Università di Pisa
Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali
Corso di Laurea in Matematica

Un modello matematico per la diffusione dell'epatite C

Tesi di Laurea Triennale

15 giugno 2012

Candidato
Isabella Marinelli

Relatore
Prof. **Paolo Acquistapace**

Anno Accademico 2011/2012

Indice

Premessa

L'epatite C è un'infiammazione del fegato causata da un virus denominato Hepatitis C Virus (HCV). Al momento si sospetta che circa 200 milioni di persone nel mondo siano malate di epatite C: la maggior parte si concentra in Africa e in Asia, con picchi in Egitto e Pakistan, dove la percentuale della popolazione malata raggiunge rispettivamente il 22% e il 4,8% . Attualmente non si conosce un vaccino per l'epatite, ed è infatti ritenuta una delle più gravi minacce per la salute pubblica del secolo, tanto che, se non si trovasse una soluzione per contenere la diffusione della malattia, l'incidenza di morti dovuti all'epatite potrebbe superare quella dovuta all'AIDS.

L'esistenza dell'epatite C fu ipotizzata nel 1970, ma solo nel 1989 si individuò il virus HCV. Sino ad allora infatti tale epatite era pragmaticamente definita "non-A e non-B" in quanto le persone malate risultavano negative sia ai test dell'epatite A che a quelli dell'epatite B. Attualmente si conoscono 6 genotipi diversi dell'HCV e più di 90 sottotipi. Questa è una caratteristica del virus, e rende ancora più difficile la ricerca di una terapia efficace: infatti durante la replicazione, il virus può mutare, generando nuovi sottotipi con caratteristiche antigene diverse, che ingannano le difese immunitarie del paziente malato. Si tratta di un virus a RNA e quindi necessita di una cellula ospite per potersi riprodurre: le cellule bersaglio dell'epatite C (così come le altre epatiti) sono gli epatociti, ovvero le cellule del fegato (non a caso il temine stesso "epatite" deriva dal greco "hepato", fegato, e "itis", infiammazione). In particolare l'infiammazione causa la morte delle cellule epatiche (necrosi epatica), che vengono sostituite da un nuovo tessuto di riparazione-cicatrizzazione, cosi da determinare il processo di fibrosi epatica. A lungo andare, data la capacità di rigenerazione del fegato, questo tessuto di cicatrizzazione sostituisce tutta o quasi la componente sana dell'organo, da cui deriva una grave compromissione delle sue attività evolvendo come ultimo stadio alla cirrosi epatica. A questo effetto citopatico diretto del virus nei confronti dell'epatocita, si somma anche il danno immunomediato, dovuto cioè all'azione delle cellule del sistema immunitario e degli anticorpi.

Si realizza una distinzione tra epatite acuta, caratterizzata da una rapida evoluzione, e l'epatite cronica, nella quale la progressione della malattia è più lenta e la presenza dell'HCV-RNA all'interno del paziente è di almeno sei mesi. Tale distinzione (epatite acuta o epatite cronica) è accompagnata anche da una diversa sintomatologia. L'infezione acuta (circa il 15%) presenta sintomi vaghi (stanchezza, riduzione dell'appetito, nausea, perdita di peso, dolori articolare e muscolari) ed è spesso accompagnata dalla presenza di ittero. In circa il 15% dei casi l'epatite acuta si risolve spontaneamente, soprattutto nei giovani e nei pazienti di sesso femminile. Raramente porta alla morte, e, a differenza delle altre epatiti, nella maggior parte dei casi (80%) l'infezione acuta si evolve in un'infezione conica . L'epatite cronica è asintomatica per i primi anni (al più causa affaticamento), ma superati i trent'anni, nel 20-35% dei casi provoca cirrosi epatica (soprattutto se si è in presenza di un'infezione anche da parte dell'HIV o dell'HBV,o anche di un paziente che fa uso di alcool e di sesso maschile) e nel 4-6% cancro al fegato (epatocarcinoma). La cirrosi può essere anche causa di ipertensione portale, ascite, ecchimosi o sanguinamento, varici, ittero, e anche una sindrome da deficit cognitivo quale l'encefalopatia epatica. Data la caratteristica dell'epatite C di essere spesso asintomatica, è spesso difficile diagnosticarla e per questo l'HCV-epidevima è spesso chiamata "l'epidemia silenziosa".

L'epatite C si trasmette attraverso un contatto diretto con il sangue infetto. La principale via di trasmissione è via parenterale, ovvero attraverso aghi o strumenti infetti (tossicodipendenti, infermieri...), o anche per mezzo di sangue e emoderivati infetti, sebbene quest'ultimo veicolo di trasmissione sia ormai da escludersi dagli anni Novanta in poi, grazie all'introduzione dello screening test. Possibili fonti di infezioni sono quindi anche piercing, tatuaggi, circoncisioni. Accanto a questa vi è anche la via parenterale inapparente, per mezzo del quali il visus penetra attraverso microlesioni difficilmente visibili della cute e delle mucose (spazzolini da denti, lesioni da malattie cutanee...). Anche se di minor rilievo, l'epatite C può essere trasmessa anche per via materno-fetale (5%) e per via sessuale, ma solo se durante l'atto vi è scambio di sangue, in quanto né lo sperma, né la saliva, né le secrezioni vaginali sono infettati. Ovviamente nel primo caso il rischio aumenta se la madre è tossicodipendente attiva, mentre nel secondo se i partner sessuali sono numerosi. In entrambi i casi, una coinfezione HIV – HCV aumenta il rischio di trasmissione dell'HCV.

Attualmente la terapia contro l'epatite C è a base di interferone alfa pegilato, il cui effetto è quello di potenziare la risposta immunitaria, unito all'assunzione di ribovarina, un farmaco antivirale finalizzato a impedire la replicazione virale, per una durata di 24-48 settimane (in base al genotipo). Tuttavia il trattamento è efficace solo nel 40% dei pazienti (che supera la percentuale di successi della terapia di solo interferone, che è circa del 20%). In alcuni casi si manifestano effetti collaterali come disturbi della sfera emotiva (depressione, idee suicide, stati d'ansia), anemia emolitica e anche sintomi simil-influenzali (quali brividi, febbre, dolori muscolari, nausea, cefalea, diarrea), sebbene questi ultimi sembrano attenuarsi con il procedere della terapia. Per di più, anche nel caso di un trattamento riuscito, non vi è prova di un qualche tipo di immunità parziale o temporanea. Spesso (50% dei pazienti) il virus non è estirpato (tale situazione è definita , e l'HCV o torna ai parametri iniziali durante la terapia stessa, oppure converge ad un plateau più basso durante la terapia, ma non appena questa termina, i livelli tornano ad essere sempre quelli precedenti al trattamento. Senza contare che spesso la terapia stessa non è consigliata. Si deve infatti considerare dei fattori, come il genotipo di HCV; la presenza di una fibrosi ad uno stato avanzato, di una cirrosi, o di altre patologie; la razza del paziente (gli afroamericani rispondono meno alla terapia); e altri elementi come l'assunzione di alcool.

In questa tesi mostreremo un modello matematico relativo all'epatite C illustrato in un articolo di Xue-Zhi Li e Ji-Xuan Liu [3]. In particolare descriveremo la diffusione di tale malattia, considerando come variabili il tempo e l'età della popolazione, e tenendo conto di vari parametri, quali i tassi di natalità e mortalità, i tassi di infettività relativi allo stato acuto e allo stato cronico della malattia, ed altri. Questo ci permetterà di individuare un valore critico del parametro *basic reproduction number* $\mathfrak{R}_0$: se $\mathfrak{R}_0$ è minore di 1, sarà possibile provare l'asintotica stabilità globale per il punto di equilibro dinamico relativo allo stato non affetto da malattia; se invece $\mathfrak{R}_0$ è maggiore di 1, mostreremo che tale punto di equilibrio è asintoticamente instabile. In quest'ultimo caso infatti si proverà l'esistenza di almeno un punto endemico di equilibrio. In numero $\mathfrak{R}_0$ ha un importante significato biologico: esso rappresenta il numero previsto di nuovi malati che hanno contratto la malattia da un individuo infettato e contagioso: in particolare determina la stabilità del punto di equilibrio in assenza di malattia e quindi garantisce o meno l'eliminazione della malattia nel corso del tempo. Torneremo su questo tema alla fine del capitolo 2.

Avremmo voluto esporre un secondo modello, relativo alla cinetica del virus stesso e all'azione delle terapie sopra descritte, costruito sulla base di dati sperimentali e illustrato in un articolo di H. Dahari, A. Lo, R. M. Ribeiro e A. S. Perelson [1]. Questo non è stato possibile perché abbiamo dovuto dedicare più tempo del previsto all'articolo [3], che in più punti si è rivelato matematicamente non corretto.

Capitolo 1

Preliminari

Prima di affrontare il tema della tesi, introduciamo alcuni concetti matematici che saranno alla base del lavoro.

1.1 Teoremi di passaggi a limite sotto il segno d'integrale

In questa sezione riprendiamo alcuni risultati noti nella teoria della misura , che ci serviranno nel corso della trattazione. Iniziamo ricordando la definizione di massimo e minimo limite.

Definizione 1. Data una successione $\{a_n\}$ definiamo

$$L = \lim_{k\to\infty} \left\{ \sup_{n\geq k} a_n \right\} \qquad l = \lim_{k\to\infty} \left\{ \inf_{n\geq k} a_n \right\}.$$

dove chiamiamo L *massimo limite* e l *minimo limite.* Vengono inoltre indicati con $L = \limsup_{n\to\infty} a_n$ e $l = \liminf_{n\to\infty} a_n$.

Elenchiamo quindi due semplici proprietà del massimo limite:

Lemma 1. *Date due successioni $\{a_n\}$ e $\{b_n\}$ in cui a_n converge ad una quantità $\lambda \geq 0$ e $\{b_n\}$ è limitata, allora:*

$$\limsup_{n\to\infty} a_n b_n = \lambda \limsup_{n\to\infty} b_n.$$

Lemma 2. *Data due successioni $\{a_n\}$ e $\{b_n\}$, abbiamo*

$$\limsup_{n\to\infty} (a_n + b_n) \leq \limsup_{n\to\infty} a_n + \limsup_{n\to\infty} b_n.$$

Ricordiamo ora il teorema di Fatou, da cui discenderà un corollario che citeremo in seguito nella tesi.

Teorema 1. *Sia dato uno spazio di misura* $(X, \mathcal{F}, \mu)$ *e sia* $\{f_n\}$ *una successione di funzioni misurabili e non negative. Allora vale:*

$$\int_X \liminf_{n\to\infty} f_n d\mu \leq \liminf_{n\to\infty} \int_X f_n d\mu.$$

Dimostrazione. La dimostrazione del lemma segue facilmente dal teorema di Beppo Levi. Definiamo infatti $f = \sup_n \inf_{m\geq n} f_m$ e prendiamo la successione di funzioni $\{g_n\}$, dove di ha proprio $g_n = \inf_{m\geq n} f_m$. Dato che la successione $\{g_n\}$ è una successione crescente di funzioni misurabili, possiamo applicare il teorema di Beppo Levi e avere, dato che $g_n \leq f_n$

$$\int_X f d\mu = \lim_{n\to\infty} \int_X g_n \leq \liminf_{n\to\infty} \int_X f_n d\mu.$$

□

Arriviamo dunque al seguente lemma, che ci fornisce una variante del lemma di Fatou per i massimi limiti.

Corollario 1. *Sia data* $\{f_n\}$ *successione di funzioni misurabili a valori in* $\mathbb{R}$ *definita su uno spazio misurabile* (X, Σ, μ)*. Se esiste una funzione sommabile* g *su* (X, Σ, μ) *per cui*

$$f_n \leq g \quad q.o.\ in\ X \qquad \forall n \in \mathbb{N},$$

allora

$$\int_X \limsup_{n\to\infty} f_n d\mu \geq \limsup_{n\to\infty} \int_X f_n d\mu.$$

Dimostrazione. Posto $\varphi_n := -f_n$, abbiamo che viene soddisfatta la relazione $\varphi_n \geq -g$ dove per ipotesi $-g$ è una funzione sommabile. Si ha dunque $\varphi_n + g \geq 0$ e, per il lemma di Fatou 1, otteniamo

$$\int_X \liminf_{n\to\infty} (\varphi_n + g) d\mu \leq \liminf_{n\to\infty} \int_X (\varphi_n + g) d\mu,$$

e quindi

$$\int_X g d\mu + \int_X \liminf_{n\to\infty} \varphi_n d\mu \leq \int_X g d\mu + \liminf_{n\to\infty} \int_X \varphi_n d\mu.$$

Grazie all'ipotesi di sommabilità della funzione g, si può semplificare l'integrale finito $\int_X g d\mu$ e avere (sostituendo la definizione di φ_n)

$$\int_X \liminf_{n\to\infty} (-f_n) d\mu \leq \liminf_{n\to\infty} \int_X (-f_n) d\mu,$$

ovvero:

$$-\int_X \limsup_{n\to\infty} \varphi_n d\mu \leq -\limsup_{n\to\infty} \int_X \varphi_n d\mu$$

e quindi, cambiando i segni, la tesi. □

1.2 Spazi funzionali e operatori lineari

In questa tesi introdurremo nelle dimostrazioni gli operatori lineari. Prima di definirli però, ricordiamo alcuni concetti, iniziando con le nozioni di norma e di spazio normato.

Definizione 2. Dato X spazio vettoriale sul campo reale o complesso, la funzione $\| \cdot \|: X \to [0;\infty)$ è detta *norma* sullo spazio X se vengono soddisfatte le seguenti proprietà:

(1) $\| x \| = 0 \iff x = 0$;

(2) $\| \lambda x \| = |\lambda| \, \| x \| \qquad \forall x \in X, \forall \lambda \in \mathbb{R}$ (oppure in $\mathbb{C}$);

(3) $\| x + y \| \leq \| x \| + \| y \| \qquad \forall x, y \in X$.

La coppia $(X, \| \cdot \|)$ è detta *spazio normato* ed è uno spazio metrico con la distanza indotta $d(x, y) = \| x - y \|$.

Ricordiamo ora le nozioni di successione di Cauchy, di spazio completo e di Banach.

Definizione 3. Una successione $\{a_n\}$ in uno spazio metrico (X, d) è detta *successione di Cauchy* se

$$\forall \varepsilon > 0, \exists N \in \mathbb{N} : \quad d(a_n, a_m) < \varepsilon \quad \forall n, m \geq N.$$

Definizione 4. Uno spazio metrico $(X, \| \cdot \|)$ è detto *completo* se, in esso, ogni successione di Cauchy è convergente. In particolare uno spazio normato e completo $(X, \| \cdot \|)$ è detto *spazio di Banach*, rispetto alla metrica indotta dalla norma.

Siamo quindi pronti per definire finalmente i nostri operatori lineari.
Supponiamo di prendere due spazi normati X e Y.

Definizione 5. Un'applicazione $F : X \to Y$ è detta *operatore lineare* se

$$F(\alpha x + \beta x') = \alpha F(x) + \beta F(x') \qquad \forall x, x' \in X \text{ e } \forall \alpha, \beta \in \mathbb{R}.$$

Utilizzeremo la notazione Fx per indicare $F(x)$, ovvero l'operatore F applicato all'elemento x di X.

Definizione 6. Un operatore lineare $F : X \to Y$ si dice *limitato* se

$$\exists M \geq 0 \text{ tale che } \| Fx \|_Y \leq M \| x \|_X \text{ per ogni } x \in X.$$

Osserviamo che possiamo dare una definizione equivalente di *operatore lineare limitato*, in quanto per $F : X \to Y$ un operatore di questo tipo si ha

$$\sup_{x \neq 0} \frac{\| Fx \|_Y}{\| x \|_X} < +\infty,$$

ed è valido anche il viceversa. Indichiamo con $\mathcal{L}(X, Y)$ lo spazio degli operatori lineari dallo spazio X nello spazio Y, dato che tale spazio ha ovviamente una struttura di spazio vettoriale. In particolare, lo spazio degli operatori lineari definiti su X e a valori in X è indicato con $\mathcal{L}(X)$.

Definiamo sullo spazio $\mathcal{L}(X, Y)$ la norma

$$\| F \|_{\mathcal{L}(X,Y)} := \sup_{x \neq 0} \frac{\| Fx \|_Y}{\| x \|_X}.$$

Grazie a questa norma possiamo introdurre il seguente teorema:

Teorema 2. *Siano X e Y due spazi normati, dove in particolare Y è uno spazio di Banach. Allora anche lo spazio $\mathcal{L}(X, Y)$ è di Banach.*

Dimostrazione. Sappiamo già che lo spazio $(\mathcal{L}(X, Y), \| \cdot \|_{\mathcal{L}(X,Y)})$ è uno spazio normato, quindi resta da provare la sola completezza, cioè che una qualunque successione di Cauchy $\{F_n\}$ converge in $\mathcal{L}(X, Y)$. Per definizione di successione di Cauchy abbiamo che

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \nu \in \mathbb{N} : \quad \| F_n - F_m \|_{\mathcal{L}(X,Y)} < \varepsilon \quad \forall n, m \geq \nu,$$

e quindi, per definizione di $\| \cdot \|_{\mathcal{L}(X,Y)}$:

$$\| F_n(x) - F_m(x) \|_Y \leq \varepsilon \| x \|_X \qquad \forall x \in X, \forall n, m \geq \nu.$$

In particolare, fissata la variabile x, abbiamo che la successione $\{F_n x\}$ è una successione di Cauchy in Y, che è di Banach, e quindi completo. Cioè che questa successione converge in Y; detto $F(x)$ il suo limite possiamo considerare l'applicazione $F : X \to Y$ che associa ad ogni punto x il limite della successione $\{F_n x\}$ definita a partire proprio da x. Tale funzione F è lineare e in più, per ogni $x \in X$ soddisfa

$$\begin{aligned} \| Fx \|_Y = & \lim_{n \to \infty} \| F_n x \|_Y \leq \liminf_{n \to \infty} [\| F_n - F_\nu \|_{\mathcal{L}(X,Y)} \| x \|_X + \| F_\nu x \|_Y] \\ \leq & [\varepsilon + \| F_\nu \|_{\mathcal{L}(X,Y)}] \| x \|_X, \end{aligned}$$

il che ci assicura la limitatezza dell'operatore F. Se in particolare prendiamo un vettore $x \in X$ normalizzato (cioè $\| x \|_X = 1$) si ha per $n \geq 0$

$$\| F_n x - Fx \|_T Y = \lim_{m \to \infty} \| F_n x - F_m x \|_Y \leq \liminf_{n \to \infty} \| F_n - F_m \|_{\mathcal{L}(X,Y)} \leq \varepsilon,$$

e quindi $\| F_n - F \|_{\mathcal{L}(X,Y)} \leq \varepsilon$ per ogni $n \geq \nu$. Si ha dunque $F_n \to F$ in $\mathcal{L}(X, Y)$ e quindi la tesi. $\square$

Consideriamo ora due delle principali proprietà degli operatori lineari:

Proposizione 1. *Siano X, Y e Z spazi normati. Dati $K \in \mathcal{L}(X,Y)$ e $H \in \mathcal{L}(Y,Z)$, allora:*

(i) $H \circ K \in \mathcal{L}(X,Z)$*;*

(ii) $\| H \circ K \|_{\mathcal{L}(X,Z)} \leq \| H \|_{\mathcal{L}(Y,Z)} \| K \|_{\mathcal{L}(X,Y)}$.

Dimostrazione. (*i*) La dimostrazione è immediata: infatti, sfruttando la linearità dei due operatori, abbiamo

$$H \circ K(\alpha x + \beta x') = H(\alpha K x + \beta K x') = \alpha H \circ K(x) + \beta H \circ K(x'),$$

e quindi effettivamente $H \circ K \in \mathcal{L}(X,Z)$.

(*ii*) Anche questa verifica è immediata. Per ogni $x \in X$ si ha

$$\| H \circ K(x) \|_Z \leq \| H \|_{\mathcal{L}(Y,Z)} \| Kx \|_Y \leq \| H \|_{\mathcal{L}(Y,Z)} \| K \|_{\mathcal{L}(X,Y)} \| x \|_X,$$

e quindi la tesi.

□

Consideriamo ora un caso particolare degli operatori lineari, quello dei funzionali.

Definizione 7. Sia X spazio normato. Si definisce il suo spazio *duale* (e lo si indica con X^*) come lo spazio $\mathcal{L}(X,\mathbb{R})$ (o $\mathcal{L}(X,\mathbb{C})$ se X fosse complesso). Gli elementi di X^* si chiamano *funzionali* lineari e limitati su X.

Definizione 8. Un funzionale $K \in \mathcal{L}(X,\mathbb{R})$ si dice *positivo* (e si indica con $K \geq 0$) se $Kx \geq 0$ per ogni $x \geq 0$ in X.

Ricordiamo ora la definizione di spazio L^p.

Definizione 9. Sia $(X, \mathcal{F}, \mu)$ uno spazio misurato. Per $p \in [0, \infty)$ si definisce L^p il quoziente $\mathcal{L}^p(X)/\simeq$ in cui

$$\mathcal{L}^p(X) = \left\{ f : X \to \overline{\mathbb{R}} : f \quad \text{è misurabile e } \int_X |f|^p d\mu < \infty \right\},$$

e $\simeq$ la è relazione per cui si identificano le funzioni q.o. coincidenti.

1.3 Equazioni integrali di Volterra

Introdotti gli operatori lineari (e in particolare i funzionali) possiamo introdurre altri risultati necessari per il resto del lavoro. Trattiamo infatti le equazioni di Volterra usando la teoria degli operatori lineari.

Definizione 10. Un'*equazione di Volterra* è un'espressione del tipo:

$$u(t) = (Ku)(t) + f(t), \qquad t \in [0, A],$$

in cui

1. la funzione $u(t)$ è la funzione incognita;
2. l'operatore è definito come $(Ku)(t) := \int_0^t k_1(t,s)u(s)ds$ per $t \in [0, A]$;
3. la funzione k_1 è continua nel triangolo $\{(t,s) : 0 \leq s \leq t \leq A\}$.

Osserviamo che nella definizione, la funzione $f(t)$ è libera di essere una qualunque funzione, anche non continua.

Quello che si vuol fare è ricavare la nostra incognita $u(t)$ nell'intervallo $[0, A]$. Cominciamo con il considerare il seguente risultato:

Lemma 3. *Sia $n \geq 2$ un numero naturale, allora si ha:*

$$(K^n u)(t) = \int_0^t k_n(t,s)u(s)ds, \qquad t \in [0, A],$$

dove $\quad k_n(s,t) := \int_s^t k_{n-1}(t,\xi)k_1(\xi,s)d\xi.$

Dimostrazione. La dimostrazione richiede un semplice processo d'induzione. Consideriamo la base induttiva, prendiamo cioè $n = 2$. Si avrà:

$$\begin{aligned}(K^2u)(t) &= \int_0^t k_2(t,s)\left(\int_0^s k_1(s,r)u(r)dr\right)ds \\ &= \int_0^t \left(\int_0^s k_2(t,s)k_1(s,r)u(r)dr\right)ds \\ &= \int_0^t \left(\int_r^t k_2(t,s)k_1(s,r)ds\right)u(r)dr,\end{aligned}$$

ma per definizione di $k_2(s,t)$ abbiamo che

$$(K^2u)(t) = \int_0^t k_2(t,r)u(r)dr.$$

Supponiamo verificata la tesi per tutti i numeri naturali fino a n e mostriamo la veridicità dalla tesi per $n+1$. Con passaggi del tutto analoghi a prima otteniamo:

$$\begin{aligned}(K^n u)(t) &= \int_0^t k_n(t,s)\left(\int_0^s k_1(s,r)u(r)dr\right)ds \\ &= \int_0^t \left(\int_0^s k_n(t,s)k_1(s,r)u(r)dr\right)ds \\ &= \int_0^t \left(\int_r^t k_n(t,s)k_1(s,r)ds\right)u(r)dr,\end{aligned}$$

e quindi

$$(K^n u)(t) = \int_0^t k_n(t,r)u(r)dr,$$

concludendo la dimostrazione. □

Introduciamo ora un lemma che ci sarà utile per il teorema successivo:

Lemma 4. *Sia $n \geq 1$ un numero naturale. Allora*

$$|k_n(t,s)| \leq M^n \frac{(t-s)^{n-1}}{(n-1)!}, \qquad 0 \leq s < t \leq A,$$

dove $M := \sup_{0 \leq s \leq t \leq A} |k_1(t,s)|$.

Dimostrazione. Anche questa dimostrazione procede per induzione. Sia inizialmente $n=1$: ovviamente la quantità $|k_1(t,s)|$ è minore del suo estremo superiore e quindi abbiamo

$$|k_1(t,s)| \leq M.$$

Supponiamo la tesi per tutti i naturali fino ad n e verifichiamo il passo induttivo. Per definizione e per ipotesi induttiva:

$$\begin{aligned}|k_n(t,s)| =& \left|\int_s^t k_n(t,\xi)k_1(\xi,s)d\xi\right| \leq \int_s^t \left|k_{n+1}(t,\xi)k_1(\xi,s)\right|d\xi \\ \leq& \int_s^t \left|k_n(t,\xi)\right|\left|k_1(\xi,s)\right|d\xi \leq \int_s^t M^n \frac{(t-\xi)^{n-1}}{(n-1)!} M d\xi \\ =& M^{n+1}\frac{(t-s)^n}{n!}(t-s),\end{aligned}$$

il che dimostra la tesi. □

Giungiamo infine al teorema che ci mostra una stima della norma dell'-operatore K^n. Infatti:

Teorema 3. *Sia $n \geq 1$ un numero naturale. Allora vale la seguente disuguaglianza:*

$$\| K^n \|_{\mathcal{L}\left(\mathcal{C}([0,A])\right)} \leq \frac{M^n A^n}{n!}.$$

Dimostrazione. Come già detto, questa dimostrazione sfrutterà il lemma precedente. Infatti:

$$\begin{aligned} |(K^n u)(t)| &= \left| \int_0^t k_n(t,s)u(s)ds \right| \leq \int_0^t |k_n(t,s)||u(s)|ds \\ &\leq \int_0^t M^n \frac{(t-s)^{n-1}}{(n-1)!} \| u \|_\infty \, ds = \| u \|_\infty \frac{M^n}{(n-1)!} \frac{t^n}{n} \\ &= \| u \|_\infty \frac{M^n t^n}{n!}. \end{aligned}$$

D'altra parte, per definizione di norma nello spazio $\mathcal{L}\big(\mathcal{C}([0,A])\big)$, vale

$$\| K^n \|_{\mathcal{L}\left(\mathcal{C}([0,A])\right)} = \sup_{u \neq 0} \frac{\| K^n u \|}{\| u \|},$$

e quindi per la disuguaglianza appena mostrata:

$$\| K^n \|_{\mathcal{L}\left(\mathcal{C}([0,A])\right)} \leq \frac{M^n A^n}{n!},$$

concludendo la dimostrazione. □

Da questo risultato abbiamo il seguente corollario:

Corollario 2. *L'operatore K^n definito sopra soddisfa:*

$$\sum_{n=0}^{\infty} \| K^n \|_{\mathcal{L}\left(\mathcal{C}([0,A])\right)} \leq e^{AM} < \infty.$$

Dimostrazione. La tesi segue semplicemente dal fatto che

$$\sum_{n=0}^{\infty} \| K^n \|_{\mathcal{L}\left(\mathcal{C}([0,A])\right)} \leq \sum_{n=0}^{\infty} \frac{A^n M^n}{n!} = e^{AM} < \infty.$$

□

A questo punto abbiamo i mezzi necessari per poter enunciare il teorema seguente, fondamentale nel lavoro successivo.

Teorema 4. *Per ogni $f \in \mathcal{C}([0,A])$ l'equazione di Volterra*

$$u(t) = (Ku)(t) + f(t), \qquad t \in [0,A]$$

ammette una unica soluzione, che è della forma

$$u(t) = \sum_{n=0}^{\infty} (K^n f)(t),$$

in cui la serie al secondo membro converge uniformemente e totalmente in $[0, A]$.

Dimostrazione. Osserviamo subito che dal corollario precedente abbiamo sia la convergenza uniforme che quella assoluta. Iniziamo quindi con il provare l'esistenza di tale soluzione. Definiamo $u(t) = \sum_{n=0}^{\infty}(K^n f)(t)$: questa è continua in $[0, A]$ e in più soddisfa

$$\big(I - K\big)u = \sum_{n=0}^{\infty} K^n f - \sum_{n=1}^{\infty} K^n f = K^0 f = f,$$

ovvero

$$u(t) - (Ku)(t) = f(t),$$

e quindi la funzione u così definita soddisfa l'equazione di Volterra. Rimane da mostrare l'unicità. Supponiamo l'esistenza di un'altra funzione v che soddisfi l'equazione; quindi si avrà:

$$v(t) = (Kv)(t) + f(t).$$

Applicando ora l'operatore lineare K^n ad entrambi i membri dell'uguaglianza otteniamo:

$$K^n v = K^{n+1} v + K^n f.$$

D'altra parte abbiamo che la serie è convergente, quindi possiamo sommare al variare di n ed ottenere

$$\sum_{n=0}^{\infty} K^n v = \sum_{n=0}^{\infty} K^{n+1} v + \sum_{n=0}^{\infty} K^n f$$

da cui, semplificando abbiamo

$$v = \sum_{n=0}^{\infty} K^n f = u.$$

Quindi $v = u$ e dunque vale l'unicità della soluzione dell'equazione di Volterra. $\square$

Osserviamo che se l'equazione di Volterra è assegnata nella semiretta $[0, \infty)$, con f continua in $[0, \infty)$, la soluzione u verifica, per il corollario 2,

$$\| u \|_{\mathcal{C}\big([0;A]\big)} \leq e^{MA} \| f \|_{\mathcal{C}\big([0;A]\big)}, \qquad \forall A > \infty.$$

Dunque la soluzione $u(t)$ può essere estesa univocamente a $[0;\infty)$, anche se a questo punto non avremo più necessariamente che

$$\| u \|_{\mathcal{C}\big([0;\infty)\big)} \leq B \| f \|_{\mathcal{C}\big([0;\infty)\big)} .$$

anche supponendo di prendere f limitata in $[0;\infty)$. Per avere questa stima anche con la funzione estesa nella semiretta reale positiva, servono stime più forti per il nucleo $k_1(t,s)$; un'ipotesi sufficiente è che si abbia

$$|k_1(t,s)| \leq Me^{-\mu(t-s)}, \qquad 0 \leq s <, \qquad \text{con} \quad \mu > 0.$$

1.4 Metodo delle caratteristiche

Altro concetto che ritroveremo nella tesi sono le equazioni differenziali *quasi-lineari*, ovvero equazioni che dipendono linearmente dalla derivata di ordine massimo e non linearmente dalle altre. In particolare focalizzeremo l'attenzione sulla risoluzione di equazioni quasi-lineari del primo ordine in due variabili attraverso l'uso delle linee caratteristiche. Prendiamo un'equazione di questo tipo:

$$a(x,y,u(x,y))u_x(x,y) + b(x,y,u(x,y))u_y(x,y) = c(x,y,u(x,y)), \qquad (1.1)$$

in cui a, b e c sono funzioni regolari date, definite su un aperto $A \subseteq \mathbb{R}^3$. Per risolvere questa equazione cominciamo con introdurre le linee caratteristiche:

Definizione 11. Le *linee caratteristiche* dell'equazione (1.1) sono le curve $\gamma(t) = (x(t), y(t), z(t))$ che soddisfano il sistema di equazioni differenziali ordinarie

$$\begin{cases} x'(t) = a(x(t), y(t), z(t)), \\ y'(t) = b(x(t), y(t), z(t)), \qquad t \in I, \\ z'(t) = c(x(t), y(t), z(t)); \end{cases}$$

in cui $I \subseteq \mathbb{R}$ è un opportuno intervallo tale che $(x(t), y(t), z(t)) \in A$ per ogni $t \in I$.

Dalla definizione segue facilmente che, data un'equazione come la (1.1), esistono infinite linee caratteristiche. Osserviamo però che, preso un punto $(x_0, y_0, z_0) \in A$, grazie al teorema di esistenza e unicità della soluzione di un sistema di equazioni differenziali, abbiamo l'esistenza di un'unica linea caratteristica che attraversa tale punto.

Il motivo per cui si introducono le linee caratteristiche nella risoluzione della (1.1) è che il grafico di ogni soluzione è l'unione delle caratteristiche e anche, viceversa, l'unione di una famiglia a un parametro di linee caratteristiche forma il grafico di una soluzione dell'equazione di partenza. A questa conclusione giungiamo considerando i due risultati seguenti.

Teorema 5. *Sia u una soluzione dell'equazione* (1.1)*. Allora, fissato un punto $(x_0, y_0, z_0) \in A$ per cui $z_0 = u(x_0, y_0)$, la linea caratteristica passante per tale punto giace interamente sul grafico di u.*

Dimostrazione. Iniziamo definendo il vettore

$$\nu(x,y) := \frac{1}{\sqrt{u_x(x,y)^2 + u_y(x,y)^2 + 1}}(u_x(x,y), u_y(x,y), -1)$$

che è il versore normale al grafico di u. Considerando il vettore v definito a partire dalle funzioni a, b e c della (1.1) :

$$v(x,y) := (a(x,y,u(x,y)), b(x,y,u(x,y)), c(x,y,u(x,y))).$$

Allora, grazie proprio alla (1.1), i due vettori sono ortogonali:

$$v \cdot \nu = 0.$$

Dunque in ogni punto le linee caratteristiche passanti per il grafico di u sono ad esso tangenti. Supponiamo ora che $\gamma(t) = (x(t), y(t), z(t))$ sia la linea caratteristica che al tempo $t = 0$ tocca il grafico di u nel punto (x_0, y_0, z_0): allora per definizione viene soddisfatto il problema di Cauchy:

$$\begin{cases} x'(t) = a(x(t), y(t), z(t)), \\ y'(t) = b(x(t), y(t), z(t)), \\ z'(t) = c(x(t), y(t), z(t)), \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0. \end{cases} \qquad t \in I \tag{1.2}$$

Mostriamo quindi come questa linea caratteristica giaccia all'interno del grafico di u: in realtà non dimostreremo direttamente questo fatto, ma, sfruttando l'unicità della soluzione del problema di Cauchy, mostreremo come le coordinate della caratteristica coincidono con un'altra curva che sappiamo giacere sul grafico della soluzione. Prendiamo a tal fine un altro problema di Cauchy:

$$\begin{cases} \xi'(t) = a\big(\xi(t), \eta(t), u(\xi(t), \eta(t))\big), \\ \eta'(t) = b\big(\xi(t), \eta(t), u(\xi(t), \eta(t))\big), \\ \xi(0) = x_0, \quad \eta(0) = y_0. \end{cases} \qquad t \in I \tag{1.3}$$

e supponiamo di avere una soluzione $(\xi(t), \eta(t))$. Definiamo la curva $\Gamma(t) = \big(\xi(t), \eta(t), u(\xi(t), \eta(t))\big)$ e notiamo subito come questa sia contenuta nel grafico di u. Inoltre ale curva risolve anche il sistema (1.2): infatti le condizioni iniziali sono immediatamente soddisfatte, e in più abbiamo, dato che u soddisfa (1.1),

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}u(\xi, \eta) =& u_\xi(\xi, \eta)\xi' + u_\eta(\xi, \eta)\eta' \\ =& u_\xi(\xi, \eta)a\big(\xi, \eta, u(\xi, \eta)\big) + u_\eta(\xi, \eta)b\big(\xi, \eta, u(\xi, \eta(\eta))\big) = c(\xi, \eta, u(\xi, \eta)). \end{aligned}$$

Quindi abbiamo ottenuto la curva che cercavamo, perché a questo punto, per l'unicità delle soluzioni del problema di Cauchy, abbiamo $x(t) = \xi(t)$, $y(t) = \eta(t)$ e $z(t) = u(\xi(t), \eta(t)) = u(x(t), y(t))$ per ogni $t \in I$: in altre parole la linea caratteristica giace sul grafico di u. $\square$

Vediamo ora il viceversa.

Teorema 6. *Sia* $\{\gamma_s\}_{s\in I}$ *la famiglia di caratteristiche che per* $t = 0$ *attraversa una data curva* $\Gamma = (x_0(s), y_0(s), u_0(s))$ *con* $s \in I$*; supponiamo inoltre che la curva* Γ *sia sempre trasversale alla linee caratteristiche, ovvero:*

$$\det \begin{pmatrix} x_0'(s) & y_0'(s) \\ a(x_0(s), y_0(s), u_0(s)) & b(x_0(s), y_0(s), u_0(s)) \end{pmatrix} \neq 0 \qquad \forall s \in I. \tag{1.4}$$

Allora l'unione di tale famiglia forma il grafico per una soluzione della (1.1).

Dimostrazione. Grazie all'ipotesi (1.4), dette $(x(s,t), y(s,t), z(s,t))$ le componenti di $\gamma_s(t)$, abbiamo che l'applicazione $(s,t) \mapsto (x(s,t), y(s,t))$ è invertibile in un intorno del punto $(s, 0)$. È possibile quindi scrivere la funzione inversa $(x, y) \mapsto (s(x, y), t(x, y))$ che sarà definita in un intorno U del punto $(x_0(s), y_0(s))$ e quindi:

$$\begin{pmatrix} s_x & s_y \\ t_x & t_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_s & x_t \\ y_s & y_t \end{pmatrix}^{-1} = \frac{1}{x_s y_t - x_t y_s} \begin{pmatrix} y_t & -x_t \\ -y_s & x_s \end{pmatrix} \qquad \forall (x, y) \in U.$$

Per concludere la dimostrazione proviamo che la funzione $u(x, y) = z(s(x, y), t(x, y))$ è soluzione di (1.1): ciò segue dal fatto che il suo grafico è dato proprio dall'unione di tratti delle curve γ_s. Utilizzando il sistema (1.2), si ha

$$\begin{aligned} au_x + bu_y =& a(z_s s_x + z_t t_x) + b(z_s s_y + z_t t_y) \\ =& \frac{1}{x_s b - y_s a}(a z_s b - a z_s a - b z_s a + b z_t x_s) = z_t = c(x, y, z) \end{aligned}$$

e in più

$$u(x_0(s), y_0(s)) = u(x(s, 0), y(s, 0)) = z(s, 0) = u_0(s),$$

il che prova che il grafico di u contiene la curva Γ, e quindi la tesi. $\square$

Capitolo 2

Il modello

2.1 Formalizzazione del modello

Prima di affrontare il tema centrale del nostro lavoro, formuliamo delle ipotesi che saranno alla base del lavoro e ci permetteranno di realizzare un modello matematico che descriva nel modo più soddisfacente la diffusione dell'epatite C in funzione del tempo e dell'età della popolazione. Introduciamo quindi le nostre ipotesi.

1. Prenderemo in esame solo gli stati acuti e cronici della malattia. Inoltre supporremo che tutte le persone infette siano in grado di trasmettere la malattia.

2. Ipotizzeremo che tutti i malati di epatite C manifestino inizialmente uno stato acuto della malattia: tra questi alcuni degenerano in uno stato cronico mentre gli altri guariscono.

3. Dato che l'esperienza clinica indica che il tasso di decessi dovuti alla malattia è relativamente basso, nel corso della tesi lo trascureremo, supponendo che il tasso di mortalità della popolazione sia indipendente dalla malattia.

4. Considereremo inoltre la possibilità di una terapia sia per i malati allo stato acuto che per quelli allo stato cronico e quindi la possibilità di guarigione per entrambi gli stadi della malattia.

Grazie alla prima ipotesi, possiamo dividere la popolazione in tre sottoclassi: i predisposti alla malattia, i malati di epatite C allo stadio acuto e i malati di epatite C stadio cronico. Indichiamo con $S(a,t), I(a,t), J(a,t)$ le rispettive popolazioni di età a al tempo t. Definiamo ora le funzioni che andremo a considerare nel corso della tesi come variabili nel nostro modello. Iniziamo considerando i parametri di fertilità e mortalità della popolazione non malata di epatite C, e li indicheremo, rispettivamente, con le funzioni $b(a)$ e $\mu(a)$.

Siano poi $\gamma_1(a)$ e $\gamma_2(a)$ le funzioni che indicano la velocità di guarigione da parte dei pazienti, in ordine, allo stato acuto e allo stato cronico. Consideriamo inoltre la possibilità di evoluzione della malattia dallo stato acuto a quello cronico, e indichiamo con $\varepsilon(a)$ la velocità di questo processo. Come è naturale, tutte queste funzioni dipendono dall'età, ma non variano rispetto al tempo.

Infine indichiamo la forza d'infezione della malattia con le seguenti funzioni:

$$\begin{aligned} \lambda_1(a,t) &= k(a) \int_0^{+\infty} h_1(a) I(a,t) da, \\ \lambda_2(a,t) &= k(a) \int_0^{+\infty} h_2(a) J(a,t) da, \end{aligned} \tag{2.1}$$

dove abbiamo chiamato con $h_1(a)$ e $h_2(a)$ i parametri corrispondenti all'infettività dei malati di epatite C allo stato acuto e allo stato cronico rispettivamente e con $k(a)$ la velocità di contagio, che in questa tesi si supporrà uguale per entrambi gli stadi.

Introduciamo ora delle ipotesi di regolarità sulle funzioni definite. Supponiamo che:

$$\begin{aligned} &h_i \in C \cap L^\infty([0,+\infty)), \qquad h_i(a) > 0 \quad \text{in } [0,+\infty) \quad (i=1,2), \\ &\gamma_i \in C \cap L^\infty([0,+\infty)), \qquad \gamma_i(a) \geq 0 \quad \text{in } [0,+\infty) \quad (i=1,2), \\ &\varepsilon \in C \cap L^1([0,+\infty)), \qquad \varepsilon \geq 0 \quad \text{in } [0,+\infty), \\ &k \in L^1([0,+\infty)), \qquad k \geq 0 \quad \text{in } [0,+\infty), \\ &b \in L^\infty[0,+\infty), \qquad b(a) \geq 0 \quad \text{in } [0,+\infty), \\ &\mu \in C \cap L^\infty([0,+\infty)), \qquad \mu(a) \geq 0 \quad \text{in } [0,+\infty), \\ &\int_0^{+\infty} \mu(a) da = +\infty \end{aligned} \tag{2.2}$$

Tenuto conto che gli individui non vivono oltre una certa età A, si potrebbe anche supporre che le funzioni h_1, h_2, k, μ e b siano nulle per $a > A$. Inoltre, grazie a queste ipotesi di regolarità, è lecito chiedere anche

$$\int_0^\infty e^{-\int_0^a \mu(x)dx} [h_1(a) + h_2(a)] da < \infty. \tag{2.3}$$

Nel modello che andremo a formulare inseriremo i neonati tra le persone sane e predisposte alla malattia e supporremo che un individuo possa contrarre la malattia venendo a contatto sia con un malato allo stato cronico che con un malato allo stato acuto.

Abbiamo a questo punto tutte le variabili che ci permettono di esporre un modello per la trasmissione dell'epatite C in funzione sia del tempo che dell'età della popolazione:

$$\begin{cases} \frac{\partial S(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial S(a,t)}{\partial t} = -[\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]S(a,t) + \gamma_1(a)I(a,t) + \gamma_2 J(a,t), \\ \frac{\partial I(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial I(a,t)}{\partial t} = [\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]S(a,t) - (\gamma_1(a) + \varepsilon(a))I(a,t), \\ \frac{\partial J(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial J(a,t)}{\partial t} = \varepsilon(a)I(a,t) - \gamma_2(a)J(a,t), \\ S(0,t) = \int_0^{+\infty} b(a)P(a,t)da, \quad I(0,t) = J(0,t) = 0, \\ S(a,0) = S_0(a), \quad I(a,0) = I_0(a), \quad J(a,0) = J_0(a). \end{cases} \tag{2.4}$$

Grazie alla nostra ipotesi sulla divisione della popolazione in tre sottoclassi, sommando le popolazioni di queste otteniamo la popolazione globale in funzione dell'età e del tempo, e quindi possiamo scrivere: $P(a,t) = S(a,t)+I(a,t)+J(a,t)$. Di conseguenza, sommando le equazioni nel sistema (2.4) abbiamo:

$$\begin{cases} \frac{\partial P(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial P(a,t)}{\partial t} = -\mu(a)P(a,t), \\ P(0,t) = \int_0^{+\infty} b(a)P(a,t)da, \\ P(a,0) = P_0(a) = S_0(a) + I_0(a) + J_0(a). \end{cases} \tag{2.5}$$

Otteniamo in questo modo l'equazione standard di Mckendrik-Von Forester [4]. Si può subito osservare che la popolazione varia indipendentemente dalla malattia: infatti si era ipotizzato che il tasso di mortalità dovuto alla malattia fosse nullo. Inoltre introduciamo la condizione di equilibrio per la popolazione: supponiamo cioè che il numero totale della popolazione rimanga costante nel tempo e che l'unica dipendenza sia quella dall'età. Risolvendo sotto queste condizioni la prima equazione del sistema (2.5) otteniamo:

$$P(a,t) = P_\infty(a) = b_0 e^{-\int_0^a \mu(x)dx}. \tag{2.6}$$

Definiamo a questo punto le funzioni:

$$s(a,t) := \frac{S(a,t)}{P_\infty(a)}, \qquad i(a,t) := \frac{I(a,t)}{P_\infty(a)}, \qquad j(a,t) := \frac{J(a,t)}{P_\infty(a)},$$

che rappresentano le densità delle tre sottoclassi della popolazione normalizzata rispetto al numero totale di questa, cioè il rapporto fra il numero di persone della sottoclasse considerata e il numero totale degli individui. In questo modo arriviamo alla formulazione del sistema normalizzato, che sarà quello su cui concentreremo la nostra attenzione nel resto del lavoro.

Otteniamo infatti:

$$\begin{cases} \frac{\partial s(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial s(a,t)}{\partial t} = -[\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]s(a,t) + \gamma_1(a)i(a,t) + \gamma_2 j(a,t), \\ \frac{\partial i(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a,t)}{\partial t} = [\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]s(a,t) - (\gamma_1(a) + \varepsilon(a))i(a,t), \\ \frac{\partial j(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial j(a,t)}{\partial t} = \varepsilon(a)i(a,t) - \gamma_2(a)j(a,t), \\ \lambda_1(a,t) = k(a)\int_0^{+\infty} h_1(a)P_\infty(a)i(a,t)da, \\ \lambda_2(a,t) = k(a)\int_0^{+\infty} h_2(a)P_\infty(a)j(a,t)da, \\ s(0,t) = 1, \quad i(0,t) = j(0,t) = 0, \\ s(a,0) = s_0(a), \quad i(a,0) = i_0(a), \quad j(a,0) = j_0(a), \\ s(a,t) + i(a,t) + j(a,t) = 1. \end{cases} \tag{2.7}$$

2.2 Stabilità locale in assenza di malattia

Studiando (2.7) osserviamo che il punto $E_0 := (1,0,0)$ è un punto di equilibrio per tale sistema. La situazione descritta da tale punto è quella di assenza di malati, dove cioè tutti gli individui sono sani: infatti abbiamo che $s(a,t) = 1$ mentre $i(a,t) = j(a,t) = 0$. Quello che faremo sarà cercare delle condizioni sui dati del problema, sotto le quali sia garantita la stabilità di questo punto.

Per far ciò iniziamo con il riscrivere il sistema (2.7) inserendo al posto delle funzioni $\lambda_1(a)$ e $\lambda_2(a)$ le espressioni che le definiscono:

$$\begin{cases} \frac{\partial s(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial s(a,t)}{\partial t} = -\Big[k(a)\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)i(a,t) + h_2(a)j(a,t)\big)da\Big]s(a,t) \\ \qquad\qquad + \gamma_1(a)i(a,t) + \gamma_2 j(a,t), \\ \frac{\partial i(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a,t)}{\partial t} = \Big[k(a)\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)i(a,t) + h_2(a)j(a,t)\big)da\Big]s(a,t) \\ \qquad\qquad - \gamma_1(a)i(a,t) - \varepsilon(a)i(a,t), \\ \frac{\partial j(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial j(a,t)}{\partial t} = \varepsilon(a)i(a,t) - \gamma_2(a)j(a,t). \end{cases} \tag{2.8}$$

Consideriamo delle candidate soluzioni di tipo particolare, così definite:

$$s(a,t) = 1 + \bar{s}(a)e^{\lambda t}, \quad i(a,t) = \bar{i}(a)e^{\lambda t}, \quad j(a,t) = \bar{j}(a)e^{\lambda t}, \tag{2.9}$$

in cui, in particolare, $\bar{i}(a) \geq 0$, $\bar{j}(a) \geq 0$ e $\bar{s}(a) \leq 0$.

Dato che vogliamo trovare condizioni per la stabilità del punto di equilibrio, queste funzioni saranno definite in un intorno di E_0: quindi le quantità $\bar{s}, \bar{i}, \bar{j}$ saranno "piccole" (ma non nulle) uniformemente nella variabile $a > 0$. Linearizziamo quindi il sistema in considerazione in questo intorno:

sostituendo (2.9) nelle ultime due equazioni di (2.8) si ha

$$\begin{cases} \Big[\lambda\bar{i}(a) + \frac{d\bar{i}(a)}{da}\Big]e^{\lambda t} = k(a)\Big[\int_0^{+\infty} P_\infty(x)\big(h_1(x)\bar{i}(x) + h_2(x)\bar{j(x)}\big)dx\Big]e^{\lambda t} \\ \qquad\qquad\qquad \times (1 + \bar{s}e^{\lambda t}) - \gamma_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t} - \varepsilon(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t}, \\ \Big[\lambda\bar{j}(a) + \frac{d\bar{j}(a)}{da}\Big]e^{\lambda t} = \big(\varepsilon(a)\bar{i}(a,t) - \gamma_2(a)\bar{j}(a)\big)e^{\lambda t}. \end{cases} \tag{2.10}$$

Trascurando i termini quadratici $\bar{i}\bar{s}$ e $\bar{j}\bar{s}$, e dividendo per $e^{\lambda t}$ otteniamo infine:

$$\begin{cases} \lambda\bar{i}(a) + \frac{d\bar{i}(a)}{da} = k(a)V_0 - [\gamma_1(a) + \varepsilon(a)]\bar{i}, \\ \lambda\bar{j}(a) + \frac{d\bar{j}(a)}{da} = \varepsilon(a)\bar{i}(a,t) - \gamma_2(a)\bar{j}(a), \\ \bar{i}(0) = 0 \qquad \bar{j}(0) = 0. \end{cases} \tag{2.11}$$

Le soluzioni di questo sistema si calcolano facilmente, e si ottiene

$$\begin{cases} \bar{i}(a) = V_0 \int_0^a k(\xi)e^{-\int_\xi^a[\lambda+\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\xi, \\ \bar{j}(a) = V_0 \int_0^a k(\xi)e^{-\lambda(a-\xi)}\Big(\int_\xi^a \varepsilon(\eta)e^{-\int_\xi^\eta[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}e^{-\int_\eta^a[\gamma_2(\tau)]d\tau}d\eta\Big)d\xi, \end{cases} \tag{2.12}$$

ove

$$V_0 := \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)\bar{i}(a) + h_2(a)\bar{j}(a)]da. \tag{2.13}$$

Abbiamo quindi ottenuto delle espressioni non lineari per le funzioni $\bar{i}(a)$ e $\bar{j}(a)$, dipendenti solo dai parametri del problema. Sostituiamo ora in (2.13) tali espressioni e otteniamo:

$$\begin{aligned} V_0 &= \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)\bar{i}(a) + h_2(a)\bar{j}(a)]da \\ &= V_0 \int_0^{+\infty} P_\infty(a)\Bigg[h_1(a)\int_0^a k(\xi)e^{-\int_\xi^a[\lambda+\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\xi \\ &+ h_2(a)\int_0^a k(\xi)e^{-\lambda(a-\xi)}\Bigg(\int_\xi^a \varepsilon(\eta)e^{-\int_\xi^\eta[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}e^{-\int_\eta^a[\gamma_2(\tau)]d\tau}d\eta\Bigg)d\xi\Bigg]da. \end{aligned} \tag{2.14}$$

Dato che $\bar{i}$ e $\bar{j}$ non sono identicamente nulle, si ha $V_0 \neq 0$ e quindi possiamo dividere per questa quantità e avere:

$$\begin{aligned} 1 = \int_0^{+\infty} P_\infty(a)\int_0^a e^{-\lambda(a-\xi)}\Bigg[h_1(a)k(\xi)e^{-\int_\xi^a[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} \\ + h_2(a)k(\xi)\Bigg(\int_\xi^a \varepsilon(\eta)e^{-\int_\xi^\eta[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}e^{-\int_\eta^a[\gamma_2(\tau)]d\tau}d\eta\Bigg)\Bigg]d\xi da. \end{aligned} \tag{2.15}$$

Denotiamo con $G(\lambda)$ la funzione a secondo membro. Tramite tale G possiamo ottenere una condizione sufficiente affinché le funzioni in (2.9) siano effettivamente soluzioni per il sistema (2.11). Detto altrimenti, se esistesse $\lambda \in \mathbb{R}$ tale che $G(\lambda) = 1$, le funzioni *s(a,t), i(a,t)* e *j(a,t)* sopra definite soddisferebbero il sistema linearizzato. Dobbiamo ora verificare che tale λ esiste sempre.

Teorema 7. *Data la funzione*

$$G(x) = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a e^{-x(a-\xi)} \Bigg[h_1(a)k(\xi)e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} + h_2(a)k(\xi)\left(\int_\xi^a \varepsilon(\eta)e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} e^{-\int_\eta^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} d\eta \right) \Bigg] d\xi da, \tag{2.16}$$

esiste sempre un unico $\lambda \in \mathbb{R}$ *tale che*

$$G(\lambda) = 1.$$

Dimostrazione. La funzione $G(x)$ è continua e soddisfa le seguenti condizioni:

$$G'(\lambda) < 0, \qquad \lim_{\lambda \to +\infty} G(\lambda) = 0, \qquad \lim_{\lambda \to -\infty} G(\lambda) = +\infty.$$

Si tratta quindi di una funzione continua con andamento decrescente, che quindi assume tutti i valori della semiretta positiva reale: $[0, \infty)$. Questo prova la tesi. □

Possiamo finalmente definire il cosiddetto *numero riproduttivo fondamentale* (*basic reproduction number*) della malattia, $\mathfrak{R}_0$, come

$$\mathfrak{R}_0 := G(0) = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Bigg[h_1(a)k(\xi)e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} + h_2(a)k(\xi)\left(\int_\xi^a \varepsilon(\eta)e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} e^{-\int_\eta^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} d\eta \right) \Bigg] d\xi da. \tag{2.17}$$

Questo parametro sarà fondamentale per lo studio della stabilità del punto di equilibrio E_0. Infatti abbiamo il seguente risultato:

Teorema 8. *Consideriamo il sistema linearizzato* (2.11). *Il punto di equilibrio in assenza di malattia* $E_0 = (1, 0, 0)$ *è localmente asintoticamente stabile se* $\mathfrak{R}_0 < 1$ *e instabile se* $\mathfrak{R}_0 > 1$.

In realtà dimostreremo il teorema solo per le soluzioni del sistema linearizzato (2.11) date da (2.9). Non dimostriamo quindi la stabilità del punto E_0 rispetto il sistema originale (2.7).

Dimostrazione. Prendiamo λ per cui $G(\lambda) = 1$ (sappiamo che tale λ esiste grazie al teorema precedente) e la soluzione (2.9) del sistema linearizzato (2.11) in un intorno di E_0. Se $\mathfrak{R}_0 < 1$ si ha $G(0) < 1$, e per la decrescenza della funzione $G(\lambda)$ il valore di λ deve essere negativo. Di conseguenza il punto $P(a,t) = (1 + \bar{s}(a)e^{\lambda t}, \bar{i}(a)e^{\lambda t}, \bar{j}(a)e^{\lambda t})$ tende a $(1,0,0)$ per $t \to +\infty$, in quanto sono presenti esponenziali negativi che tendono a 0 per $t \to +\infty$. Quindi E_0 sarà asintoticamente stabile. Al contrario, se $\mathfrak{R}_0 > 1$, il valore di λ cercato è positivo e dunque il punto P si allontana dal punto di equilibrio. Dunque E_0 sarà asintoticamente instabile per al sistema linearizzato. □

2.3 Stabilità globale in assenza di malattia

Osserviamo che il problema di aver dimostrato il teorema 8 solo in un caso particolare ha poca importanza, in quanto è possibile dimostrare la globale asintotica stabilità del punto E_0 rispetto al sistema (2.7).

Teorema 9. *Il punto di equilibrio E_0 del sistema* (2.7) *è globalmente asintoticamente stabile per $\mathfrak{R}_0 < 1$.*

Dimostrazione. Definiamo la funzione

$$f(a,t) = [\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]s(a,t); \tag{2.18}$$

dato che $s(a,t) \leq 1$, si ha:

$$f(a,t) \leq \lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t) = k(a)V(t). \tag{2.19}$$

dove abbiamo chiamato

$$V(t) := \int_0^\infty P_\infty(x)[h_1(x)i(x,t) + h_2(x)j(x,t)]dx. \tag{2.20}$$

Calcoliamo $i(a,t)$ e $j(a,t)$ definite nel sistema (2.7) attraverso il metodo delle caratteristiche. Prendiamo inizialmente la funzione $i(a,t)$ che è definita da

$$\begin{cases} \frac{\partial i(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a,t)}{\partial t} = [\lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t)]s(a,t) - (\gamma_1(a) + \varepsilon(a))i(a,t), \\ i(a,0) = i_0(a), \quad i(0,t) = 0. \end{cases} \tag{2.21}$$

Come visto nel capitolo dei preliminari, le linee caratteristiche dovranno soddisfare il sistema:

$$\begin{cases} a'(x) = 1, \\ t'(x) = 1, \\ z'(x) = f(a(x), t(x)) - [\gamma_1(a(x)) + \varepsilon(a(x))]z(x); \end{cases} \tag{2.22}$$

e quindi, risolvendo le singole equazioni differenziali:

$$\begin{cases} a(x) = x + h, \\ t(x) = x + k, \\ z(x) = \displaystyle\int_0^x e^{-\int_\xi^x [\gamma_1(a(\tau)) + \varepsilon(a(\tau))] d\tau} f(a(\xi), t(\xi)) d\xi + m e^{-\int_0^x [\gamma_1(a(\tau)) + \varepsilon(a(\tau))] d\tau}; \end{cases} \tag{2.23}$$

con h, k, m costanti. Poiché i dati del sistema (2.21) sono assegnati sulla curva costituita delle semirette

$$\begin{cases} t = 0, \\ a \geq 0, \end{cases} \qquad e \qquad \begin{cases} a = 0, \\ t \geq 0, \end{cases}$$

possiamo parametrizzare tale curva nella forma

$$\gamma(s) = \begin{cases} a_0(s) = s \vee 0, \\ t_0(s) = -(s \wedge 0), \end{cases} \qquad s \in \mathbb{R}, \tag{2.24}$$

in modo che il dato iniziale per $i(a, t)$ lungo $\gamma(s)$ si esprime come $i(a_0(s), t_0(s)) = i_0(s \vee 0)$. Definiamo allora la curva Γ seguente:

$$\Gamma(s) = \begin{cases} a_0(s) = s \vee 0, \\ t_0(s) = -(s \wedge 0), \\ z_0(s) = i_0(s \vee 0). \end{cases} \tag{2.25}$$

La linea caratteristica uscente da $\Gamma(s)$ e avente come punto iniziale quello indicato è della forma:

$$\begin{cases} a(s, x) = x + (s \vee 0), \\ t(s, x) = x - (s \wedge 0), \\ z(s, x) = \displaystyle\int_0^x e^{-\int_\xi^x [\gamma_1(a(s,\tau)) + \varepsilon(a(s,\tau))] d\tau} f(a(s, \xi), t(s, \xi)) d\xi \\ \qquad\qquad + e^{-\int_0^x [\gamma_1(a(s,\tau)) + \varepsilon(a(s,\tau))] d\tau} i_0(s \vee 0). \end{cases} \tag{2.26}$$

Ricaviamo le variabili x e s dalle prime due equazioni di (2.26) così da ottenere

$$\begin{cases} x = a \wedge t, \\ s = a - t. \end{cases} \tag{2.27}$$

Sostituendo queste espressioni in $i(a, t) = z(s(a, t), x(a, t)) = z(a - t, a \wedge t)$ data della (2.26), abbiamo:

$$\begin{aligned} i(a, t) = & \int_0^{a \wedge t} e^{-\int_\xi^{a \wedge t} [\gamma_1(\tau + (a-t) \vee 0) + \varepsilon(\tau + (a-t) \vee 0] d\tau} \\ & \times f(\xi + (a - t) \vee 0, \xi - (a - t) \wedge 0) d\xi \\ & + e^{-\int_0^{a \wedge t} [\gamma_1(\tau + (a-t) \vee 0) + \varepsilon(\tau + (a-t) \vee 0] d\tau} i_0((a - t) \vee 0). \end{aligned} \tag{2.28}$$

Con calcoli del tutto analoghi si può ricavare un'espressione simile per la funzione $j(a,t)$:

$$\begin{aligned} j(a,t) = \int_0^{a\wedge t} & \Big[e^{-\int_\xi^{a\wedge t} \gamma_2(\tau+(a-t)\vee 0)d\tau} \varepsilon(\xi + (a-t)\vee 0) \\ & \times i(\xi + (a-t)\vee 0, \xi - (a-t)\wedge 0)\Big] d\xi \\ & + e^{-\int_0^{a\wedge t} \gamma_2(\tau+(a-t)\vee 0)d\tau} j_0((a-t)\vee 0). \end{aligned} \tag{2.29}$$

In particolare, se $a < t$ si ha

$$i(a,t) = \int_0^a e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\xi, \xi - a + t) d\xi, \tag{2.30}$$

$$j(a,t) = \int_0^a e^{-\int_\xi^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} \varepsilon(\xi) i(\xi, \xi - a + t) d\xi; \tag{2.31}$$

e sostituendo (2.30) nell'equazione (2.31) otterremo

$$j(a,t) = \int_0^a e^{-\int_\xi^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} \varepsilon(\xi) \Big[\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\eta, \eta - a + t) d\eta \Big] d\xi. \tag{2.32}$$

Al contrario, per $a > t$ si ha:

$$\begin{aligned} i(a,t) = \int_0^t & \Big[e^{-\int_\xi^t [\gamma_1(\tau+a-t)+\varepsilon(\tau+a-t)]d\tau} f(\xi + a - t, \xi) \Big] d\xi \\ & + e^{-\int_0^t [\gamma_1(\tau+a-t)+\varepsilon(\tau+a-t)]d\tau} i_0(a-t), \end{aligned} \tag{2.33}$$

$$\begin{aligned} j(a,t) = \int_0^t & \Big[e^{-\int_\xi^t [\gamma_2(\tau+a-t)d\tau} \varepsilon(\xi + a - t) i(\xi + a - t, \xi) \Big] d\xi \\ & + e^{-\int_0^t [\gamma_2(\tau+a-t)d\tau} j_0(a-t); \end{aligned} \tag{2.34}$$

e sostituendo (2.33) nell'equazione (2.34) si ha

$$\begin{aligned} j(a,t) = \int_0^t & \Big[e^{-\int_\xi^t [\gamma_2(\tau+a-t)d\tau} \varepsilon(\xi + a - t) \int_0^\xi \Big(e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau+a-t)+\varepsilon(\tau+a-t)]d\tau} \\ & \times f(\eta + a - t, \eta) \Big) d\eta + e^{-\int_0^\xi [\gamma_1(\tau+a-t)+\varepsilon(\tau+a-t)]d\tau} i_0(a-t) \Big] d\xi \\ & + e^{-\int_0^t [\gamma_2(\tau+a-t)d\tau} j_0(a-t). \end{aligned} \tag{2.35}$$

Definiamo a questo punto la funzione

$$F(a) := \limsup_{t\to+\infty} f(a,t).$$

Per concludere la dimostrazione vogliamo mostrare come le funzioni $i(a,t)$ e $j(a,t)$ appena calcolate tendano a zero per $t \to \infty$, e per far questo applichiamo il corollario 1 del lemma di Fatou.

A questo punto è bene notare che il corollario è formulato per successioni di funzioni dove il parametro n è un numero naturale: nel nostro caso invece si ha con funzioni indicizzate da t che è un parametro reale. È quindi necessario considerare una variante reale del corollario 1 che però ci assicura lo stesso risultato. Dunque, prese le funzioni $f(a,t)$ come termini della nostra "successione", mostriamo che sono verificate le ipotesi. Dimostriamo cioè che esiste una certa funzione sommabile che maggiora la funzione $f(a,t)$ per qualunque tempo. Grazie alla relazione (2.19) e alle definizioni (2.20) e (2.6) abbiamo che

$$\begin{aligned} f(a,t) \leq & \lambda_1(a,t) + \lambda_2(a,t) = k(a)V(t) \\ = & k(a)\int_0^\infty P_\infty(a)[h_1(a)i(a,t) + h_2(a)j(a,t)]da \\ \leq & k(a)\int_0^\infty b_0 e^{-\int_0^a \mu(x)dx}[h_1(a) + h_2(a)]da. \end{aligned} \tag{2.36}$$

Osserviamo che quest'ultimo integrale è sommabile. Infatti grazie all'ipotesi (2.3) abbiamo

$$f(a,t) \leq k(a)\int_0^\infty b_0 e^{-\int_0^a \mu(x)dx}[h_1(a) + h_2(a)]da < \infty, \tag{2.37}$$

qualunque sia μ.

Definiamo ora la costante $H := \int_0^A b_0 e^{-\int_0^a \mu(x)dx}[h_1(a) + h_2(a)]da$ e otteniamo

$$f(a,t) \leq Hk(a). \tag{2.38}$$

Abbiamo così trovato la funzione sommabile cercata. È quindi possibile applicare il corollario 1.

Data la definizione (2.20) riscriviamo:

$$
\begin{aligned}
V(t) &= \int_0^t P_\infty(x)[h_1(x)i(x,t) + h_2(x)j(x,t)]dx \\
&+ \int_t^\infty P_\infty(x)[h_1(x)i(x,t) + h_2(x)j(x,t)]dx \\
&= \int_0^t P_\infty(x)\Big\{h_1(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\xi, \xi - x + t)d\xi \\
&+ h_2(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_2(\tau)]d\tau}\varepsilon(\xi)\Big[\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\eta, \eta - x + t)d\eta\Big]d\xi\Big\}dx \\
&+ \int_t^\infty P_\infty(x)\Big\{h_1(x)\int_0^t \Big[e^{-\int_\xi^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} f(\xi + x - t, \xi)\Big]d\xi \\
&+ e^{-\int_0^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} i_0(x-t) + h_2(x)\int_0^t \Big[e^{-\int_\xi^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau} \\
&\times \varepsilon(\xi + x - t)\int_0^\xi \Big(e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} f(\eta + x - t, \eta)\Big)d\eta \\
&+ e^{-\int_0^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} i_0(x-t)\Big]d\xi + e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau} j_0(x-t)\Big\}dx.
\end{aligned}
\tag{2.39}
$$

Prima di applicare il corollario 1 scriviamo in un altro modo la funzione $V(t)$:

$$
\begin{aligned}
F(a) =& \limsup_{t\to+\infty} f(a,t) \leq \limsup_{t\to+\infty} k(a)V(t) \\
=& k(a)\limsup_{t\to+\infty}\Big\{\int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_1(x)\chi_{[0;t]}(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} \\
&\times f(\xi,\xi-x+t)d\xi\Big)dx + \int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_2(x)\chi_{[0;t]}(x) \\
&\times \int_0^x e^{-\int_\xi^x \gamma_2(\tau)d\tau}\varepsilon(\xi)\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\eta,\eta-x+t)d\eta d\xi\Big)dx \\
&+\int_0^\infty P_\infty(x)h_1(x)\chi_{[t;\infty]}(x)\Big(\int_0^t e^{-\int_\xi^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} \\
&\times f(\xi+x-t,\xi)d\xi\Big)dx + \int_0^\infty P_\infty(x)h_1(x)\chi_{[t;\infty]}(x) \\
&\times e^{-\int_0^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} i_0(x-t)dx \\
&+\int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)\chi_{[t;\infty]}(x)\Big(\int_0^t e^{-\int_\xi^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau} \\
&\times \varepsilon(\xi+x-t)\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} \\
&\times f(\eta+x-t,\eta)d\eta d\xi\Big)dx + \int_0^\infty P_\infty(x)\chi_{[t;\infty]}(x)h_2(x) \\
&\times \int_0^t e^{-\int_0^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} i_0(x-t)d\xi dx \\
&+\int_0^\infty P_\infty(x)\chi_{[t;\infty]}(x)h_2(x)e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau} j_0(x-t)dx\Big\}.
\end{aligned}
\tag{2.40}
$$

Usando la proposizione 2 e applicando il corollario 1 abbiamo:

$$
\begin{aligned}
F(a) \leq & k(a)\Big\{\limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_1(x)\chi_{[0;t]}(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} \\
& \times f(\xi,\xi-x+t)d\xi\Big)dx + \limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_2(x)\chi_{[0;t]}(x) \\
& \times \int_0^x e^{-\int_\xi^x \gamma_2(\tau)d\tau}\varepsilon(\xi)\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} f(\eta,\eta-x+t)d\eta d\xi\Big)dx \\
& + \limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)\Big(\int_0^t e^{-\int_\xi^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} \\
& \times f(\xi+x-t,\xi)d\xi\Big)dx + \limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty P_\infty(x)h_1(x)\chi_{[t;\infty]}(x) \\
& \times e^{-\int_0^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} i_0(x-t)dx \\
& + \limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x)\Big(\int_0^t e^{-\int_\xi^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau}\varepsilon(\xi+x-t) \\
& \times \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} f(\eta+x-t,\eta)d\eta d\xi\Big)dx \\
& + \limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)\chi_{[t;\infty]}(x)\int_0^t e^{-\int_0^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau} \\
& \times i_0(x-t)d\xi dx + \limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)\chi_{[t;\infty]}(x)e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau} \\
& \times j_0(x-t)dx\Big\} = k(a)\{(I)+(II)+(III)+(IV)+(V)+(VI) \\
& + (VII)\},
\end{aligned}
\tag{2.41}
$$

in cui con $(I),(II),(III),(IV),(V),(VI)$ e (VII) si indicano, in ordine, i vari addendi.

Vogliamo è mostrare che la funzione $F(a)$ può essere maggiorata con una opportuna costante C moltiplicata per la funzione $k(a)$.

Iniziamo con il considerare $(I),(II),(IV),(VI)$ e (VII) e grazie al lemma

1, abbiamo

$$
\begin{aligned}
(I) &= \int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_1(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}\limsup_{t\to+\infty} f(\xi,t)d\xi\Big)dx\\
&= \int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_1(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}F(\xi)d\xi\Big)dx,\\
(II) &= \int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_2(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x \gamma_2(\tau)d\tau}\varepsilon(\xi)\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}\\
&\quad\times \limsup_{t\to+\infty} f(\eta,\eta-x+t)d\eta]d\xi\Big)dx\\
&= \int_0^\infty P_\infty(a)\Big(h_2(x)\int_0^x e^{-\int_\xi^x \gamma_2(\tau)d\tau}\varepsilon(\xi)\int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}\\
&\quad\times F(\eta)d\eta]d\xi\Big)dx,\\
(IV) &\leq \int_0^\infty P_\infty(x)h_1(x)i_0\limsup_{t\to+\infty} x\chi_{[t;\infty]}(x)dx = 0,\\
(V) &\leq \int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)i_0\limsup_{t\to+\infty}\int_0^\infty (x-t)\chi_{[t;\infty]}(x)d\xi dx\\
&\leq \int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)i_0\int_0^\infty \limsup_{t\to+\infty} x\chi_{[t;\infty]}(x)d\xi dx = 0,\\
(VII) &\leq \int_0^\infty P_\infty(x)h_2(x)j_0\limsup_{t\to+\infty} x\chi_{[t;\infty]}(x)dx = 0.
\end{aligned}
\tag{2.42}
$$

La stima per (III) e (V) richiede al contrario un po' più di lavoro. Iniziamo con il calcolare (III) e per prima cosa facciamo un cambio di variabili, definendo $t-\xi =: \eta$, ottenendo:

$$
\begin{aligned}
(III) = &\limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)\int_0^t e^{-\int_{t-\eta}^t[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau}\\
&\times f(x-\eta,\eta)d\eta dx \leq H\limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)\int_0^t k(x-\eta)d\eta dx.
\end{aligned}
\tag{2.43}
$$

Facendo un altro cambio di variabili $[s := x-\eta]$ nell'integrale interno

$$
\begin{aligned}
(III) \leq &H\limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)\int_x -t^x k(s)dsdx\\
\leq &H\limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)\int_0^x k(s)dsdx\\
\leq &H \parallel k\parallel_{L^1(0;+\infty)}\limsup_{t\to+\infty}\int_t^\infty P_\infty(x)h_1(x)dx = 0.
\end{aligned}
\tag{2.44}
$$

Studiamo ora la quantità (V) e applichiamo anche qui un cambio di variabili nell'integrale più interno $[s := \eta + x - t]$

$$
\begin{aligned}
(V) \leq & H \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_0^t e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau}\varepsilon(\xi+x-t) \\
& \times \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau}k(\eta+x-t)d\eta d\xi \\
= & H \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_0^t e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau}\varepsilon(\xi+x-t) \\
& \times \int_{x-t}^{\xi+x-t} e^{-\int_{s-x+t}^\xi[\gamma_1(\tau+x-t)+\varepsilon(\tau+x-t)]d\tau}k(s)dsd\xi dx \\
\leq & H \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_0^t e^{-\int_0^t \gamma_2(\tau+x-t)d\tau}\varepsilon(\xi+x-t) \int_0^\infty k(s)dsd\xi dx \\
\leq & H \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_0^\infty \varepsilon(\xi+x-t)d\xi dx \int_0^\infty k(s)ds.
\end{aligned} \tag{2.45}
$$

Con un altro cambio di variabile $[y := \xi + x - t]$ otteniamo:

$$
\begin{aligned}
(V) \leq & H \parallel k \parallel_{L^1(0;+\infty)} \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_{x-t}^\infty \varepsilon(y)dydx \\
\leq & H \parallel k \parallel_{L^1(0;+\infty)} \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x) \int_0^\infty \varepsilon(y)dydx \\
\leq & H \parallel k \parallel_{L^1(0;+\infty)} \parallel \varepsilon \parallel_{\mathcal{C}(0;+\infty)} \limsup_{t\to+\infty} \int_t^\infty P_\infty(x)h_2(x)dx = 0.
\end{aligned} \tag{2.46}
$$

Abbiamo quindi che

$$
\begin{aligned}
F(a) \leq & k(a) \int_0^\infty P_\infty(a) \int_0^x \Big[h_1(x)e^{-\int_\xi^x[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}F(\xi) \\
& + h_2(x)e^{-\int_\xi^x \gamma_2(\tau)d\tau}\varepsilon(\xi) \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}F(\eta)d\eta\Big]d\xi dx.
\end{aligned} \tag{2.47}
$$

Denominiamo la costante

$$
\begin{aligned}
C := & \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a)e^{-\int_\xi^a[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}F(\xi) \\
& + h_2(a)\varepsilon(\xi)e^{-\int_\xi^a[\gamma_2(\tau)]d\tau} \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}F(\eta)d\eta\Big]d\xi da,
\end{aligned} \tag{2.48}
$$

si può scrivere semplicemente

$$
F(a) \leq k(a)C. \tag{2.49}
$$

Grazie a questa relazione, dalla definizione (2.48) segue

$$\begin{aligned} C \leq & \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\xi) C \\ & + h_2(a)\varepsilon(\xi) e^{-\int_\xi^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\eta) C d\eta \Big] d\xi da \\ = & C \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\xi) + \\ & + h_2(a)\varepsilon(\xi) e^{-\int_\xi^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\eta) d\eta \Big] d\xi da. \end{aligned} \tag{2.50}$$

In particolare, considerando il secondo addendo dell'integrale, scambiando ordine di integrazione grazie al teorema di Fubini-Tonelli e ricordando la definizione di $\mathfrak{R}_0$ in (2.17) si può riscrivere l'espressione come

$$\begin{aligned} C \leq & C \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\xi) + \\ & + h_2(a)\varepsilon(\xi) e^{-\int_\xi^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} \int_0^\xi e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\eta) d\eta \Big] d\xi da \\ = & C \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} k(\xi) + \\ & + h_2(a) k(\xi) \int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\eta^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} e^{-\int_\eta^\eta \gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} d\eta \Big] d\xi da \\ = & C\mathfrak{R}_0. \end{aligned} \tag{2.51}$$

Per ipotesi abbiamo che $\mathfrak{R}_0 < 1$ e quindi si deve avere necessariamente $C = 0$. Di conseguenza $F(a) = \lim_{t\to+\infty} f(a,t) = 0$. Quindi dalla (2.28) e dalla (2.29) si deduce

$$\lim_{t\to+\infty} i(a,t) = 0, \qquad \lim_{t\to+\infty} j(a,t) = 0.$$

D'altra parte per definizione $s(a,t) = 1 - i(a,t) - j(a,t)$ e dunque si ottiene

$$\lim_{t\to+\infty} s(a,t) = 1.$$

Quindi si è dimostrata la tesi. $\square$

2.4 Esistenza di un punto di equilibrio endemico

Abbiamo visto che, definito il parametro $\mathfrak{R}_0$ come nella (2.17), per $\mathfrak{R}_0 > 1$ il punto di equilibrio $E_0 = (1,0,0)$ è localmente instabile. Considerando sempre il caso $\mathfrak{R}_0 > 1$, dimostriamo ora l'esistenza di altri punti di equilibrio distinti da E_0.

Teorema 10. *Per $\Re_0 > 1$ esiste un punto di equilibrio per il sistema* (2.7) *diverso dal punto di assenza di malattia.*

Dimostrazione. Per dimostrare il teorema ci limiteremo a mostrare l'esistenza di una soluzione $(s^*(a), i^*(a), j^*(a))$ del sistema ottenuto eliminando la dipendenza temporale nelle funzioni $s(a,t)$, $i(a,t)$ e $j(a,t)$. In particolare, volendo trovare un punto di equilibrio oltre $(1,0,0)$, abbiamo che almeno una delle due coordinate tra i^* e j^* non è nulla. Mostriamo dunque l'esistenza di una soluzione per il sistema:

$$\begin{cases} \frac{d}{da} s^*(a) = -[\lambda_1{}^*(a) + \lambda_2{}^*(a)]s^*(a) + \gamma_1(a)i^*(a) + \gamma_2(a)j^*(a), \\ \frac{d}{da} i^*(a) = [\lambda_1{}^*(a) + \lambda_2{}^*(a)]s^*(a) - [\gamma_1(a) + \varepsilon(a)]i^*(a), \\ \frac{d}{da} j^*(a) = \varepsilon(a)i^*(a) - \gamma_2(a)j^*(a), \\ s^*(0) = 1, \qquad i^*(0) = 0, \qquad j^*(0) = 0, \end{cases} \tag{2.52}$$

dove

$$\lambda_1{}^*(a) + \lambda_2{}^*(a) = k(a) \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)i^*(a) + h_2(a)j^*(a)]da. \tag{2.53}$$

Definiamo inoltre la costante

$$V^* = \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)i^*(a) + h_2(a)j^*(a)]da, \tag{2.54}$$

così da avere:

$$\lambda_1{}^*(a) + \lambda_2{}^*(a) = k(a)V^*.$$

Il sistema (2.52) rappresenta la condizione necessaria e sufficiente affinché un punto $(s(a,t), i(a,t), j(a,t))$ sia un punto di equilibrio. Inoltre il sistema (2.52) è equivalente a quest'altro:

$$s^*(a) = e^{-V^* \int_0^a k(\tau)d\tau} + \int_0^a e^{-V^* \int_\xi^a k(\tau)d\tau} [\gamma_1(\xi)i^*(\xi) + \gamma_2(\xi)j^*(\xi)]d\xi, \tag{2.55}$$

$$i^*(a) = \int_0^a k(\xi)V^* s^*(\xi) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} d\xi, \tag{2.56}$$

$$j^*(a) = \int_0^a \varepsilon(\xi)i^*(\xi) e^{-\int_\xi^a \gamma_2(\tau)d\tau} d\xi. \tag{2.57}$$

Data la dipendenza di j^* da i^*, sostituiamo (2.56) nella (2.57) e, scambiando l'ordine d'integrazione, otteniamo:

$$j^*(a) = \int_0^a k(\eta)V^* s^*(\eta) \Big[\int_\eta^a \varepsilon(\xi) e^{-\int_\xi^a \gamma_2(\tau)d\tau} e^{-\int_\eta^\xi [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} d\xi \Big] d\eta. \tag{2.58}$$

Inserendo ora i valori di i^* e di j^* nell'espressione di s^* data dalla (2.55) si ottiene che

$$\begin{aligned} s^*(a) =& e^{-V^*\int_0^a k(\tau)d\tau} + \int_0^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}[\gamma_1(\xi)i^*(\xi)+\gamma_2(\xi)j^*(\xi)]d\xi \\ =& e^{-V^*\int_0^a k(\tau)d\tau} + \int_0^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\Big[\gamma_1(\xi)\int_0^\xi k(\eta)V^*s^*(\eta) \\ & \times e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\eta + \gamma_2(\xi)\int_0^\xi k(\eta)V^*s^*(\eta)\Big(\int_\eta^\xi \varepsilon(\sigma) \\ & \times e^{-\int_\sigma^\xi \gamma_2(\tau)d\tau}e^{-\int_\eta^\sigma[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\sigma\Big)d\eta\Big]d\xi. \end{aligned} \tag{2.59}$$

Prendiamo ora in esame l'integrale in funzione della variabile ξ che compare nell'espressione di $s^*(a)$ e scriviamolo in una forma alternativa:

$$\begin{aligned} & \int_0^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\Big[\gamma_1(\xi)\int_0^\xi k(\eta)V^*s^*(\eta)e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\eta+ \\ & \quad + \gamma_2(\xi)\int_0^\xi k(\eta)V^*s^*(\eta)\Big(\int_\eta^\xi \varepsilon(\sigma)e^{-\int_\sigma^a \xi\gamma_2(\tau)d\tau}e^{-\int_\eta^\sigma[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\sigma\Big)d\eta\Big]d\xi \\ & = \int_0^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\int_0^\xi \gamma_1(\xi)k(\eta)V^*s^*(\eta)e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\eta d\xi+ \\ & \quad + \int_0^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\gamma_2(\xi)k(\eta)V^*s^*(\eta)\int_\eta^\xi \varepsilon(\sigma)e^{-\int_\sigma^\xi \gamma_2(\tau)d\tau} \\ & \quad \times e^{-\int_\eta^\sigma[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\sigma\Big]d\eta d\xi. \end{aligned} \tag{2.60}$$

A questo punto, scambiando l'ordine di integrazione e raccogliendo i termini comuni, l'integrale diventa:

$$\begin{aligned} & \int_0^a k(\eta)V^*s^*(\eta)\int_\eta^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\Big[\gamma_1(\xi)e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} \\ & \quad + \gamma_2(\xi)\int_\eta^\xi \varepsilon(\sigma)e^{-\int_\sigma^\xi \gamma_2(\tau)d\tau}e^{-\int_\eta^\sigma[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\sigma\Big]d\xi d\eta. \end{aligned}$$

Definiamo ora le quantità

$$\begin{aligned} m(a) = m(a,V^*) :=& e^{-V^*\int_0^a k(\tau)d\tau}, \\ n(a,\eta) = n(a,\eta,V^*) :=& k(\eta)V^*\int_\eta^a e^{-V^*\int_\xi^a k(\tau)d\tau}\Big[\gamma_1(\xi)e^{-\int_\eta^\xi[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} \\ & + \gamma_2(\xi)\int_\eta^\xi \varepsilon(\sigma)e^{-\int_\sigma^\xi \gamma_2(\tau)d\tau}e^{-\int_\eta^\sigma[\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau}d\sigma\Big]d\xi, \end{aligned} \tag{2.61}$$

così da poter scrivere

$$s^*(a) = s^*(a, V^*) = m(a, V^*) + \int_0^a n(a, \eta, V^*) s^*(\eta, V^*) d\eta. \tag{2.62}$$

Abbiamo ottenuto in questo modo un'equazione integrale di Volterra con nucleo $n(a, \eta)$. Il teorema 4 ci assicura dunque l'esistenza e l'unicità di una funzione s^* che soddisfa (2.62). Infatti, la funzione $n(a, \eta)$ è continua nell'insieme definito da $\{(a, \eta) : 0 \leq a \leq \eta \leq A\}$ dove $A \in (0, +\infty)$, e dunque soddisfa l'ipotesi del teorema 4. In più la soluzione dell'equazione di Volterra soddisfa

$$\| u \|_{\mathscr{C}[0,A]} \leq \sum_{n=0}^{+\infty} \| K^n \|_{\mathscr{L}(\mathscr{C}[0,A])} \| f \|_{\mathscr{C}[0,A]} \leq e^{MA} \| f \|_{\mathscr{C}[0,A]},$$

ed è quindi estendibile univocamente a tutta la semiretta $[0, +\infty)$. Nel nostro caso quindi, è possibile estendere la funzione $s^*(a)$ in tutta la semiretta reale positiva in modo unico.

Per giungere alla tesi, non rimane dunque che dimostrare l'esistenza (sotto determinate ipotesi) delle funzioni $i^*(a)$ e $j^*(a)$. A tal proposito consideriamo la definizione (2.54) di V^* e sostituiamo al suo interno le espressioni (2.56) e (2.58):

$$\begin{aligned} V^* = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[& h_1(a) k(\xi) V^* s^*(\xi) e^{-\int_\xi^a \gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} \\ & + h_2(a) k(\xi) V^* s^*(\xi) \int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\eta^a \gamma_2(\tau) d\tau} e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} d\eta \Big] d\xi da. \end{aligned}$$

Considerando il fatto che $V^* \neq 0$, dividendo, otteniamo:

$$\begin{aligned} 1 = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[& h_1(a) k(\xi) s^*(\xi) e^{-\int_\xi^a \gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} \\ & + h_2(a) k(\xi) s^*(\xi) \int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\eta^a \gamma_2(\tau) d\tau} e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} d\eta \Big] d\xi da. \end{aligned} \tag{2.63}$$

Indichiamo con $H(V^*)$ la funzione a secondo membro di (2.63). L'equazione (2.63) si può interpretare come un'equazione nel parametro V^* che compare nell'espressione (2.62). Tramite H possiamo esprimere una condizione (necessaria e sufficiente) affinché esistano le funzioni i^* e j^*, e quindi esistano soluzioni per il sistema (2.52). Detto altrimenti, se $H(V^*) = 1$, le funzioni (2.56), (2.58) e (2.62) soddisfano il sistema (2.52) e quindi sono coordinate di un punto di equilibrio per il sistema iniziale (2.7). Rimane da dimostrare che effettivamente esiste un certo $\overline{V^*}$ per cui $H(\overline{V^*}) = 1$, il che ci viene assicurato dal seguente teorema:

Teorema 11. *Supponiamo $\Re_0 > 1$ e sia*

$$H(V^*) = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Big[h_1(a)k(\xi)s^*(\xi)e^{-\int_\xi^a \gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} + h_2(a)k(\xi)s^*(\xi) \int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\eta^a \gamma_2(\tau)d\tau} e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} d\eta \Big] d\xi da.$$

Allora esiste un punto $\overline{V^*}$ tale che:

$$H(\overline{V^*}) = 1.$$

Dimostrazione. Consideriamo l'andamento della funzione $H(V^*)$. Nel punto $V^* = 0$ si ha $H(0) = \Re_0$ che per ipotesi è maggiore di 1. D'altra parte abbiamo che $s^*(a) + i^*(a) + j^*(a) = 1$ in quanto abbiamo normalizzato le funzioni rispetto al numero totale della popolazione. Inoltre, essendo $s^*(a) > 0$, si ha $i^*(a) + j^*(a) < 1$. Dunque, per $V^* > 0$:

$$\begin{aligned} H(V^*) =& \frac{1}{V^*} \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)i^*(a) + h_2(a)j^*(a)]da \\ <& \frac{h^+}{V^*} \int_0^{+\infty} P_\infty(a)da = \frac{h^+N}{V^*}, \end{aligned}$$

dove N è il numero totale della popolazione (ottenuta considerando la somma di tutte le popolazioni di età diversa), mentre si definisce

$$h^+ = \max\{ \sup_{[0,+\infty)} h_1(a), \sup_{[0,+\infty)} h_2(a)\}.$$

Quindi, se $V^* = h^+N$ otteniamo $H(h^+N) < 1$. Abbiamo dunque una funzione continua $H(V^*)$ che verifica $H(0) > 1$ e $H(h^+N) < 1$. Questo prova l'esistenza di un valore $\overline{V^*}$ per cui $H(\overline{V^*}) = 1$. □

Grazie dunque a quest'ultimo teorema abbiamo l'esistenza di un valore $\overline{V^*}$ per cui vale $H(\overline{V^*}) = 1$ e dunque le funzioni (2.56), (2.58) e (2.62) sono soluzioni del sistema (2.52), provando la tesi. □

È importante notare che il teorema ci assicura la sola esistenza del punto di equilibrio: la funzione $H(V^*)$ potrebbe non essere monotona e quindi il punto di equilibrio trovato potrebbe non essere unico. Il problema dell'unicità o della non unicità di tale punto è ancora un problema aperto.

A questo punto gli autori dell'articolo [3] hanno cercato di ottenere delle condizioni per le quali il punto di equilibrio (che, arrivati a questo punto, sappiamo esistere) è localmente stabile: tuttavia vi arrivano supponendo ipotesi che si mostrano essere false.

Consideriamo una perturbazione di tipo esponenziale del punto di equilibrio $E^* := (s^*(a), i^*(a), j^*(a))$, ottenendo così il punto $(s_p(a,t), i_p(a,t), j_p(a,t))$ le cui coordinate sono definite nel seguente modo:

$$\begin{aligned} s_p(a,t) =& s^*(a) + \bar{s}(a)e^{\lambda t}, \\ i_p(a,t) =& i^*(a) + \bar{i}(a)e^{\lambda t}, \\ j_p(a,t) =& j^*(a) + \bar{j}(a)e^{\lambda t}, \end{aligned} \tag{2.64}$$

con $\bar{i}$ e $\bar{j}$ non entrambe nulle. Consideriamo ora il sistema linearizzato attorno al punto E^*. Sostituendo le coordinate perturbate nel sistema otteniamo:

$$\begin{cases} \frac{\partial s_p(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial s_p(a,t)}{\partial t} =& -\Big[k(a)\displaystyle\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)i_p(a,t) + h_2(a)j_p(a,t)\big)da\Big]\times \\ & \times s_p(a,t) + \gamma_1(a)i_p(a,t) + \gamma_2 j_p(a,t), \\ \frac{\partial i_p(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial i_(a,t)}{\partial t} =& \Big[k(a)\displaystyle\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)i_p(a,t) + h_2(a)j_p(a,t)\big)da\Big]\times \\ & \times s_p(a,t) - \gamma_1(a)i(a,t) - \varepsilon(a)i_p(a,t), \\ \frac{\partial j_p(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial j_p(a,t)}{\partial t} =& \varepsilon(a)i_p(a,t) - \gamma_2(a)j_p(a,t). \end{cases} \tag{2.65}$$

Inserendo nella prima equazione la definizione di $s_p(a,t)$ data da (2.64)

$$\begin{aligned} \frac{\partial(s^*(a) + \bar{s}(a)e^{\lambda t})}{\partial a} &+ \frac{\partial(s^*(a) + \bar{s}(a)e^{\lambda t})}{\partial t} \\ &= -\Big[k(a)\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)(i^*(a) + \bar{i}(a)e^{\lambda t}) \\ &\quad + h_2(a)(j^*(a) + \bar{j}(a)e^{\lambda t})\big)da\Big](s^*(a) + \bar{s}(a)e^{\lambda t}) \\ &\quad + \gamma_1(a)(i^*(a) + \bar{i}(a)e^{\lambda t}) + \gamma_2(j^*(a) + \bar{j}(a)e^{\lambda t}), \end{aligned} \tag{2.66}$$

ovvero:

$$\begin{aligned} \frac{ds^*(a)}{da} + &\frac{d\bar{s}(a)}{da}e^{\lambda t} + \lambda\bar{s}(a)e^{\lambda t} = \\ &- \Big[k(a)\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)i^*(a) + h_2(a)j^*(a)\big)da\Big](s^*(a) + \bar{s}(a)e^{\lambda t}) \\ &- \Big[k(a)\int_0^{+\infty} P_\infty(a)\big(h_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t} + h_2(a)\bar{j}(a)e^{\lambda t}\big)da\Big](s^*(a) \\ &+ \bar{s}(a)e^{\lambda t}) + \gamma_1(a)i^*(a) + \gamma_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t} + \gamma_2 j^*(a) + \gamma_2\bar{j}(a)e^{\lambda t}. \end{aligned} \tag{2.67}$$

Dato che $s^*(a)$ soddisfa il sistema (2.7) e che vale la (2.53), l'uguaglianza diventa:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{s}(a)}{da}e^{\lambda t}+\lambda\bar{s}(a)e^{\lambda t} &= \\ &-\Big[k(a)\int_0^{+\infty}P_\infty(a)\big(h_1(a)i^*(a)+h_2(a)j^*(a)\big)da\Big]\bar{s}(a)e^{\lambda t} \\ &-\Big[k(a)\int_0^{+\infty}P_\infty(a)\big(h_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t}+h_2(a)\bar{j}(a)e^{\lambda t}\big)da\Big] \\ &\times(s^*(a)+\bar{s}(a)e^{\lambda t})+\gamma_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t}+\gamma_2\bar{j}(a)e^{\lambda t}.\end{aligned} \tag{2.68}$$

Definiamo a questo punto la quantità:

$$\overline{V}:=\int_0^{+\infty}P_\infty(a)\big(h_1(a)\bar{i}(a)+h_2(a)\bar{j}(a)\big)da, \tag{2.69}$$

che supponiamo diversa da 0. Usando la definizione di V^* ed eliminando i fattori $\bar{s}\bar{i}$ e $\bar{s}\bar{j}$ (in quanto stiamo linearizzando il sistema e quindi saranno piccoli uniformemente rispetto alla variabile a) abbiamo:

$$\frac{d\bar{s}(a)}{da}e^{\lambda t}+\lambda\bar{s}(a)e^{\lambda t}=-k(a)V^*\bar{s}(a)e^{\lambda t}-k(a)\overline{V}s^*(a)e^{\lambda t}+\gamma_1(a)\bar{i}(a)e^{\lambda t}+\gamma_2\bar{j}(a)e^{\lambda t}.$$

Dividendo infine per $e^{\lambda t}$:

$$\frac{d\bar{s}(a)}{da}+\lambda\bar{s}(a)=-k(a)V^*\bar{s}(a)-k(a)\overline{V}s^*(a)+\gamma_1(a)\bar{i}(a)+\gamma_2\bar{j}(a). \tag{2.70}$$

Conti del tutto analoghi per le coordinate $i_p(a,t)$ e $j_p(a,t)$ portano ad avere il seguente sistema:

$$\begin{cases}\frac{d\bar{s}(a)}{da}+\lambda\bar{s}(a)=-k(a)V^*\bar{s}(a)-k(a)\overline{V}s^*(a)+\gamma_1(a)\bar{i}(a)+\gamma_2\bar{j}(a), \\ \frac{d\bar{i}(a)}{da}+\lambda\bar{i}(a)=k(a)V^*\bar{s}(a)+k(a)\overline{V}s^*(a)-[\gamma_1(a)+\varepsilon(a)]\bar{i}(a), \\ \frac{d\bar{j}(a)}{da}+\lambda\bar{j}(a)=\varepsilon(a)\bar{i}(a)-\gamma_2\bar{j}(a), \\ \bar{s}(0)=\bar{i}(0)=\bar{j}(0)=0.\end{cases} \tag{2.71}$$

Avendo $\overline{V}\neq 0$, riscriviamo il sistema (2.71) definendo

$$s(a):=\frac{\bar{s}}{\overline{V}},\quad i(a):=\frac{\bar{i}}{\overline{V}},\quad j(a):=\frac{\bar{j}}{\overline{V}}, \tag{2.72}$$

$$\begin{cases}\frac{ds(a)}{da}+\lambda s(a)=-k(a)V^*s(a)-k(a)s^*(a)+\gamma_1(a)i(a)+\gamma_2 j(a), \\ \frac{di(a)}{da}+\lambda i(a)=k(a)V^*s(a)+k(a)s^*(a)-[\gamma_1(a)+\varepsilon(a)]i(a), \\ \frac{dj(a)}{da}+\lambda j(a)=\varepsilon(a)i(a)-\gamma_2 j(a).\end{cases} \tag{2.73}$$

Dato che sommando le tre equazioni si ottiene

$$s(a) + i(a) + j(a) = 0,$$

il sistema (2.73) può essere semplicemente riscritto considerando solo due delle tre funzioni incognite, in quanto la terza è facilmente ricavabile dalle altre. Si ha quindi :

$$\begin{cases} \frac{di(a)}{da} + \lambda i(a) = -k(a)V^*(i(a) + j(a)) + k(a)s^*(a) - [\gamma_1(a) + \varepsilon(a)]i(a), \\ \frac{dj(a)}{da} + \lambda j(a) = \varepsilon(a)i(a) - \gamma_2 j(a) \\ i(0) = j(0) = 0. \end{cases} \tag{2.74}$$

Inoltre, considerando le definizioni (2.72) e (2.69), abbiamo l'uguaglianza:

$$1 = \int_0^{+\infty} P_\infty(a)[h_1(a)i(a) + h_2(a)j(a)]da.$$

Integrando ora le equazioni del sistema (2.73) otteniamo:

$$\begin{aligned} i(a) = &\int_0^a e^{-\lambda(a-\tau)} e^{-V^* \int_\tau^a k(\sigma)d\sigma} e^{-\int_\tau^a [\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma} \\ &\times [k(\tau)s^*(\tau) - V^* k(\tau)j(\tau)]d\tau, \end{aligned} \tag{2.75}$$

$$j(a) = \int_0^a \varepsilon(\tau)i(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)} e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma} d\tau. \tag{2.76}$$

Vogliamo ora ottenere delle espressioni di j e di i in cui non compare l'altra incognita. Per far ciò sostituiamo l'espressione (2.76) in (2.75) :

$$\begin{aligned} i(a) = &\int_0^a e^{-\lambda(a-\tau)} e^{-V^* \int_\tau^a k(\sigma)d\sigma} e^{-\int_\tau^a [\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma} k(\tau)s^*(\tau)d\tau \\ &- V^* \int_0^a e^{-\lambda(a-\tau)} e^{-V^* \int_\tau^a k(\sigma)d\sigma} e^{-\int_\tau^a [\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma} \\ &\times k(\tau)\Big(\int_0^\tau \varepsilon(\eta)i(\eta)e^{-\lambda(\tau-\eta)} e^{-\int_\eta^\tau \gamma_2(\sigma)d\sigma} d\eta\Big)d\tau; \end{aligned} \tag{2.77}$$

cambiando ordine di integrazione nel secondo integrale otteniamo:

$$\begin{aligned} i(a) = &\int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)} e^{-V^* \int_\eta^a k(\sigma)d\sigma} e^{-\int_\eta^a [\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma} k(\eta)s^*(\eta)d\eta \\ &- V^* \int_0^a \varepsilon(\eta)i(\eta)e^{-\lambda(a-\eta)} \int_\eta^a k(\tau)e^{-V^* \int_\tau^a k(\sigma)d\sigma} \\ &\times e^{-\int_\tau^a [\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma} e^{-\int_\eta^\tau \gamma_2(\sigma)d\sigma} d\tau d\eta. \end{aligned} \tag{2.78}$$

Ora invece sostituiamo (2.75) in (2.76):

$$
\begin{aligned}
j(a) &= \int_0^a \varepsilon(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)}e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}\int_0^\tau e^{-\lambda(\tau-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}\\
&\quad\times e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}[k(\eta)s^*(\eta)-V^*k(\eta)j(\eta)]d\eta d\tau\\
&= \int_0^a \varepsilon(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)}e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}\int_0^\tau e^{-\lambda(\tau-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}\\
&\quad\times e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}k(\eta)s^*(\eta)d\eta d\tau - V^*\int_0^a \varepsilon(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)}\\
&\quad\times e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}\int_0^\tau e^{-\lambda(\tau-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}\\
&\quad\times k(\eta)j(\eta)d\eta d\tau
\end{aligned}
\tag{2.79}
$$

Come prima, invertendo l'ordine d'integrazione nel secondo integrale otteniamo:

$$
\begin{aligned}
j(a) = &\int_0^a \varepsilon(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)}e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}\int_0^\tau e^{-\lambda(\tau-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}\\
&\times e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}k(\eta)s^*(\eta)d\eta d\tau - V^*\int_0^a k(\eta)j(\eta)e^{-\lambda(a-\eta)}\\
&\times\int_\eta^a \varepsilon(\tau)e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}d\tau d\eta.
\end{aligned}
\tag{2.80}
$$

Definiamo le funzioni:

$$
l_1(a,\eta) := -V^*\varepsilon(\eta)\int_\eta^a k(\tau)e^{-V^*\int_\tau^a k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\tau^a[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}e^{-\int_\eta^\tau \gamma_2(\sigma)d\sigma}d\tau,
\tag{2.81}
$$

$$
l_2(a,\eta) := -V^*k(\eta)\int_\eta^a \varepsilon(\tau)e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}d\tau,
\tag{2.82}
$$

$$
f_1(a) := \int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^a k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\eta^a[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}k(\eta)s^*(\eta)d\eta,
\tag{2.83}
$$

$$
\begin{aligned}
f_2(a) := &\int_0^a \varepsilon(\tau)e^{-\lambda(a-\tau)}e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}\int_0^\tau e^{-\lambda(\tau-\eta)}e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}\\
&\times e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}k(\eta)s^*(\eta)d\eta d\tau\\
= &\int_0^a k(\eta)s^*(\eta)e^{-\lambda(a-\eta)}\int_\eta^a \varepsilon(\tau)e^{-V^*\int_\eta^\tau k(\sigma)d\sigma}e^{-\int_\eta^\tau[\gamma_1(\sigma)+\varepsilon(\sigma)]d\sigma}\\
&\times e^{-\int_\tau^a \gamma_2(\sigma)d\sigma}d\tau d\eta.
\end{aligned}
\tag{2.84}
$$

In questo modo otteniamo semplicemente:

$$
i(a) = \int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)}l_1(a,\eta)i(\eta)d\eta + f_1(a),
\tag{2.85}
$$

$$j(a) = \int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)} l_2(a,\eta) j(\eta) d\eta + f_2(a). \tag{2.86}$$

Otteniamo dunque che i e j sono soluzione delle equazioni integrali di Volterra (2.85) e (2.86) con nuclei,rispettivamente, $l_1(a,\eta)$ e $l_2(a,\eta)$, i quali sono entrambi non positivi.

A questo punto gli autori dell'articolo risolvono le equazioni integrali (2.85) e (2.86), ottenendo $i(a)$ e $j(a)$ della forma:

$$\begin{aligned} i(a) &= \int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)} L_1(a,\eta) f_1(\eta) d\eta + f_1(a), \\ j(a) &= \int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)} L_2(a,\eta) f_2(\eta) d\eta + f_2(a). \end{aligned} \tag{2.87}$$

In modo analogo a quello visto nei teoremi 8 e 9, vogliono mostrare l'asintotica stabilità del punto introducendo una certa funzione $Q(x)$ che soddisfa

$$Q(0) < 1, \qquad \lim_{x \to -\infty} Q(x) = +\infty. \tag{2.88}$$

e che assicura l'esistenza di un certo $\lambda < 0$ per cui $Q(\lambda) = 1$. In questa maniera si ottiene però la stabilità del punto nel senso non canonico rispetto il sistema linearizzaro: la dimostrazione è infatti limitata alle soluzioni definite in (2.64) e non considera tutte le soluzioni del linearizzato stesso. Dunque non è un risultato valido per il sistema generale (2.7).

Inoltre, le loro conclusioni si basano sull'ipotesi aggiuntiva

$$L_1(a,\eta) \geq 0 \quad \text{e} \quad L_2(a,\eta) \geq 0,$$

che però non è mai verificata. Infatti, se nella (2.64) si suppone, come è sempre lecito fare, che $\bar{i}(a), \bar{j}(a) \geq 0$ per ogni $a > 0$, allora anche $\overline{V}$ è positiva e lo stesso vale per $i(a)$ e $j(a)$. Dunque dalla (2.85) otteniamo che la funzione i è somma dalla funzione f_1 che è un integrale definito di funzioni tutte positive e quindi sarà positivo, e di un integrale negativo, in quanto l'argomento è composto da due funzioni positive (quali l'esponenziale e i) e dalla funzione l_1 che invece per definizione è negativa. Discorso del tutto simile può essere fatto per la funzione j. Dunque si ha che f_1 e f_2 sono rispettivamente maggiori delle funzioni i e j. Quando quindi si vanno a considerare le espressioni in (2.87), si deve necessariamente avere

$$\int_0^a e^{-\lambda(a-\eta)} L_i(a,\eta) f_1(\eta) d\eta \leq 0, \qquad i = 1, 2. \tag{2.89}$$

Questa condizione esclude però la possibilità di avere $L_1(a,\eta) \geq 0$ e $L_2(a,\eta) \geq 0$, in quanto in questo caso l'integrale (2.89) sarebbe positivo.

Le stesse considerazioni si possono fare quando si scelgono $\bar{i}(a), \bar{j}(a) \leq 0$ per ogni $a > 0$, poiché in tal caso $\overline{V}$ è negativo, e dunque $i, j \geq 0$ per ogni

$a > 0$. Osserviamo poi che a prescindere dalla scelta di $\bar{i}$ e $\bar{j}$, le funzioni $L_1(a, \eta)$ e $L_2(a, \eta)$ sono date da

$$L_1(a, \eta) = e^{-\lambda(a-\eta)} \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n |l_n(a, \eta)|,$$

con $l_n(a, \eta) = \displaystyle\int_\eta^a l_{n-1}(a, \xi) l_1(a, \xi) d\xi.$

Dalle stime per i moduli di questi integrali (lemma 4) segue che $L_1(a, \eta)$ ha lo stesso segno di $l_1(a, \eta)$ cioè è negativa almeno per $(a - \eta)$ sufficientemente piccolo.

2.5 Conclusioni

È interessante soffermarci sul significato biologico di del numero riproduttivo fondamentale $\mathfrak{R}_0$ definito in (2.17). Osserviamo anzitutto che si tratta di un parametro presente non solo nel nostro modello, ma che ricorre (anche se con espressioni diverse di caso in caso) in tutti i modelli matematici nel campo biomedico che introducono come variabile la diffusione di una data malattia. Infatti, come già osservato, $\mathfrak{R}_0$ rappresenta il numero previsto di nuovi malati che hanno contratto la malattia da un individuo infettato e contagioso: in particolare determina la stabilità del punto di equilibrio in assenza di malattia e quindi garantisce o meno l'eliminazione della malattia nel corso del tempo. È quindi logico pensare che tale numero sia proporzionale alle funzioni di trasmissione $\lambda_1(a, t)$ e $\lambda_2(a, t)$. Per giustificare euristicamente questa intuizione, osserviamo anzitutto che il parametro $\mathfrak{R}_0$ è definito come il valore per $\lambda = 0$ di un'applicazione $G(\lambda)$ (2.16) e che si può considerare $\mathfrak{R}_0$ come limite della funzione G stessa:

$$\mathfrak{R}_0 = \lim_{\lambda \to 0} G(\lambda).$$

Consideriamo ora le funzioni $i(a, t)$ e $j(a, t)$ definite in (2.9): per le osservazioni appena fatte, è lecito prendere $\lambda = 0$, così da ottenere $i(a, t) = \bar{i}(a)$ e $j(a, t) = \bar{j}(a)$ e quindi, dalla (2.12):

$$\begin{cases} i(a) = \bar{i}(a) = V_0 \int_0^a k(\xi) e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} d\xi, \\ j(a) = \bar{j}(a) = V_0 \int_0^a k(\xi) \Big(\int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau) + \varepsilon(\tau)] d\tau} e^{-\int_\eta^a [\gamma_2(\tau)] d\tau} d\eta \Big) d\xi. \end{cases} \tag{2.90}$$

Dalla definizione (2.1) abbiamo che

$$\lambda_1(a) + \lambda_2(a) = k(a) \int_0^{+\infty} P_\infty(a) [h_1(a) \bar{i}(a) + h_{2.}(a) \bar{j}(a)] da. \tag{2.91}$$

Inserendo ora in (2.91) le funzioni in (2.90) otteniamo:

$$\lambda_1(a) + \lambda_2(a) = \int_0^{+\infty} P_\infty(a) \int_0^a \Bigg[h_1(a)k(\xi)e^{-\int_\xi^a [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} + h_2(a)k(\xi)\left(\int_\xi^a \varepsilon(\eta) e^{-\int_\xi^\eta [\gamma_1(\tau)+\varepsilon(\tau)]d\tau} e^{-\int_\eta^a [\gamma_2(\tau)]d\tau} d\eta \right) \Bigg] d\xi da, \tag{2.92}$$

nella quale riconosciamo il parametro $\mathfrak{R}_0$, e quindi, avendo $V_0 \neq 0$:

$$k(a)\mathfrak{R}_0 = \frac{\lambda_1(a) + \lambda_2(a)}{V_0}. \tag{2.93}$$

Ricordando che λ_1 e λ_2 rappresentano proprio le forze d'infezione della malattia, abbiamo proprio quello che cercavamo: $\mathfrak{R}_0$ è effettivamente proporzionale alla funzione di trasmissione della malattia.

La soglia endemica è quindi data da $\mathfrak{R}_0 = 1$ e rappresenta la potenza minima d'infezione. Se invece abbiamo $\mathfrak{R}_0 < 1$ la malattia viene debellata in un tempo finito: in effetti abbiamo visto che con questa ipotesi il punto di equilibrio corrispondente al caso di assenza di malattia è globalmente stabile. Al contrario, se $\mathfrak{R}_0 > 1$ la malattia diventa endemica: in questo caso infatti il punto di assenza di malattia è instabile.

Bibliografia

[1] H. Dahari, A. Lo, R. M. Ribeiro, e A. S. Perelson. Modeling hepatitis C virus dynamics: Liver regeneration and critical drug efficacy. *J. Theor. Biol.*, 2007.

[2] G. Gripenberg, S. O. Londen, e O. Staffans. *Volterra Integral and Functional Equations.* Encyclopedia of mathematics and its applications, Cambridge., 1990.

[3] Xue-Zhi Li e Ji-Xuan Liu. Stability of an age-structured epidemiological model for hepatitis C. *J. Appl. Math. Comput.*, 2008.

[4] G. F. Webb. *Theory of Nonlinear Age-Structured Population Dynamics.* Marcel Dekker, New York., 1985.