



AHMED JALLANZO (EPA/ANSA)

Monrovia, Liberia,
25 settembre 2014



Scienza

Matematica del contagio

Adam Kucharski, Aeon, Regno Unito

Debellare una malattia infettiva è anche una questione di calcolo. Dalla malaria alla peste, dalla sars all'ebola, come funzionano e come si affrontano le epidemie

Quando rovesciò il serbatoio dell'acqua davanti al suo bungalow a Bangalore, Ronald Ross cominciò una battaglia contro le zanzare che sarebbe durata tutta la vita. Era il 1883 e Ross, laureato da due anni, era l'ufficiale medico della nuova guarnigione dell'esercito britannico. Nel complesso era contento di quella destinazione: considerava la città, con il sole, i giardini e le ville, una delle più belle dell'India meridionale. Delle zanzare era un po' meno entusiasta. Quando al suo arrivo aveva trovato la stanza invasa dal ronzio di quegli insetti, aveva deciso di distruggere il loro terreno di riproduzione, cioè l'acqua stagnante uscita dai serbatoi. Il sistema aveva funzionato: prosciugando le pozze, il numero delle zanzare era diminuito.

Più tempo passava nella regione, più forte era in Ross il sospetto che fossero quelle zanzare a trasmettere la malaria, una malattia spesso mortale che provocava febbre altissima e altri sintomi simili a quelli di un'influenza devastante. Probabilmente esisteva dai tempi dell'*Homo sapiens*. Il nome risaliva al rinascimento e veniva dall'italiano "mala aria", perché si sospettava che fosse causata dall'aria delle paludi. Per dimostrare il collegamento tra zanzare e malaria, Ross condusse alcuni esperimenti sugli uccelli. Lasciò che gli insetti si nutrissero del sangue di un uccello infetto e poi pungessero quelli sani. Dopo poco tempo, anche gli uccelli sani si ammalarono. Per verificare la sua teoria, dissezionò le zanzare infette e trovò i parassiti della malaria nelle loro ghiandole salivari. Erano spore di *Plasmodium*, uno sporozoo scoperto qualche anno prima da un medico militare francese nei globuli rossi dei pazienti affetti dalla malattia. Ross voleva capire come si poteva fermare la diffusione, e l'esperimento con l'acqua gli indicò la strada. Se ci si fosse liberati di un numero sufficiente di quegli insetti, pensò, la malaria avrebbe smesso di diffondersi.

Il teorema della zanzara

Per dimostrare la sua tesi, Ross, che era anche un appassionato di matematica, costruì un modello teorico - una sorta di teorema della zanzara - che permetteva di calcolare come gli insetti diffondevano la malaria tra gli esseri umani. Divise le persone in due gruppi, sani e infetti, e formulò una serie di equazioni che permettevano di calcolare come il numero di zanzare influiva sul livello di contagio in ciascun gruppo. La popolazione umana e quella degli insetti formava-

no una serie di interazioni: il ritmo con cui le persone erano contagiate dipendeva dal numero di volte che venivano punte dalle zanzare infette, che dipendeva da quante ce n'erano, che a sua volta dipendeva da quanti esseri umani avevano nel sangue il parassita da ritrasmettere alle zanzare, e così via. Ross scoprì che, perché la malattia si diffondesse all'interno di una popolazione, come succedeva in India, il numero mensile dei nuovi contagi doveva essere pari al numero di persone che guarivano.

Con l'aiuto di questo modello, Ross dimostrò che per tenere sotto controllo la malattia non era necessario eliminare tutte le zanzare. Distruggendone una quantità suf-

Vaccinare i bambini e gli anziani sarebbe il modo migliore per contenere l'influenza

ficiente, le persone infettate dal parassita avrebbero avuto il tempo di guarire prima di essere punte un numero di volte tale da mantenere il contagio allo stesso livello. In questo modo, nel corso del tempo la malattia sarebbe gradualmente scomparsa. In altre parole, esisteva una soglia, uno spartiacque tra la diffusione e l'eliminazione dell'infezione.

Le ricerche di Ross, che gli valsero il premio Nobel nel 1902 e la nomina a cavaliere nel 1911, diedero il via a un nuovo metodo matematico per affrontare le malattie infettive, dalla peste bubbonica all'influenza. I suoi studi influirono sulla politica dei vaccini grazie al concetto di "immunità di branco": vaccinando la giusta percentuale di

Da sapere L'epidemia di ebola

◆ **L'ebola** è una malattia infettiva causata dal virus omonimo che colpisce scimmie ed esseri umani. Si pensa che il suo serbatoio naturale sia il pipistrello della frutta.

◆ **Come si trasmette** Il contagio può avvenire tramite il contatto diretto con escoriazioni della pelle, sangue, vomito, feci o fluidi corporei di una persona infetta.

◆ **I sintomi** Febbre improvvisa, dolori muscolari, stanchezza, mal di testa e mal di gola seguiti da vomito, diarrea, perdita di sangue dalle gengive, dagli occhi, dal naso e dall'ano. In genere la morte arriva per problemi agli organi interni o per disidratazione.

◆ **Chi è a rischio** Gli operatori sanitari e i familiari delle vittime sono i più esposti al contagio. **Bbc**

popolazione, si evita la diffusione del contagio. Questo significa che il vaccino può funzionare anche se alcune persone ne rimangono escluse. Sebbene il sistema di controllo sia diverso - vaccinare invece che eliminare le zanzare - il principio è lo stesso: se eliminiamo un numero sufficiente di anelli della catena di eventi che genera il contagio, la malattia si estinguerà. Non è necessario vaccinare tutti né eliminare tutte le zanzare, basta raggiungere la soglia critica, e l'infezione non riuscirà a diffondersi.

Altri ricercatori prima di Ross avevano studiato le malattie infettive con strumenti matematici, ma si erano concentrati soprattutto su eventi del passato. Per esempio John Snow, che aveva usato il ragionamento logico per capire le cause dell'epidemia di colera scoppiata a Londra nel 1854. Come succedeva con la malaria, all'epoca la maggior parte delle persone attribuiva la colpa del colera all'aria cattiva. Ma quando Snow inserì in una mappa i luoghi in cui erano scoppiati i casi di colera, si accorse che tutte le famiglie contagiate prendevano l'acqua dalla stessa pompa di Broad Street, nel quartiere di Soho. Arrivò quindi alla conclusione che l'agente contaminante fosse quell'acqua, e questo significava che per fermare il contagio bastava chiudere la pompa che la distribuiva.

Con il suo entusiasmo Ross riuscì a convincere altri colleghi a unirsi al suo tentativo di prevedere il futuro. Uno di questi fu Anderson McKendrick, un matematico scozzese dell'Indian medical service che Ross aveva conosciuto durante una campagna antimalarica in Sierra Leone. Nel 1920 McKendrick aveva contratto una malattia tropicale intestinale e, come Ross prima di lui, alla fine aveva dovuto lasciare l'India. Tornato a Edimburgo, era diventato capo del laboratorio del Royal college of physicians. Fu lì che incontrò William Kermack, un giovane chimico che si interessava anche di malattie infettive. Insieme ampliarono il metodo di Ross per lo studio delle interazioni alla base delle epidemie. Oltre a esaminare le epidemie che si estinguevano nel tempo, come la malaria, McKendrick e Kermack studiarono malattie come la peste, che prima di scomparire attraversava una fase esplosiva.

Come aveva fatto Ross, divisero la loro ipotetica popolazione in gruppi di soggetti sani o infetti. Ma questa volta non c'entravano le zanzare: il contagio si diffondeva direttamente tra le persone. All'inizio, tutti erano a rischio. Dopo, quelli che avevano contratto la malattia si spostavano nel gruppo dei contagiati. Infine, ne uscivano di



JOHN MOORE (GETTY IMAGES)

nuovo, o perché erano diventati immuni (ipotesi ragionevole nei casi di morbillo e di influenza pandemica) o perché erano morti (come succedeva di solito con la peste). Il lavoro non procedeva con facilità. Nel 1924 Kermack perse la vista in un incidente di laboratorio, perciò da quel momento in poi dovette fare i calcoli a mente. Nel 1927 lui e McKendrick pubblicarono le loro scoperte nei *Proceedings of the Royal Society of London* nel 1927, in un saggio intitolato “Un contributo alla teoria matematica delle epidemie”. In quelle venti pagine affrontavano uno degli interrogativi più importanti dell’epidemiologia: cosa determina la fine di un’epidemia? In una vera epidemia di influenza o di peste, all’inizio il numero di casi spesso cresce in modo esponenziale. Dopo un po’ di tempo la malattia raggiunge il culmine, e poi il numero di nuovi contagi comincia a diminuire. Quando McKendrick e Kermack avevano cominciato la loro ricerca, era opinione comune che i motivi del declino di un’epidemia fossero due: o il suo agente patogeno nel tempo si era indebolito, o non c’era più nessuno che potesse essere infettato. Nel loro modello, McKendrick e Kermack ipotizzarono che l’agente rimanesse invariato per tutto il periodo dell’epidemia, che non s’indebolisse nel

tempo, ma che il numero di casi prima o poi diminuiva comunque. Quando applicarono il modello all’epidemia di peste scoppiata a Bombay nel 1905, il numero di casi che prevedeva corrispondeva a quello reale. Questo significa che la graduale scomparsa della malattia era causata dalla mancanza di persone contagiabili? A quanto pare, no. Secondo il modello, alla fine dell’epidemia rimanevano ancora alcuni individui che potevano essere contagiati. I due ricercatori avevano dimostrato che un’epidemia non si estingue necessariamente perché tutti sono stati contagiati. Può anche finire perché non ci sono abbastanza persone infette che continuino a trasmetterla.

Una volta che un numero sufficiente di persone è immune, gli individui infetti hanno meno probabilità di imbattersi in persone suscettibili al contagio, e ciò significa che in genere guariscono prima di contagiare altre. Questo succede inevitabilmente nella fase più avanzata di un’epidemia, ma è anche possibile forzare la situazione. Nel modello di Ross sulla trasmissione della malaria, per ridurre il contagio bastava eliminare le zanzare. In una campagna di vaccinazione, bastava raggiungere una grossa fetta della popolazione a rischio di infezione.

Sarebbero passate decine di anni prima

che la teoria delle epidemie facesse un altro importante passo in avanti. Negli anni settanta, il matematico Klaus Dierz e gli ecologi Roy Anderson e Robert May cominciarono la loro pionieristica ricerca sul “numero di riproduzione”, cioè il numero medio di persone alle quali un soggetto infetto trasmetterà la malattia. Questo numero è utile perché tiene conto di tutti i processi che influiscono sulla trasmissione, dai comportamenti sociali alla gravità dell’infezione. Le sue dimensioni aiutano a prevedere quello che succederà durante un’epidemia. Se il numero di riproduzione è inferiore a 1, ogni caso ne produrrà al massimo un altro, e l’epidemia si estinguerà senza provocare grossi danni. Se è superiore a 1, con il tempo il numero di casi aumenterà e il contagio si propagerà.

Esistono vari modi per calcolare il numero di riproduzione di una malattia infettiva. Se sappiamo per quanto tempo le persone rimangono infette, e quindi l’intervallo di tempo che in media si interpone tra ogni nuova “generazione” di casi della malattia, possiamo basare la nostra stima sulla rapidità con cui l’epidemia si diffonde. In alternativa, possiamo calcolare l’età media delle persone contagiate per la prima volta. Più una malattia è infettiva e più si abbassa

questa età media. In base al numero di riproduzione, possiamo quantificare e confrontare diverse malattie infettive. Il morbillo è quello che si diffonde più rapidamente. Nell'ambito di una popolazione non vaccinata, il suo numero di riproduzione va da 12 a 18. Questo spiega perché è sempre stato una malattia infantile: un alto numero di riproduzione abbassa l'età media delle persone colpite. Invece, il ceppo dell'influenza del 1918, la famigerata "spagnola", aveva un numero tra 2 e 3. Dato che la malattia aveva un alto tasso di mortalità, anche questo numero di riproduzione relativamente basso era sufficiente a provocare una catastrofe. A metà strada tra queste due, ci sono malattie come la poliomielite (da 5 a 7) e gli orecchioni (da 4 a 7).

Anche se il numero di riproduzione non ci dice con quale rapidità si diffonderà l'infezione, ci aiuta a capire quanto impegno è necessario per sradicarla con i vaccini. Per una malattia come il morbillo, bisogna vaccinare una buona fetta di popolazione per ridurre la media dei casi secondari, e quindi mantenere il numero di riproduzione al di sotto del fatidico 1. Ma il numero di riproduzione non serve solo per studiare le malattie infettive che conosciamo. Può aiutarci anche ad affrontare quelle nuove.

Se il vaccino non c'è

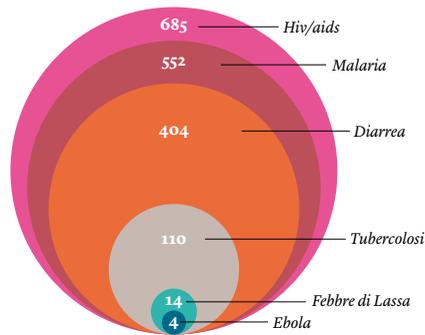
Il 21 febbraio del 2003 un uomo entrò nella stanza 911 del Metropole hotel di Hong Kong. Non si sentiva bene. Era in città per il matrimonio del nipote e aveva cominciato a capire che qualcosa non andava mentre era in viaggio dalla Cina meridionale. Nel giro di 24 ore fu ricoverato in un reparto di terapia intensiva e dopo dieci giorni morì. La malattia fu chiamata Sindrome acuta respiratoria grave (dalle iniziali inglesi abbreviate in sars) e nel giro di poco tempo se ne verificarono casi anche in altre città: a Singapore, Bangkok, perfino a Toronto. In quel periodo c'erano molte cose che le organizzazioni sanitarie dovevano scoprire al più presto: come si trasmetteva il virus, con chi era entrata in contatto la persona contagiata, quali erano i provvedimenti più efficaci per contenere l'epidemia.

Nella primavera del 2003 i ricercatori dell'Imperial college di Londra usarono i modelli matematici per analizzare i dati sulla sars provenienti da Hong Kong. E scoprirono che se non veniva applicata nessuna misura di controllo, come di solito succede all'inizio di un'epidemia, la sars aveva un numero di riproduzione tra 2 e 3. Se si vuole usare la vaccinazione per fermare una malattia infettiva il cui numero di ripro-

Da sapere La più letale

Media giornaliera dei decessi per malattia in Guinea, Liberia, Nigeria e Sierra Leone dal dicembre 2013 all'11 agosto 2014

Fonte: Oms, Cdc, The Economist



Il 7 ottobre 2014 la media dei decessi quotidiani per l'ebola nei quattro paesi presi in esame era salita a 13.

duzione è 3, bisogna vaccinare almeno due terzi della popolazione. In questo modo meno di un terzo rimarrà a rischio. Quindi, in media, ogni persona contagiata non provocherà più di un altro caso e la malattia si andrà gradualmente estinguendo. Con malattie come il morbillo questo sistema funziona, ma purtroppo non esisteva ancora un vaccino per la sars. Lo stesso problema si pone nel caso di tutte le nuove malattie infettive, dalla mers (Middle East respiratory syndrome) all'ebola. Per preparare un vaccino ci vuole tempo, soprattutto quando si tratta di un virus che nessuno ha mai visto prima. Perciò durante l'epidemia di sars i ricercatori dovevano pensare a un'alternativa. Se non esistono un vaccino o una cura efficace per una malattia infettiva, ci sono due possibilità per contenerne la diffusione: assicurarsi che i soggetti che presentano i sintomi dell'infezione siano debitamente isolati, e rintracciare le persone con le quali sono entrati in contatto di recente per sottoporle al test del virus. Analizzando l'epidemia di sars con i modelli matematici, i ricercatori scoprirono che isolare i pazienti si era dimostrato un provvedimento molto efficace. Diverse persone contagiate avevano ridotto i loro spostamenti e i loro contatti sociali, e anche questo aveva contribuito a evitare l'estendersi dell'epidemia. L'Organizzazione mondiale della sanità dichiarò che la sars era sotto controllo il 5 luglio 2003. Ma i ricercatori dell'Imperial college volevano ancora capire perché l'isolamento era stato così efficace e se avrebbe funzionato con altre malattie infettive. Così crearono un modello matematico per vede-

re quanto isolare gli infetti influiva sulla trasmissione della malattia, e scoprirono che l'efficacia non dipendeva solo dal numero di riproduzione ma anche dalla percentuale di persone contagiate prima della comparsa dei sintomi.

Durante l'epidemia di sars, le persone diventavano molto contagiose quando erano già visibilmente ammalate. Era per quello che il sistema funzionava: una volta isolate, c'erano poche probabilità che le persone che presentavano i sintomi trasmettessero il virus. Nel caso dell'influenza la situazione è molto diversa, perché sono soprattutto le persone che ancora non mostrano i sintomi a trasmetterla. Durante un'epidemia di influenza, le misure di quarantena sono meno efficaci perché ci sono buone probabilità che i pazienti abbiano già contagiato altre persone prima di ammalarsi.

Nel secolo che è trascorso da quando Ross pubblicò il suo teorema sulle zanzare, analisi come la sua sono diventate sempre più comuni. Quando ci troviamo di fronte a una nuova epidemia, come quella di ebola in corso oggi in Africa occidentale, possiamo usare i modelli matematici per calcolare se il suo numero di riproduzione è vicino a 1. Finora sembra dimostrato che in alcune zone quello dell'ebola sia 2, ed è per questo che i casi continuano ad aumentare in modo esponenziale.

Considerando le epidemie come processi dinamici, possiamo anche valutare le possibili misure di controllo. Per i prossimi inverni, sulla base di nuovi modelli matematici, il Regno Unito introdurrà il vaccino contro l'influenza per tutti i bambini. I ricercatori hanno tentato di stabilire quale effetto potrebbe avere vaccinare diverse combinazioni di fasce di età, e cosa succederebbe se ne venisse vaccinata solo una certa percentuale. È emerso che vaccinare i bambini e gli anziani sarebbe il modo migliore per contenere la malattia e ridurre le morti per influenza. La capacità di fare previsioni sulle epidemie è uno dei punti forti dell'approccio matematico. Usando i modelli, possiamo testare varie strategie di controllo senza interferire con il mondo reale e confrontare l'efficacia di cure e interventi prima di metterli in pratica.

Grazie a Ross e ai suoi successori, non dobbiamo più rovesciare il serbatoio dell'acqua per scoprire quali potrebbero essere le conseguenze. ♦ *bt*

L'AUTORE

Adam Kucharski è ricercatore di epidemiologia matematica alla London school of hygiene and tropical medicine.