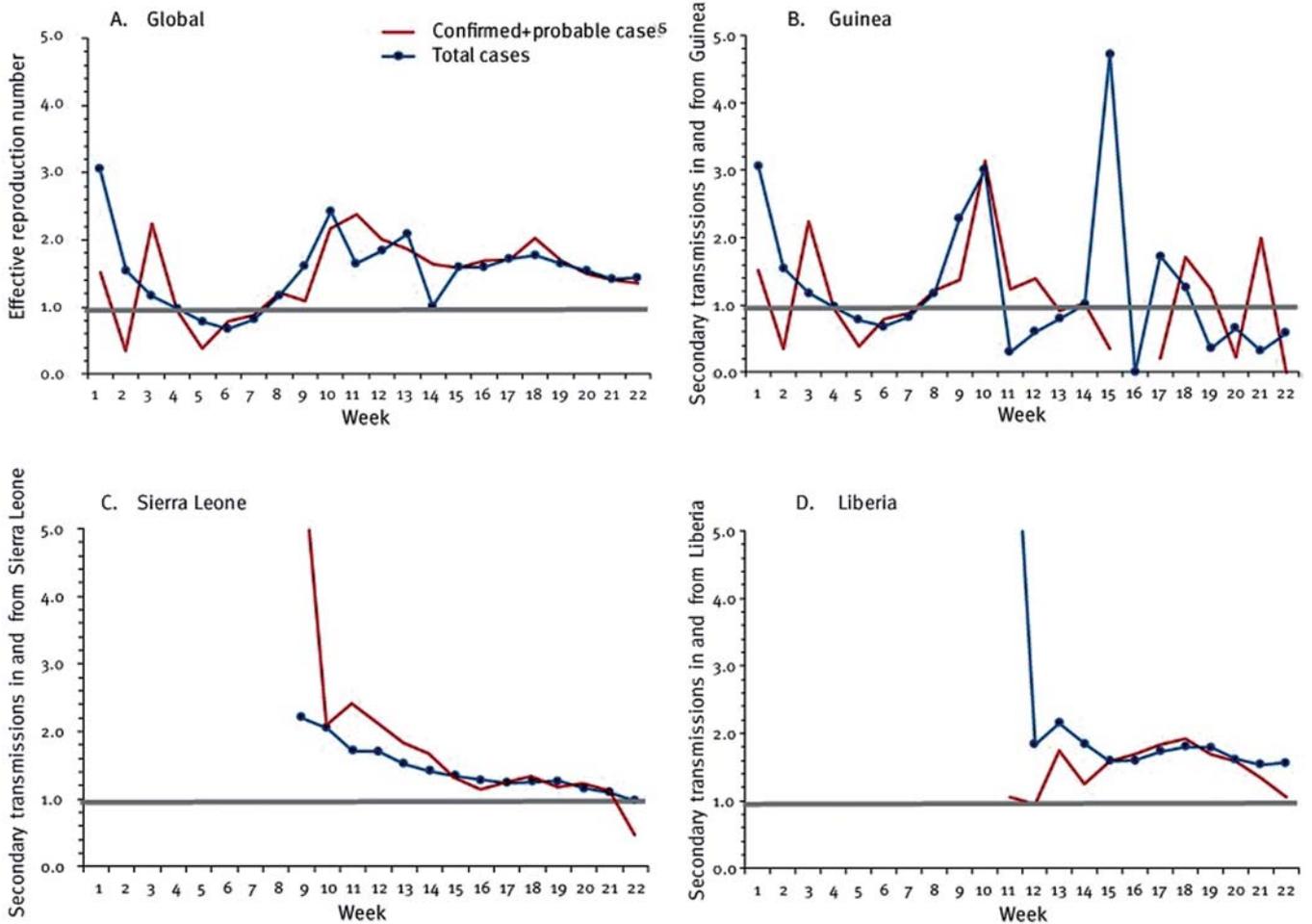


Fig. 4. – (tratta da [27]). Stime del numero riproduttivo effettivo \mathcal{R}_E per l'epidemia di Ebola nel periodo Marzo-Agosto 2014 nell'Africa occidentale (A), in Guinea Bissau (B), in Sierra Leone (C), in Liberia (D).

l'infezione sarà in grado di esplodere e l'epidemia invaderà la popolazione ($\mathcal{R}_0 > 1$), oppure la malattia si estinguerà con conseguenze limitate ($\mathcal{R}_0 < 1$).

Nell'ipotesi che la popolazione totale (costante) N sia quasi del tutto formata da individui suscettibili (ossia $N \sim S(0)$), si definisce per il modello SIR:

$$(7) \quad \mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{\gamma}.$$

Inoltre, si definisce *numero riproduttivo effettivo*:

$$(8) \quad \mathcal{R}_E(t) = \mathcal{R}_0 \frac{S(t)}{N};$$

ed è un parametro che segue nel tempo l'epidemia. Il valore di quest'ultimo, confrontato con 1, indica ad ogni istante temporale se l'epidemia va verso l'estinzione oppure sta dilagando.

Per il modello SIR si ha $\mathcal{R}_E(t) = S(t)/S^*$, che al tempo 0 diventa $\mathcal{R}_E(0) = S(0)/S^*$, proprio il rapporto discusso in precedenza. Poiché, in questo caso, $\mathcal{R}_E(t) \leq \mathcal{R}_E(0)$, si ritrova che la condizione $S(0)/S^* < 1$ assicura l'estinzione dell'epidemia senza generazione di nuovi infetti.

In ogni modello epidemiologico si può definire in modo opportuno il numero riproduttivo di base e di conseguenza quello effettivo. Anche nella devastante epidemia di Ebola diffusasi in Africa Occidentale nel corso del 2014 sono stati calcolati sia i valori effettivi di \mathcal{R}_E che quelli stimati [27] (sulla base di modelli deterministici e probabilistici) e ciò ha permesso di dare indicazioni sull'andamento dell'epidemia nei vari Paesi interessati al problema; in Figura 4 possiamo osservare che il numero riproduttivo di Ebola in Africa Occidentale è stato oscillante, a volte è stato prossimo a 2, ma è risultato sempre maggiore

di 1 fino alla fine di Agosto 2014, quando effettivamente l'epidemia era tragicamente ancora in fase di espansione.

Compito delle autorità sanitarie è attuare strategie che cerchino di ridurre \mathcal{R}_E (o \mathcal{R}_0) sotto la soglia critica 1, anche con il supporto dei modelli matematici. Nel caso del modello SIR, \mathcal{R}_E è definito da (8), con \mathcal{R}_0 dato da (7), ed è direttamente proporzionale al tasso di infezione e inversamente proporzionale al tasso di rimozione. Di conseguenza, possibili strategie per ridurlo consistono nel diminuire il tasso di infezione β tramite vaccinazione, profilassi, misure di prevenzione, quali chiusura di scuole e luoghi pubblici, riduzione degli spostamenti, . . ., oppure nell'aumentare il tasso di rimozione γ tramite l'aumento dell'efficienza delle misure di sorveglianza e controllo (ospedalizzazione, isolamento, quarantena, . . .).

4. – Dal modello SIR al modello SIRV

Il modello SIR di Kermack e McKendrick è nella sua semplicità una base solida su cui si reggono tutt'oggi la maggior parte dei modelli matematici di tipo compartimentale.

Tuttavia, tale modello, predicendo in ogni caso l'estinzione dell'infezione, non è in grado di portare in conto l'eventuale *endemicità* della malattia. L'*endemicità* è la capacità di una malattia di persistere per lungo tempo in una popolazione e pertanto costituisce una grave minaccia alla salute pubblica.

Tra i possibili modi di estendere il modello SIR in questa direzione, quello più naturale è considerare la demografia, ossia processi di immissione di nuovi individui nel sistema in modo che la popolazione dei suscettibili possa ricostituirsi dopo un'epidemia. Allarghiamo quindi l'orizzonte temporale, che non è necessariamente limitato al singolo episodio epidemico.

Matematicamente, introduciamo le seguenti ipotesi:

- la popolazione è non chiusa, ossia vi è un input (natalità) e un output (mortalità);
- gli individui che entrano nel sistema appartengono al solo compartimento dei suscettibili, mentre escono dal sistema, a seguito di morte naturale, gli individui di tutti i compartimenti;
- i tassi di natalità e mortalità pro-capite sono assunti costanti e coincidenti, essi sono indicati con la lettera m .

Tale modello è descritto dal seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= mN - \beta S(t)I(t) - mS(t) \\ \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - mI(t) \\ \dot{R}(t) &= \gamma I(t) - mR(t), \end{aligned} \quad (9)$$

ed è detto modello SIR con *dinamica vitale stazionaria*. Dalla somma delle equazioni in (9) si osserva che la popolazione totale N è costante nel tempo, questo in virtù dell'aver scelto coincidenti i tassi di natalità e mortalità.

Il numero riproduttivo di base specifico per questo modello è:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N}{m + \gamma}. \quad (10)$$

Tale quantità discende direttamente dalla definizione epidemiologica di \mathcal{R}_0 data nella sezione precedente. Infatti, possiamo notare che: β è il tasso di infezione, N rappresenta la totalità di coloro che possono contrarre la malattia in una popolazione interamente suscettibile e $1/(m + \gamma)$ esprime il tempo di permanenza nel compartimento degli infetti I .

Ancora una volta la condizione di soglia $\mathcal{R}_0 < 1$ è sufficiente a garantire l'estinguersi della malattia. Viceversa, per $\mathcal{R}_0 > 1$, dopo la fase di invasione, non è detto che l'infezione torni a scomparire, come visto per il modello di Kermack e McKendrick. Anzi, si dimostra che la malattia rimarrà endemica, o, matematicamente parlando, il sistema (9) ammette uno stato di *equilibrio endemico, globalmente attrattivo* [29]. Inoltre, si osserverà un alternarsi di fasi epidemiche, seguite da epoche di ricostituzione demografica, il che ben si adatta alla *storia naturale* di molte malattie infettive [29].

Per creare le condizioni per evitare l'*endemicità* di una malattia, è efficace il ricorso alla vaccinazione. Consideriamo pertanto un'estensione del precedente modello SIR con dinamica vitale che tenga conto della possibilità per gli individui suscettibili (cioè i sani esposti al contagio) di essere immunizzati alla nascita per mezzo di un vaccino efficace al 100% e che conferisca un'immunità permanente per tutta la durata della vita.

Vedremo che, quando almeno una parte critica (detta *soglia per l'immunità di gregge*) della popolazione è immune, la malattia potrebbe non persi-

stere più, cessando di essere endemica. Per questioni di brevità, in questa rassegna discuteremo solo il caso in cui il vaccino sia somministrato esclusivamente ai nuovi nati. Ciò ben si adatta alle malattie pediatriche, come il morbillo, la varicella, la polio, la parotite, ecc, che ricoprono un ruolo di particolare interesse per i sistemi sanitari. D'altra parte da questo schema restano escluse altri tipi di infezione non di minore rilevanza come l'influenza stagionale o malattie emergenti e riemergenti (AIDS, malaria, dengue, tubercolosi, ...).

Il modello elementare che andiamo a presentare, nonostante la sua semplicità, riesce a catturare alcuni meccanismi chiave del legame tra vaccinazione e trasmissione dell'infezione. Schematicamente, le ipotesi aggiuntive rispetto al modello (9) sono:

- una frazione costante $p \in (0, 1]$ dei suscettibili è vaccinata alla nascita;
- gli individui vaccinati godono di immunità permanente. Essi vanno a formare un nuovo compartimento (etichettato con la lettera V): dal modello SIR si passa al modello SIRV.

Con l'aggiunta di tali ipotesi, il modello (9) si modifica come segue:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}(t) &= mN(1-p) - \beta S(t)I(t) - mS(t) \\
 \dot{I}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - mI(t) \\
 \dot{R}(t) &= \gamma I(t) - mR(t) \\
 \dot{V}(t) &= mpN - mV(t).
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

Essendo la popolazione totale N costante nel tempo, lo studio del sistema si può ridurre alle sole prime tre equazioni, avendosi $V(t) = N - S(t) - I(t) - R(t)$.

Poiché $p \neq 0$, cioè è presente un'immunità acquisita, allora la popolazione non può essere interamente suscettibile. In tal caso la soglia che riesce a garantire l'eradicazione della malattia è:

$$\mathcal{R}_V = \mathcal{R}_0(1-p) = 1,
 \tag{12}$$

e cioè è il prodotto tra \mathcal{R}_0 dato da (10) e la frazione di neonati non vaccinati. Difatti, se una porzione costante di neonati è vaccinata ad ogni istante t , il rimanente numero di individui suscettibili sarà $S(t) \leq (1-p)N$, e conseguentemente:

$$\mathcal{R}_E(t) \leq \mathcal{R}_V$$

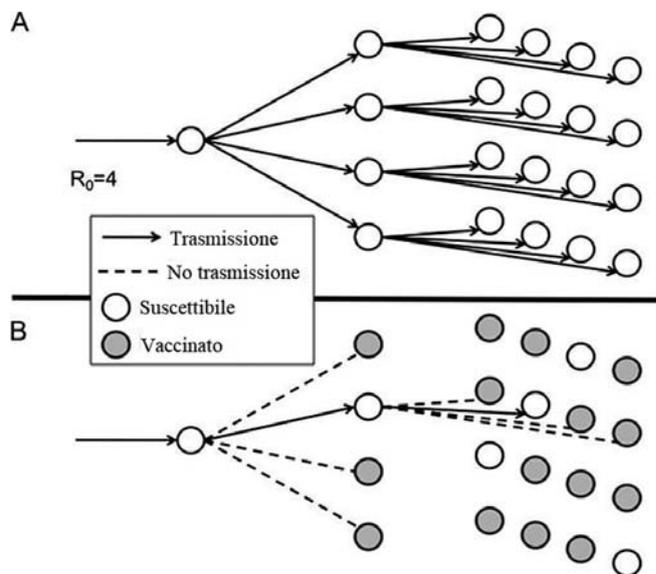


Fig. 5. – Trasmissione di un'infezione su 3 generazioni, assumendo $\mathcal{R}_0 = 4$. Pannello A, trasmissione in una popolazione totalmente suscettibile. Pannello B, trasmissione in una popolazione immune per $3/4$.

per ogni t . Ciò garantisce che la condizione $\mathcal{R}_V < 1$ rappresenta una condizione corretta per l'eliminazione dell'infezione [1]. Viceversa, se $\mathcal{R}_V > 1$, l'infezione non solo invaderà la popolazione, ma rimarrà endemica, cioè, analogamente alla sezione precedente, esiste uno stato di equilibrio endemico, globalmente attrattivo [29]. Ovviamente maggiore sarà la copertura vaccinale, minore sarà la quantità $\mathcal{R}_0(1-p)$ e aumenteranno le chances di essere al riparo da tali circostanze.

A titolo esemplificativo, il diagramma in Figura 5 mostra graficamente come si trasmette l'infezione in una popolazione totalmente suscettibile (pannello A) e in una parzialmente suscettibile (pannello B), assumendo $\mathcal{R}_0 = 4$. Si noti che se i $3/4$ della popolazione risulta immunizzata, allora un caso infetto genererà uno ed un solo nuovo caso di infezione; questo per ogni generazione [17].

È interessante notare che in termini di p la soglia (12) può essere riscritta come:

$$p = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

e quindi $p_c = 1 - 1/\mathcal{R}_0$ rappresenta la frazione minima di neonati vaccinati, superata la quale tutta la popolazione risulta immunizzata ($p > p_c \iff \mathcal{R}_V < 1$).

TABELLA 1 – Stime di \mathcal{R}_0 e della soglia per l'immunità di gregge p_c per alcune ben note malattie infettive (tratte da [11]).

| Malattia | Trasmissione | \mathcal{R}_0 | p_c |
|-----------|------------------|-----------------|--------|
| Morbillo | via aerea | 12-18 | 92-94% |
| Pertosse | | 12-17 | |
| Difterite | saliva | 6-7 | 83-86 |
| Rosolia | via aerea | | |
| Polio | via fecale/orale | 5-7 | 80-86% |
| Vaiolo | via aerea | | |
| Parotite | | | |

Come anticipato ad inizio sezione, p_c è detta anche soglia per l'immunità di gregge. Difatti se $p > p_c$, coloro i quali avranno scelto di non vaccinare i propri figli beneficeranno comunque dell'immunizzazione, in virtù del comportamento del resto della popolazione. Tali individui prendono talvolta l'appellativo di *free riders*.

In Tabella 1 sono riportati per alcune malattie infettive i valori stimati di \mathcal{R}_0 e di p_c sulla base di dati reali. Al primo posto troviamo il morbillo, una malattia ad alto tasso di contagio, che richiede un'elevata copertura vaccinale per essere fronteggiata. Non a caso, recentemente, l'Europa (in particolare la Romania e l'Italia) è stata colpita da un'epidemia di morbillo dovuta a un calo delle coperture vaccinali. A livello mondiale, nel 2016 il morbillo ha causato ben 89 780 morti, soprattutto tra i bambini di età inferiore ai 5 anni [30]. Vedremo nella prossima sezione come i modelli matematici possono essere utili alle autorità sanitarie per prevedere virtualmente, mediante simulazioni degli scenari possibili, i rischi derivanti da un calo delle vaccinazioni.

5. – Il processo decisionale nei confronti della vaccinazione

La vaccinazione è uno dei metodi più efficaci per ridurre la diffusione e la mortalità delle malattie infettive. Per una serie di fattori culturali e sociali, alcuni vaccini non sono obbligatori, sebbene molto efficaci nel prevenire le infezioni, e in molti Paesi si è registrata una crescente diminuzione dell'adesione

alle campagne vaccinali. Ciò ha causato la ricomparsa di alcune malattie che, prevenibili con il vaccino, erano scomparse grazie proprio alla copertura immunitaria.

La riduzione della copertura vaccinale è dovuta alla diffusione di alcuni meccanismi *pseudo-razionali* che portano i genitori a sovrappesare il rischio (reale e immaginario) degli effetti collaterali al vaccino e a non percepire pienamente i rischi reali associati alla malattia. Questo è paradossalmente dovuto alla rarità della presenza della malattia in questione. In effetti, tale rarità fa insorgere in un certo numero di genitori uno *scetticismo razionale* ("Perché dovremmo esporre i nostri bambini agli effetti collaterali al vaccino, se tale malattia è eliminata o molto rara nel nostro Paese?"). Ovviamente questo ragionamento non tiene conto del fatto che la malattia è stata pressoché eliminata in virtù degli alti livelli di copertura vaccinale. Inoltre, altri genitori fanno affidamento sugli effetti dell'immunità di gregge. Anche tale comportamento è irrazionale poiché l'immunità di gregge non è statica e permanente, ma è in continua evoluzione e dipende naturalmente dalla diffusa adesione alle campagne di vaccinazione. Emblematiche in tal senso sono le recenti misure adottate dai governi italiano e francese per contrastare la diffidenza nei confronti della vaccinazione [19, 24].

Data la crescente rilevanza di questi fenomeni, i modelli classici di epidemiologia matematica non possono essere applicati universalmente in quanto non tengono conto del comportamento degli individui di fronte alle decisioni. Come anticipato nell'introduzione, dagli inizi del millennio, il tema della modellizzazione dei comportamenti in occasione di un'epidemia ha riscosso un'attenzione sempre maggiore [22]. Per modellizzare il processo decisionale nei confronti della vaccinazione sono stati adottati principalmente due approcci:

- (i) un approccio *costi-benefici*, tipicamente economico, che fa uso della teoria dei giochi per esaminare il *guadagno* che il singolo individuo percepisce riguardo alla scelta di vaccinare in base ai benefici e ai rischi che ne derivano;
- (ii) un approccio basato sull'informazione, secondo cui la scelta di vaccinare è frutto delle notizie e dei dati passati e presenti disponibili sulla malattia, rappresentati da una nuova variabile di stato M .

Di seguito si illustreranno brevemente le idee alla base dei due differenti approcci.

5.1 – Approccio di tipo economico

Un classico modello di teoria dei giochi basato sulle scelte personali è il *gioco dell'imitazione* (si veda ad esempio [3, 7, 8, 13, 15, 23]). L'idea di base è che la decisione dei genitori di vaccinare o non vaccinare i propri figli sia condotta imitando gli altri che sembrano aver adottato strategie più efficaci. Ciò avviene attraverso i canali della comunicazione privata spontanea.

Volendo seguire la trattazione matematica adottata in [3, 15], è necessario dapprima introdurre il seguente sistema:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}(t) &= mN(1 - p(t)) - \beta S(t) \frac{I(t)}{N} - mS(t) \\
 \dot{I}(t) &= \beta S(t) \frac{I(t)}{N} - \gamma I(t) - mI(t) \\
 \dot{R}(t) &= \gamma I(t) - mR(t) \\
 \dot{V}(t) &= mpN - mV(t),
 \end{aligned}
 \tag{13}$$

dove notiamo che:

- la frazione dei neonati vaccinati $p(t)$ può variare nel tempo;
- la popolazione totale N è nuovamente costante, pertanto non è stata esplicitata la dipendenza temporale;
- la forza di infezione è ora $\beta I(t)/N$, cioè il relativo meccanismo di infezione è di tipo *true mass action* e β assume il significato di numero di contatti efficaci nell'unità di tempo.

La dinamica di V sarà d'ora in poi trascurata potendo essere dedotta da quella delle altre variabili di stato.

Conformemente ai lavori [3, 15], consideriamo come variabili $s(t) = S(t)/N$, $i(t) = I(t)/N$ e $r(t) = R(t)/N$, cioè, rispettivamente, la frazione di individui suscettibili, infetti (ed infettivi) e rimossi (immuni) rispetto alla popolazione totale. Con semplici calcoli, il sistema (13) può essere riscritto come:

$$\begin{aligned}
 \dot{s}(t) &= m(1 - p(t)) - \beta s(t)i(t) - ms(t) \\
 \dot{i}(t) &= \beta s(t)i(t) - \gamma i(t) - mi(t) \\
 \dot{r}(t) &= \gamma i(t) - mr(t),
 \end{aligned}
 \tag{14}$$

dove ora le variabili di stato sono frazioni e assumono pertanto valori compresi tra 0 e 1.

Ciò che resta da determinare è l'equazione che governa la dinamica di $p(t)$, se questa è assunta non costante. Secondo il modello qui in esame, $p(t)$ obbedisce a un processo di imitazione (si veda Appendice A):

$$\dot{p}(t) = k_1 \Delta E(t) p(t) (1 - p(t)),
 \tag{15}$$

dove $\Delta E(t)$ rappresenta il profitto derivante dal vaccinare, il quale è percepito dalle informazioni scambiate durante i contatti sociali tra individui che vaccinano e individui che non vaccinano modellizzati dal termine $p(t)(1 - p(t))$. k_1 è una costante positiva detta *coefficiente di imitazione*, essa rappresenta la velocità con cui il guadagno percepito dall'informazione privata crea nuovi vaccinatori.

Il guadagno percepito $\Delta E(t)$ è una sorta di ago della bilancia tra la decisione di vaccinare o meno. Matematicamente si definisce come la differenza tra due funzioni: la prima rappresenta il costo derivante dal non vaccinare, cioè il rischio percepito di gravi conseguenze della malattia; la seconda il costo derivante dal vaccinare, cioè il rischio percepito di subire un effetto collaterale al vaccino. Facendo riferimento a [7, 8, 13, 15], avremo che:

$$\Delta E(t) = h(i(t)) - \alpha(p(t)),$$

dove $h(i)$ rappresenta il costo percepito della malattia, considerato come una funzione della prevalenza dell'infezione e $\alpha(p)$ è il costo percepito della vaccinazione, cioè il costo percepito del contrarre un effetto collaterale (si veda Appendice A).

In Figura 6 è confrontata la dinamica del modello (14)-(15) con una frazione iniziale di neonati vaccinati $p(0) = 0.95$ (pannelli A e B) con quella del modello (14) con $p(t) = p$ costante uguale a 0.9 (pannelli C e D). Quest'ultima corrisponde alla copertura vaccinale contro il morbillo raggiunta in Italia nel 2008. Si osserva che mentre il modello SIRV (14) con p costante predice oscillazioni smorzate della prevalenza (cioè la cui ampiezza si attenua nel corso degli anni), secondo il modello (14)-(15) si avranno (dopo una fase iniziale transitoria) oscillazioni di ampiezza costante nel tempo. In particolare la malattia risor-

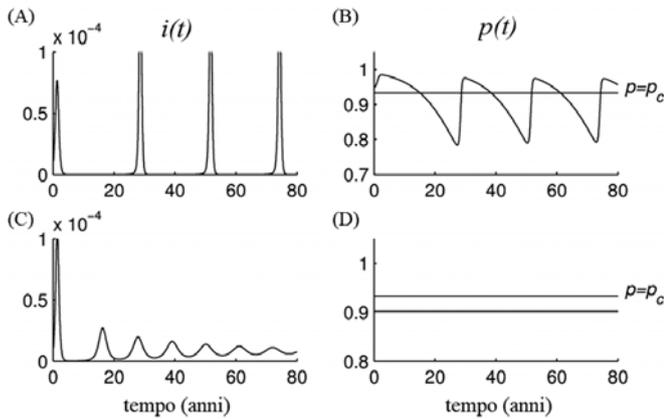


Fig. 6. – (tratta da [15]). Dinamica della frazione di infetti (pannelli A e C) e della copertura vaccinale (pannelli B e D) come predetta dal modello (14)-(15) (pannelli A e B) e dal modello (14) con $p(t) = p$ costante (pannelli C e D). Nelle simulazioni si è scelto $\mathcal{R}_0 = 15$ con \mathcal{R}_0 dato da (10), $p(0) = 0.95$ per il modello (14)-(15) e $p = 0.9$ per il modello (14) con $p(t) = p$ costante.

gerà circa ogni 26-27 anni in conseguenza all'abbassamento periodico della copertura vaccinale negli anni di basso allarme sociale. Un rischio questo che non era stato previsto dal modello classico e che sottolinea l'importanza di tener conto dei fattori comportamentali laddove si sceglie di modellizzare la trasmissione di malattie soggette a misure di prevenzione volontarie.

5.2 – Approccio basato sull'informazione

Un approccio alternativo a quello appena presentato, basato non sul profitto ma sull'informazione, consiste nel modellizzare la funzione di copertura vaccinale p come la somma di due componenti [9, 10, 16]:

- p_0 , che è una costante compresa tra 0 e 1 e rappresenta la frazione di neonati che sono vaccinati indipendentemente dallo stato dell'informazione sulla malattia;
- $p_1(M)$, che è la frazione di neonati che sono vaccinati in dipendenza del rischio percepito (o allarme sociale) legato all'infezione. Essa è funzione della *variabile di informazione* M .

La variabile M dipende senz'altro dallo stato corrente della malattia, ma anche il passato (soprattutto

quello recente) può avere un peso rilevante. Infatti l'informazione relativa alla diffusione di una malattia è raramente istantanea, poiché è generalmente soggetta a ritardi di natura tecnica dovuti a lunghe procedure di routine (test clinici, notifica dei casi, raccolta e propagazione delle informazioni, ecc); inoltre, in alcuni casi può esserci *memoria* di epidemie precedenti e ciò influisce sulla scelta di vaccinare. Come compromesso tra realismo e trattabilità è ad esempio possibile assumere per M la seguente forma integrale [9]:

$$(16) \quad M(t) = \int_{-\infty}^t g(s(\tau), i(\tau)) a \exp(-a(t - \tau)) d\tau,$$

dove

- $g(s, i)$ è una funzione della frazione di suscettibili s e infetti i , detta *sforzo informativo*, che descrive il tipo di informazione sulla malattia (numero di infettivi, numero di nuovi casi, mortalità indotta dalla malattia, ecc.);
- $a \exp(-a(\cdot))$, è il *nucleo di memoria esponenzialmente evanescente*, il quale descrive come la consapevolezza degli individui riguardo i rischi di un'epidemia decresce col passare del tempo.

Tale formulazione di M consente inoltre di ridurre la (16) all'equazione differenziale ordinaria:

$$\dot{M}(t) = a(g(s(t), i(t)) - M(t)).$$

In definitiva, con l'introduzione dell'informazione M così come qui descritta il modello (14) si estende come segue:

$$(17) \quad \begin{aligned} \dot{s}(t) &= m(1 - p(M(t))) - \beta s(t)i(t) - ms(t) \\ \dot{i}(t) &= \beta s(t)i(t) - \gamma i(t) - mi(t) \\ \dot{r}(t) &= \gamma i(t) - mr(t) \\ \dot{M}(t) &= a(g(s(t), i(t)) - M(t)). \end{aligned}$$

Come visto per il modello (14), anche secondo il modello (17) il fattore comportamentale può causare la comparsa di oscillazioni di ampiezza a lungo termine costante [9, 16]. In questo caso, tali oscillazioni sono innescate dalla non istantaneità della reazione della popolazione all'allarme sociale causato dalla malattia.

A scopo illustrativo, la Figura 7 riporta l'andamento della frazione di infetti i (in scala semi-logaritmica) e della funzione $p_1(M)$, qui assunta di tipo Holling II [16], con $p_0 = 0.75$. Si osserva che il periodo delle oscillazioni aumenta fino a raggiungere un valore costante, pari circa a 19 anni. Anche se la funzione p_1 raggiunge, in epoche di elevato allarme sociale, valori vicini al 22% e quindi la copertura immunitaria totale ($p_0 + p_1(M)$) il 97%, il suo significativo declino in periodi inter-epidemic fa sì che la malattia risulti impossibile da eliminare.

6. – Il controllo ottimo come supporto alle politiche sanitarie

Prepararsi ad affrontare una epidemia come ad esempio quella di morbillo vuole dire affrontare un problema con molti dati mancanti. È qui che il modello matematico riveste un ruolo chiave, in quanto permette non solo di prevedere (anche se in maniera approssimata) quale sarà l'andamento qualitativo del contagio, ma anche di verificare virtualmente l'effetto di possibili strategie di intervento.

È proprio su quest'ultimo fronte che stanno avanzando le ultime ricerche: tener conto nel processo di modellizzazione anche degli sforzi (informazione, educazione, infrastrutture, ...) che il sistema sanitario può ragionevolmente esercitare per favorire l'adesione alle campagne vaccinali [7, 8, 13, 15].

Alla base della scelta di una strategia di intervento piuttosto che un'altra influisce significativamente il bilancio tra costi ed efficacia. È possibile suffragare tali scelte con argomenti quantitativi mediante la teoria del controllo ottimo di Pontryagin [28]. Nell'ambito di tale teoria è possibile ad esempio determinare qual è il profilo temporale *ottimale* di una campagna pubblica di persuasione alla vaccinazione in un modello matematico di tipo SEIRp, tale da minimizzare un opportuno funzionale che rappresenta i costi sociali ed economici legati alla malattia [8, 13].

In dettaglio, consideriamo il seguente modello:

$$\begin{aligned}
 \dot{s}(t) &= m(1 - p(t)) - \beta(t)s(t)i(t) - ms(t) \\
 \dot{e}(t) &= \beta(t)s(t)i(t) - \rho e(t) - me(t) \\
 \dot{i}(t) &= \rho e(t) - \gamma i(t) - mi(t) \\
 \dot{r}(t) &= \gamma i(t) - mr(t) \\
 \dot{p}(t) &= (k_1 \Delta E(t)p(t) + u(t))(1 - p(t))
 \end{aligned}
 \tag{18}$$

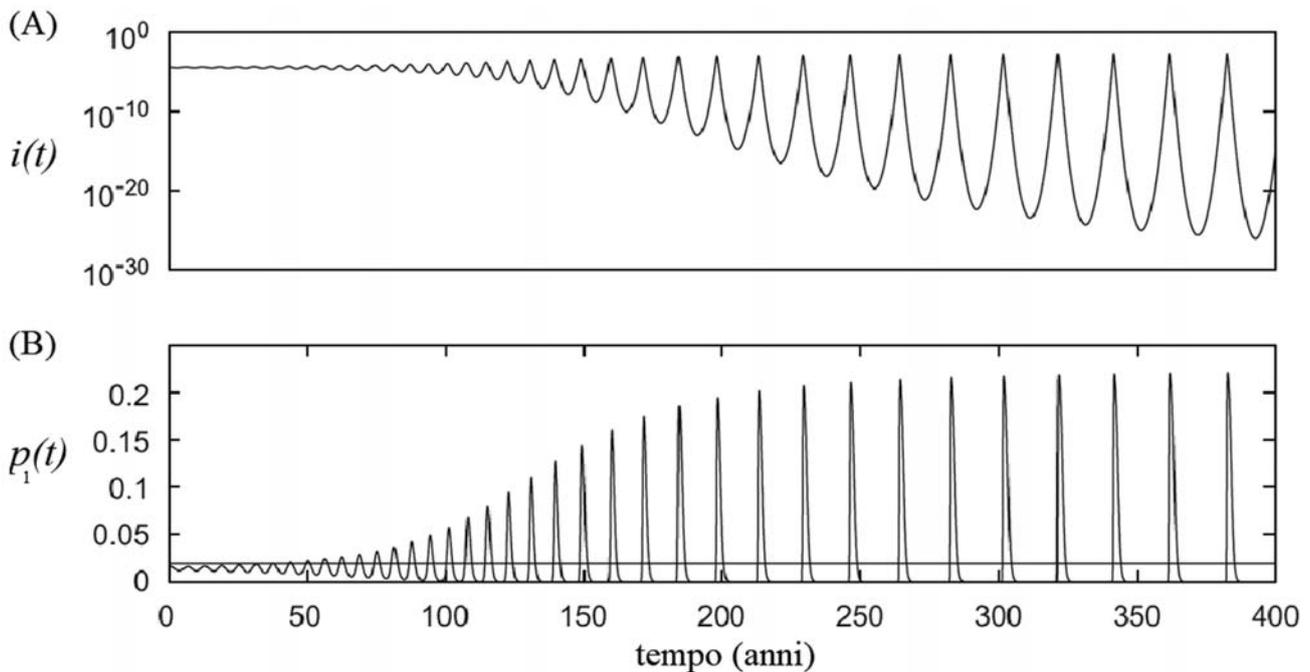


Fig. 7. – (tratta da [16]). Dinamica della frazione di infetti (pannello A), in scala semi-logaritmica, e della frazione non costante di neonati vaccinati (pannello B) come predetta dal modello (17) con $p_1(M)$ di tipo Holling II. Nelle simulazioni si è scelto $\mathcal{R}_0 = 10$ e $p(0) = p_0 = 0.75$.

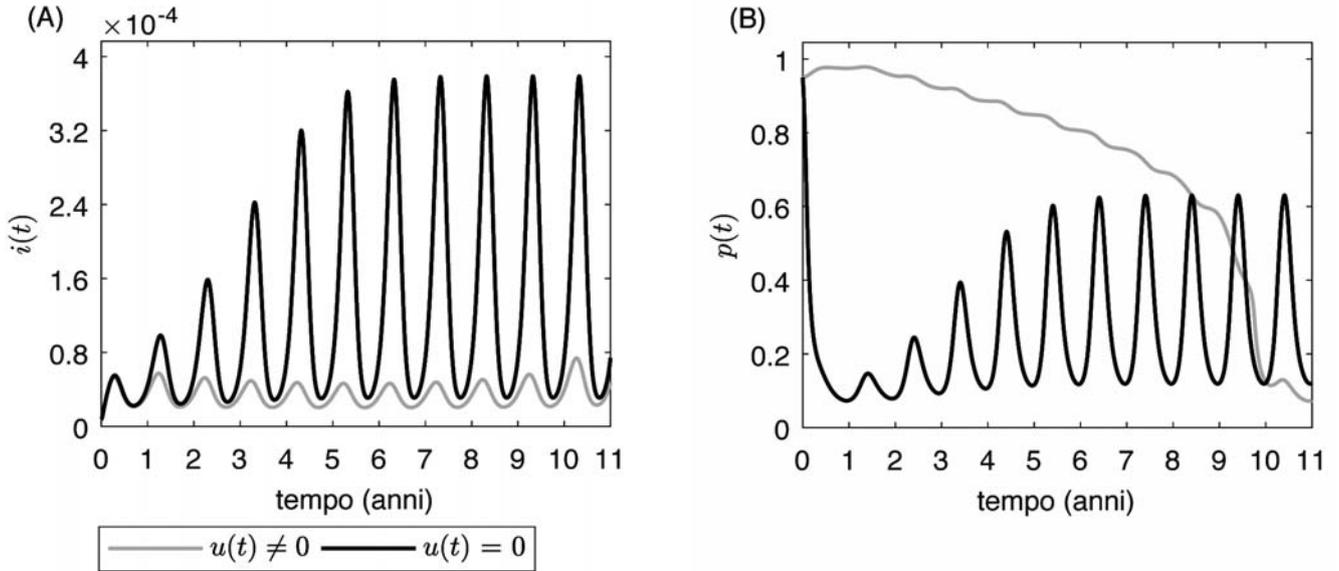


Fig. 8. – (tratta da [8]). Dinamica della frazione di infetti (pannello A) e della copertura vaccinale (pannello B) come predetta dal modello (18). Le simulazioni sono relative al caso in cui il rischio percepito di subire effetti collaterali al vaccino è basso ($\alpha/\theta = 1/2000$), la velocità dell'imitazione è lenta ($k_1\theta = 200$), e l'ampiezza della stagionalità è media ($\sigma = 0.5$).

con

$$\Delta E(t) = \theta i(t) - \alpha p(t).$$

Tale modello si differenzia dal modello (14) in quanto:

- si suppone che la malattia in esame sia caratterizzata da un tempo di latenza tra l'esposizione e la comparsa dei sintomi non trascurabile. Tale caratteristica è modellizzata, restando nell'ambito delle equazioni differenziali ordinarie, mediante l'aggiunta di un ulteriore compartimento, quello dei latenti e , cioè gli infetti temporaneamente asintomatici. Il coefficiente ρ , detto tasso di latenza, denota il tasso pro-capite secondo cui gli infetti passano dalla fase asintomatica a quella sintomatica dell'infezione;
- il coefficiente β non è costante, ma variabile nel tempo. In particolare è una funzione sinusoidale di periodo un anno:

$$(19) \quad \beta(t) = \beta_{avg} \left(1 + \sigma \cos \left(\frac{2\pi t}{365} + \chi \right) \right).$$

Tale periodicità è legata principalmente all'aggregazione dei bambini durante il periodo scolastico;

- la scelta di vaccinare o meno può essere influenzata da un agente esterno (le autorità sanitarie), matematicamente rappresentato dalla funzione di controllo $u(t)$.

Poiché tra tutte le possibili soluzioni del sistema (18) siamo interessati alla soluzione *ottimale*, che realizzi il miglior compromesso tra benefici sociali e spese per le casse dello Stato, andiamo allora a formulare il seguente problema di controllo ottimo:

Ricerca la soluzione del sistema (18) che minimizza il seguente funzionale obiettivo

$$(20) \quad J(u(t)) = \int_0^{t_f} (C_\varphi e(t) + C_v p(t) + C_u u^2(t)) dt,$$

con $0 \leq u(t) \leq u_{max}$, dove C_φ , C_v e C_u indicano, rispettivamente, i costi legati ai nuovi casi infetti, alla vaccinazione e alla campagna di persuasione.

Con il principio del minimo di Pontryagin [28], è possibile determinare la soluzione ottima di tale problema, che è unica per un intervallo di tempo sufficientemente limitato.

Dalle simulazioni numeriche si evince che l'azione persuasiva da parte del sistema sanitario ha un impatto positivo sia sulle oscillazioni della prevalenza, la cui ampiezza si riduce notevolmente (Figura 8, pannello A), sia sul livello di copertura vaccinale, che resta al di sopra del caso incontrollato per gran parte dell'orizzonte temporale considerato (Figura 7, pannello B).

7. – Osservazioni conclusive

I modelli matematici per la dinamica delle epidemie rivestono notevole importanza non solo per l'interesse culturale che suscitano, ma anche come supporto alle scelte politico-amministrative. In questa breve rassegna abbiamo in particolare discusso la modellizzazione degli effetti della vaccinazione e della scelta di adesione razionale alle campagne di prevenzione, nonché dell'influenza esercitata dal sistema sanitario su tale scelta, utilizzando strumenti matematici quali la teoria dei giochi e il controllo ottimo. I risultati presentati forniscono indicazioni sulle conseguenze dei comportamenti individuali sul contenimento e l'eradicazione delle infezioni, e sugli effetti delle campagne di persuasione a vaccinare. Ovviamente tali risultati non pretendono di essere esaustivi; infatti i modelli considerati portano in conto solo alcuni tra i molteplici e complessi fattori che entrano in gioco in una epidemia. Ad esempio, un aspetto critico è costituito dalla durata dell'epidemia: a tal riguardo si possono studiare problemi di controllo ottimo in cui l'obiettivo è minimizzare il tempo di eradicazione in presenza di diverse politiche di controllo, quali vaccinazione, quarantena e riduzione della trasmissione [5]. Tutti questi modelli, pur nella loro semplicità, risultano in grado di catturare aspetti qualitativi compatibili con scenari reali e costituiscono una base per lo sviluppo di sistemi più elaborati, in grado di cogliere maggiori dettagli della complessità della dinamica di una epidemia.

Ringraziamenti. Questo lavoro è stato svolto nell'ambito delle attività finanziate dall'Università di Parma e dall'INdAM – GNFM. Gli autori desiderano ringraziare Bruno Buonomo (Università di Napoli Federico II) e Alberto d'Onofrio (iPRI, Francia), le cui ricerche sono servite da spunto e supporto per questa rassegna. Ringraziano inoltre gli anonimi referee per i numerosi e costruttivi suggerimenti.

Appendice A

La legge dell'imitazione

La dinamica di $p(t)$ in (14) deriva dalle seguenti considerazioni. La popolazione dei genitori è divisa in due sottogruppi: i genitori che sono a favore del

vaccino e vaccinano i loro figli ($p(t)$), e i genitori che sono contro il vaccino ($A(t) = 1 - p(t)$). La popolazione dei genitori è assunta direttamente proporzionale alla popolazione totale (costante).

Il gioco dell'imitazione è un processo di doppio contagio di idee [29]:

$$\begin{aligned}\dot{p}(t) &= -\alpha^* A(t)p(t) + \theta^* p(t)A(t) \\ \dot{A}(t) &= \alpha^* A(t)p(t) - \theta^* p(t)A(t),\end{aligned}$$

dove $F_A(t) = \alpha^* A(t)$ e $F_P(t) = \theta^* p(t)$ sono le forze di infezione delle opinioni dei gruppi anti e pro-vaccinazione, rispettivamente. Precisamente α^* è il tasso di infezione del gruppo p e θ^* quello del gruppo A . Come in [7, 8, 13, 15], assumiamo che $\alpha^* = k_1 \alpha(p)$ e $\theta^* = k_1 \theta(i)$, cioè il tasso α^* è amplificato dall'informazione corrente sugli effetti collaterali al vaccino e il tasso θ^* dal rischio percepito di soffrire serie conseguenze dalla malattia. k_1 è invece un fattore di scala. Quindi avremo che:

$$\begin{aligned}\dot{p}(t) &= -k_1 \alpha(p(t))A(t)p(t) + k_1 \theta(i(t))p(t)A(t) \\ \dot{A}(t) &= k_1 \alpha(p(t))A(t)p(t) - k_1 \theta(i(t))p(t)A(t).\end{aligned}$$

Dato che $A = 1 - p$, tali due equazioni possono essere accoppiate in un'unica equazione:

$$\dot{p}(t) = k_1 \Delta E(t)p(t)(1 - p(t)),$$

con

$$\Delta E(t) = h(i(t)) - \alpha(p(t)).$$

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] R. ANDERSON and R. MAY. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, Oxford, 1992.
- [2] N. BACAËR. *A Short History of Mathematical Population Dynamics*, Chapter: Daniel Bernoulli, d'Alembert and the inoculation of smallpox (1760), pages 21-30. Springer, London, 2011.
- [3] C. T. BAUCH. *Imitation dynamics predict vaccinating behaviour*. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences, **272**(1573):1669-1675, 2005.
- [4] D. BERNOULLI. *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir*. Histoire de l'Académie Royale des Sciences Paris, pages 1-45, 1760/1766.
- [5] L. BOLZONI, E. BONACINI, C. SORESINA, and M. GROPPI. *Time-optimal control strategies in SIR epidemic models*. Mathematical Biosciences, **292**:86-96, 2017.

- [6] L. BRADLEY. *Smallpox inoculation: an eighteenth century mathematical controversy* (1971). In S. Haberman and T. A. Sibbett, editors, *History of Actuarial Science*, volume VIII, Multiple Decrement and Multiple State Models, page 1. William Pickering, London, 1995.
- [7] B. BUONOMO, G. CARBONE, and A. d'ONOFRIO. *Effect of seasonality on the dynamics of an imitation-based vaccination model with public health intervention*. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 15(1):299-321, 2018.
- [8] B. BUONOMO, R. DELLA MARCA, and A. d'ONOFRIO. *Optimal Public Health intervention in a behavioral vaccination model: the interplay between seasonality, behavior and latency period*. Submitted.
- [9] B. BUONOMO, A. d'ONOFRIO, and D. LACITIGNOLA. *Global stability of an SIR epidemic model with information dependent vaccination*. *Mathematical Biosciences*, 216(1):9-16, 2008.
- [10] B. BUONOMO, A. d'ONOFRIO, and D. LACITIGNOLA. *Modeling of pseudo-rational exemption to vaccination for SEIR diseases*. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 404(2):385-398, 2013.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization. *History and epidemiology of global smallpox eradication*. In *Smallpox: disease, prevention, and intervention*, 2014.
- [12] C. COLOMBO and M. DIAMANTI. *Il vaccino contro il vaiolo: la querelle Bernoulli-d'Alembert e il calcolo della probabilità*. *Lettera Matematica Pristem*, 91, 2014.
- [13] R. DELLA MARCA. *Optimal control of periodic epidemic models*. Master's thesis, University of Naples Federico II, 2017.
- [14] K. DIETZ and J. HEESTERBEEK. *Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited*. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2):1-21, 2002.
- [15] A. d'ONOFRIO, P. MANFREDI, and P. POLETTI. *The interplay of public intervention and private choices in determining the outcome of vaccination programmes*. *PLoS One*, 7(10):e45653, 2012.
- [16] A. d'ONOFRIO, P. MANFREDI, and E. SALINELLI. *Vaccinating behaviour, information, and the dynamics of SIR vaccine preventable diseases*. *Theoretical Population Biology*, 71(3):301-317, 2007.
- [17] P. FINE, K. EAMES, and D. L. HEYMANN. *Herd immunity: a rough guide*. *Clinical Infectious Diseases*, 52(7):911-916, 2011.
- [18] H. W. HETHCOTE. *The mathematics of infectious diseases*. *SIAM Review*, 42(4):599-653, 2000.
- [19] Istituto Superiore di Sanità. *Obbligo vaccinale: cos'è e perché è importante*, 2017. <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp>.
- [20] E. JENNER. *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae: a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox (1798)*. In *The Three Original Publications on Vaccination Against Smallpox*, volume XXXVIII, Part 4 of The Harvard Classics. P.F. Collier & Son, New York, 1909-14.
- [21] W. O. KERMACK and A. G. MCKENDRICK. *A contribution to the mathematical theory of epidemics*. In *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, volume 115, pages 700-721. The Royal Society, 1927.
- [22] P. MANFREDI and A. d'ONOFRIO, editors. *Modeling the Interplay Between Human Behavior and the Spread of Infectious Diseases*. Springer, New York, 2013.
- [23] M. L. N. MBAH, J. LIU, C. T. BAUCH, Y. I. TEKEL, J. MEDLOCK, L. A. MEYERS, and A. P. GALVANI. *The impact of imitation on vaccination behavior in social contact networks*. *PLoS Computational Biology*, 8(4):e1002469, 2012.
- [24] Ministère des Solidarités et de la Santé. *11 vaccins obligatoires en 2018*, 2017. <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/vaccins-obligatoires/article/11-vaccins-obligatoires-en-2018-1e-projet-de-loi>.
- [25] P. MUNZ, I. HUDEA, J. IMAD, and R. J. SMITH. *When zombies attack!: mathematical modelling of an outbreak of zombie infection*. *Infectious Disease Modelling Research Progress*, 4:133-150, 2009.
- [26] J. MURRAY. *Mathematical Biology*. Springer, New York, Tokyo, 1989.
- [27] H. NISHIURA and G. CHOWELL. *Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to August 2014*. *Eurosurveillance*, 19(36):20894, 2014.
- [28] L. S. PONTRYAGIN, V. G. BOLTYANSKII, R. V. GAMKRELIDZE, and E. F. MISHCHENKO. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*. New York. Wiley Interscience, 1962.
- [29] Z. WANG, C. T. BAUCH, S. BHATTACHARYYA, A. d'ONOFRIO, P. MANFREDI, M. PERC, N. PERRA, M. SALATHÉ, and D. ZHAO. *Statistical physics of vaccination*. *Physical Report*, 664:1-113, 2016.
- [30] World Health Organization. *Measles. Fact sheet*, 2018. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>.



Groppi Maria

Professore associato di Fisica Matematica presso l'Università di Parma. Autrice di oltre cinquanta pubblicazioni scientifiche, svolge la sua attività di ricerca nell'ambito della teoria cinetica dei gas rarefatti e relative applicazioni e nel campo della modellistica biomatematica (modelli differenziali in epidemiologia e in dinamica di popolazioni, analisi qualitativa, controllo ottimo).



Della Marca Rossella

Ha studiato Matematica presso l'Università di Napoli Federico II. Laureatasi nel 2017 con una tesi dal titolo "Optimal control of periodic epidemic models", è attualmente dottoranda in Matematica all'Università di Parma. Si interessa principalmente di applicazioni di sistemi dinamici e teoria del controllo ottimo in ambito biomatematico.