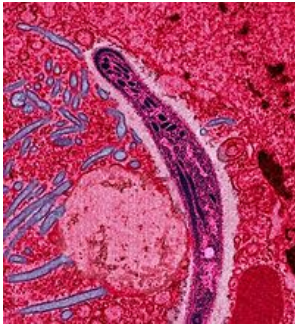


La malaria e il modello matematico di Ross e McDonald

La malaria

La malaria e' una malattia causata da un parassita, **il plasmodio**, un protista (un organismo che non è nè animale, nè pianta nè fungo) che produce spore e vive e si riproduce alternativamente nell'uomo e in un particolare tipo di zanzara, chiamata *Anopheles*.

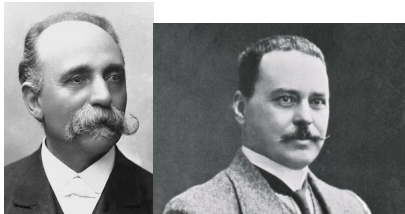


La malaria è la più diffusa tra le parassitosi e si manifesta con attacchi febbrili di varia intensità, a seconda del tipo di plasmodio che infetta l'uomo. Quattro sono infatti le specie che sono dannose per l'uomo, ma di queste la più pericolosa (potenzialmente mortale) è sicuramente *Plasmodium falciparum*.

Il plasmodio infetta gli eritrociti e può provocare forti anemie. Durante gli attacchi febbrili possono anche verificarsi rotture dei globuli rossi che, anche dopo trasfusione, continuano ad essere rapidamente distrutti

L'associazione tra periodicità delle febbri malariche e ciclo del plasmodio venne individuata per la prima volta in Italia a Pavia nel 1885 da **Camillo Golgi** (1843-1926) (Nobel nel 1906).

Nello stesso periodo anche l'inglese **Ronald Ross** (1857-1932), un medico militare inglese destinato in India, aveva scoperto che questo parassita svolgeva il suo ciclo vitale all'interno del corpo della zanzara, ma non aveva compreso come la malattia potesse attaccare l'uomo.



C. Golgi (1843-1926) - Ronald Ross (1857-1932)

Questo problema fu risolto nel 1889 da Golgi che dimostrò, inoltre, che gli attacchi febbrili si verificavano nel momento in cui gli sporozoi (uno stadio particolare del ciclo vitale del plasmodio) rompevano i globuli rossi e si liberavano nel circolo sanguigno.

Quasi contemporaneamente, nel 1888, **G. Battista Grassi** (1854 -1925), identificando e descrivendo gli sporozoi, era giunto ad individuare nella zanzara *Anophles* il responsabile della trasmissione malarica nell'uomo.



G. Grassi

George McDonald (1903 - 1967), medico inglese in Sierra Leone e poi in India, completando le osservazioni sulla trasmissione della malaria di R. Ross, riunì tutti i risultati sperimentali e teorici sulla malattia in un testo ormai classico "*Epidemiologia e controllo della malaria*" del 1957.



G. McDonald

Le cause della malaria sono piuttosto complesse, infatti gli esseri umani si ammalano quando vengono punti dalle femmine di zanzare *Anopheles* che precedentemente hanno già punto una persona ammalata e hanno assunto il plasmodio.

E' proprio la puntura della femmina di questa specie di zanzara che, procurando il nutrimento necessario alla sopravvivenza ed allo sviluppo delle uova del parassita, diffonde la malaria nella forma di malattia febbrile e acuta.

La puntura della zanzara si realizza in due processi, uno di **inoculazione** ed un altro di **aspirazione**.

Il primo consiste nella iniezione, nel derma del soggetto punto, del prodotto delle ghiandole salivari della zanzara.

Questa sostanza ha proprietà irritanti e quindi scatena nell'organismo un forte ed immediato afflusso di sangue nella zona della puntura, con considerevole dilatazione dei capillari.

Se nella saliva della zanzara è già presente il plasmodio, questo viene iniettato proprio durante l'inoculazione.

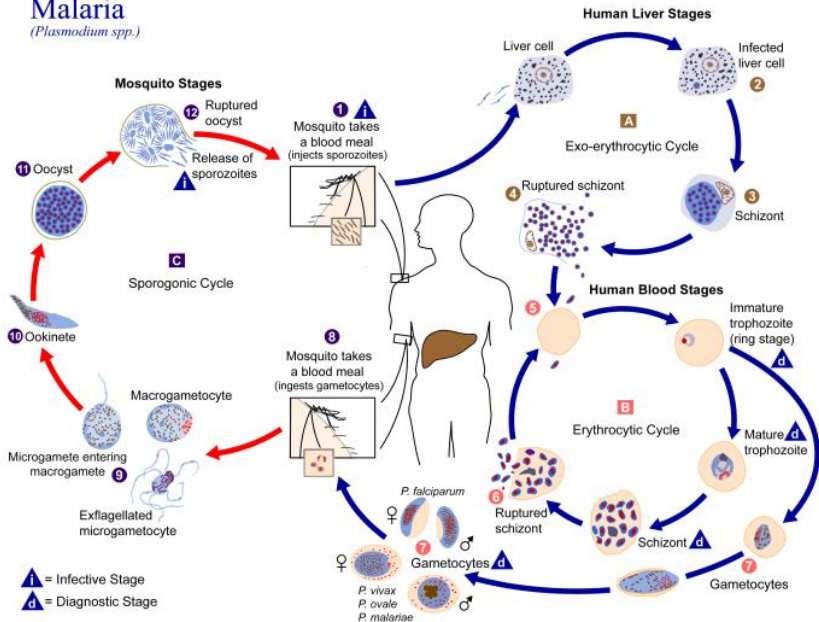
Nella seconda fase avviene l'aspirazione del sangue (il pasto di sangue vero e proprio), in cui la zanzara può ingerire i plasmodi eventualmente circolanti nel sangue dell'individuo punto.

Nell'intestino della zanzara avviene poi la fecondazione e la formazione degli zigoti del plasmodio che producono migliaia di cellule figlie, dette sporozoit, che migrano nelle ghiandole salivari e da queste, in seguito alla puntura, possono passare nell'uomo.

L'uomo è dunque l'ospite intermedio, la zanzara quello definitivo, perché in essa avviene, appunto, la riproduzione del plasmodio.

Malaria

(*Plasmodium* spp.)



La complessa interazione fra uomo, zanzare e plasmodio che genera la malaria e' stata modellizzata per la prima volta nel cosiddetto

modello di Ross-MacDonald

Si tratta di un **modello di competizione** che descrive la dinamica di due numerosità:

quella di umani infetti

definiamo $i(t)$ la numerosità degli umani infetti al tempo t

e quella di zanzare infette

definiamo $z(t)$ la numerosità delle zanzare infette al tempo t

IPOTESI e DEFINIZIONI:

1. $N =$ costante il numero totale degli individui di una popolazione umana presenti in una certa regione malarica

\Rightarrow se $i(t)$ é il numero degli individui infettati al tempo t , allora

$N - i(t) =$ numero degli individui che al tempo t non sono infetti (susceptibili);

2. $Z =$ costante il numero totale delle zanzare presenti nella regione

\Rightarrow se $z(t)$ il numero delle zanzare che sono portatrici di plasmodio (infette), allora

$Z - z(t) =$ numero delle zanzare non portatrici di plasmodio

Inoltre

3. se $a = \text{costante}$, e' il tasso di incontro (percentuale delle punture) fra zanzare e uomini, $az(t) = \text{porzione delle zanzare infette che punge}$;
4. se $c = \text{costante}$, e' il tasso di contagio, $c[N - i(t)] = \text{porzione degli individui sani che si infettano}$;
5. $g = \text{costante}$, e' il tasso di guarigione degli individui infetti.

6. se $b = \text{costante}$, e' il tasso di infezione delle zanzare non portatrici di plasmodio, $b[Z - z(t)] =$ porzione delle zanzare sane che si infetta dopo aver punto. Le zanzare diventano portatrici di plasmodio perché pungono individui infetti, quindi

$ai(t)b[Z - z(t)] =$ porzione delle zanzare che dopo aver punto individui infetti si infetta

Infine

7. $m = \text{costante}$ é il tasso di mortalita' delle zanzare infette.

Le equazioni di evoluzione delle numerosita' degli infetti e delle zanzare portatrici di plasmodio sono

$$i'(t) = az(t)c[N - i(t)] - gi(t) = acNz(t) - gi(t) - acz(t)i(t)$$
$$z'(t) = ai(t)b[Z - z(t)] - mz(t) = abZi(t) - mz(t) - abi(t)z(t)$$

La prima equazione

$$i'(t) = az(t)c[N - i(t)] - gi(t)$$

descrive il fatto che il numero degli individui infetti varia (aumenta) perché alcuni individui sani ($c[N - i(t)]$) vengono punti (incontrano con probabilità a) da zanzare infette.

Questo numero diminuisce perché alcuni malati ($-gi(t)$) guariscono.

La seconda equazione

$$z'(t) = ai(t)b[Z - z(t)] - mz(t)$$

dice che il numero delle zanzare infette varia (aumentando) perché una percentuale di zanzare non portatrici ($b[Z - z(t)]$) incontra (con probabilità a) individui già infetti.

Questo numero diminuisce quando le zanzare muoiono ($-mz(t)$)

STUDIO DELL'EQUILIBRIO (la malattia può diventare endemica?)

Si ha equilibrio se

$$acNz(t) - gi(t) - acz(t)i(t) = 0$$

$$abZi(t) - mz(t) - abi(t)z(t) = 0$$

Una soluzione del sistema precedente è $i(t) = z(t) = 0$ per tutti i valori di t (equilibrio banale).

Ci sono soluzioni non banali ($i(t) = i = \text{cost} \neq 0$ e $z(t) = z = \text{cost} \neq 0$ per tutti i tempi?)

Bisogna risolvere il sistema (non lineare) di due equazioni nelle incognite z e i

$$acNz - gi - acz \cdot i = z(acN - aci) - gi = 0$$

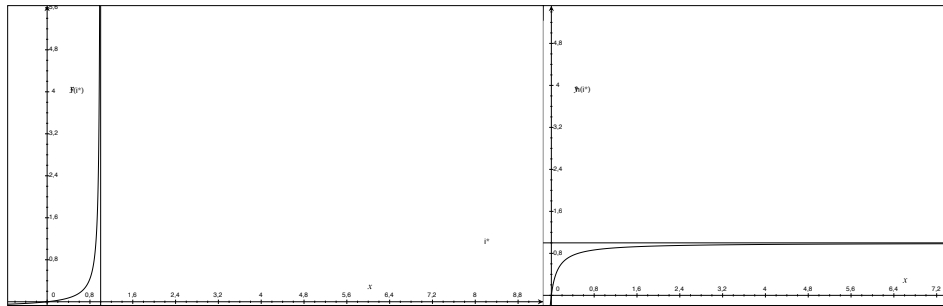
$$abZi - mz - abi \cdot z = abZi - z(m + abi) = 0$$

Da entrambe le equazioni si ricava z come funzione di i e si ha

$$z = f(i) = \frac{gi}{acN - aci}$$

$$z = g(i) = \frac{abZi}{m + abi}$$

I grafici di $z = f(i)$ e $z = g(i)$ sono



$$z = f(i)$$

$$z = g(i)$$

$N = Z = 10^5$ $a = 0.6$, $c = 0.3$ $b = 0.4$ $g = 0.02$ $m = 0.03$.

In questo grafico $1 = 10^5$

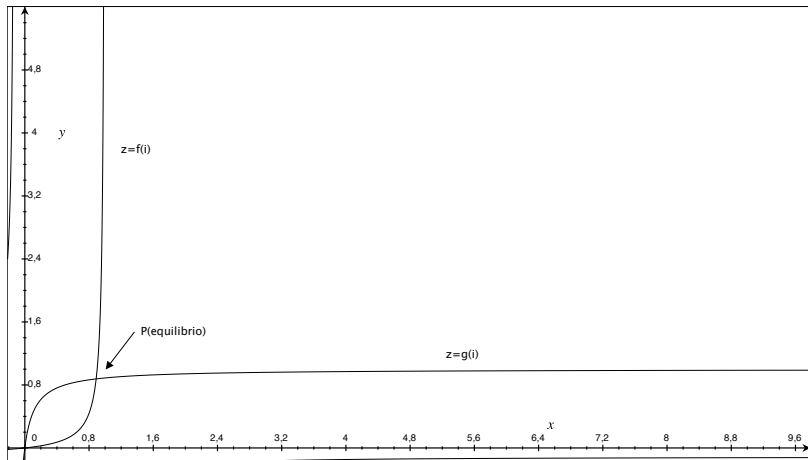
La soluzione del sistema é l'intersezioni dei due grafici:

$$i = \frac{a^2bcZN - gm}{a^2bcZ + abg}, \quad z = \frac{b(g + acZ)}{c(abN + m)}$$

che esiste se é verificata la condizione $i > 0$ cioé se

$$a^2bcZN > gm$$

Se $N = Z = 10^5$ $a = 0.6$, $c = 0.3$ $b = 0.4$ $g = 0.02$ $m = 0.03$ si ha
 $R = 72 > 1$



Il parametro $R = a^2bcZN/gm$ é detto "il **tasso riproduttivo fondamentale**" dell'epidemia.

Se $R > 1$, (quindi $a^2bcZN > gm$ tasso riproduttivo dell'epidemia grande) si ha **equilibrio endemico** non banale dell'epidemia.

Se invece e' $R < 1$, (il tasso riproduttivo dell'epidemia e' piccolo perché $a^2bcZN < gm$), l'unica soluzione d'equilibrio del sistema biologicamente significativa e' quella nulla, quindi **non vi é endemismo**.

Comportamento asintotico delle soluzioni del sistema

CASO $R = a^2 bcZN/gm < 1$ (tasso riproduttivo fondamentale piccolo - Solo equilibrio banale)

Dalla prima equazione

$$i'(t) = az(t)c[N - i(t)] - gi(t)$$

si ha $i'(t) > 0$ ($i(t)$ =numero degli infetti crescente) se

$$az(t)c[N - i(t)] - gi(t) > 0 \text{ cioè se}$$

$$z(t) > \frac{gi(t)}{acN - aci(t)} = f(i(t))$$

Se la coordinata z supera i valori di $f(i)$ si ha $i(t)$ crescente.

Nei punti che sono al di sotto della curva si ha $i(t)$ decrescente.

Dalla seconda equazione

$$z'(t) = ai(t)b[Z - z(t)] - mz(t)$$

si ha $z'(t) > 0$ cioè $z(t)$ = numero delle zanzare portatrici di plasmodio crescente, se

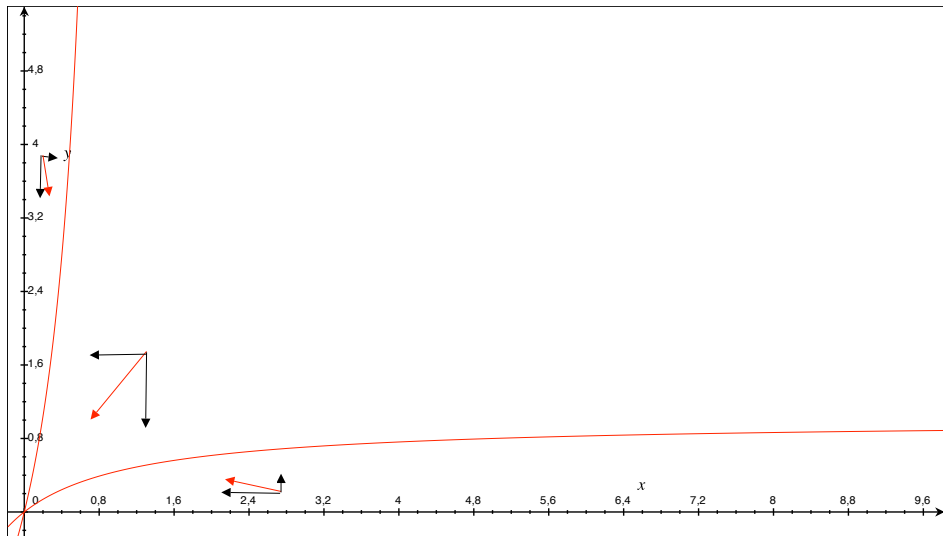
$$ai(t)b[Z - z(t)] - mz(t) = -z(t)[abi(t) + m] + abZi(t) > 0 \text{ cioè se}$$

$$z(t) < \frac{abZi(t)}{m + abi(t)} = g(i(t))$$

Se i valori di z sono minori di quelli dei punti della curva $g(i)$, allora z aumenta.

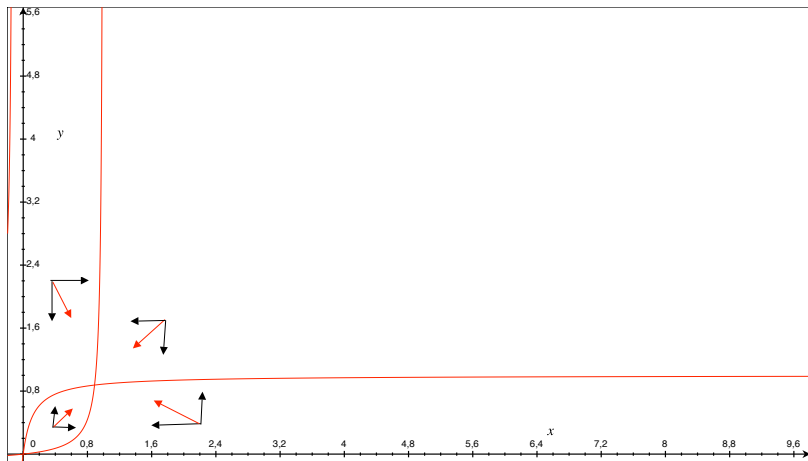
Per valori che sono al di sopra della curva $z(t)$ decresce.

Sia $s(t) = (i(t), z(t))$ il vettore che descrive istante per istante lo stato del sistema. Il comportamento di $s(t)$ (in rosso) può essere riassunto nel grafico che segue



L'evoluzione del sistema é diretta verso l'esaurimento della malattia

Se invece $R > 1$ (tasso riproduttivo fondamentale grande - equilibrio non banale). Ripetendo le considerazioni precedenti si ottiene il seguente andamento



Il sistema evolve verso l'endemismo

Lo studio dice quindi che

Per debellare la malaria non e' necessario immunizzare tutta la popolazione, ne' uccidere tutte le zanzare.

Se infatti si riescono a controllare i tassi e le numerosita' Z e N in modo che risulti $R < 1$, la dinamica evolvera' naturalmente verso l'esaurimento della malattia.

Si pone quindi il problema di capire come realizzare il caso $R < 1$, cioè $a^2bcZN < gm$.

E' evidente che la disuguaglianza precedente si realizza se m , **il tasso di mortalita' delle zanzare, e' molto grande.**

Dunque una campagna di disinfestazione che riduca la longevita' delle zanzare e' utile.

La disuguaglianza e' realizzata anche se a , b , c , Z e N sono **piccoli** rispetto a gm .

Per rendere a piccolo, bisogna diminuire il numero di punture che le zanzare infliggono agli umani, e cio' puo' essere fatto anche senza uccidere tutte le zanzare (compito impossibile), ma tramite opportune campagne di prevenzione (reti alle finestre, disinfestanti nei nidi delle zanzare, ecc.).

Il tasso b di infezione delle zanzare sane puo' essere ridotto interrompendo il ciclo del plasmodio all'interno delle zanzare, creando, ad esempio, zanzare transgeniche.

Il tasso c si puo' ridurre con opportuni vaccini che minimizzino la suscettibilita' umana

Z si riduce o asciugando le pozze d'acqua in cui le zanzare si riproducono, o, se cio' non e' possibile, disinfettando le pozze stesse.

Infine anche la riduzione di densita' delle popolazioni umane con programmi di trasferimento in localita' piu' distanti fra loro puo' essere utile per ridurre il valore di R .

Concludendo si deve osservare che l'esperienza ha mostrato che le strategie di controllo su m e a si sono finora mostrate piu' efficienti delle altre indicate.

Cio' dipende dal fatto che il parametro a compare al quadrato e dunque una diminuzione di questo tasso conta piu' della diminuzione degli altri parametri.