

ECOLOGIA E DINAMICA DELLE MALATTIE INFETTIVE LEGATE ALL'ACQUA

Nota del m.e. MARINO GATTO (*)

(Adunanza dell'11 maggio 2023)

SUNTO. – Le malattie idrotrasmesse comprendono un ampio spettro di patologie legate all'acqua sia perché l'acqua contaminata viene utilizzata per bere o preparare il cibo (causando, ad esempio, colera, tifo), sia perché i corpi idrici sono l'habitat di vettori che trasmettono la malattia (causando, ad esempio, malaria, dengue, schistosomiasi). L'impatto di queste malattie è elevato. Ad esempio, le fonti d'acqua non sicure sono responsabili di 1,4 milioni di morti ogni anno. Comprendere l'ecologia degli agenti patogeni e dei vettori è fondamentale per descrivere la dinamica delle malattie attraverso modelli appropriati, che tengano conto anche dell'idrologia dei corpi idrici. Vengono forniti esempi di modelli dinamici spaziali e temporali di alcune epidemie.

ABSTRACT. – Water-related diseases encompass a broad spectrum of pathologies that are linked to water either because contaminated water is used for drinking or preparing food (*e.g.* cholera, typhoid), or because water bodies are the habitat of vectors transmitting the disease (*e.g.* malaria, dengue, schistosomiasis). The related burden of disease is quite high. For instance, unsafe water sources are responsible for 1.4 million deaths each year. Understanding the ecology of pathogens and vectors is fundamental to describing the dynamics of the diseases via appropriate modelling, which also accounts for the hydrology of water bodies. Examples of spatial and temporal dynamical models of some epidemics are provided.

(*) Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Italy. E-mail: marino.gatto@polimi.it

1. INTRODUZIONE

Le malattie umane trasmesse dall'acqua (WB, Water-Borne) o comunque legate all'acqua (WR, Water-Related) sono infezioni in cui l'agente causale (o il suo vettore od ospite) trascorre almeno parte del suo ciclo vitale in acqua. Una vasta gamma di micro-(virus, batteri, protozoi) e macro-parassiti (soprattutto platelminti e ascaridi) è responsabile delle infezioni, che sono generalmente dovute all'esposizione (o all'ingestione di) acqua contaminata da organismi patogeni. Una classificazione più dettagliata con esempi di possibili malattie per ogni tipica modalità di trasmissione è riportata in *Tab. 1*.

Le malattie idrotrasmesse rappresentano ancora una grave minaccia per la salute umana, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. La maggior parte di questo gravoso carico è attribuibile all'approvvigionamento idrico non sicuro, alla mancanza di servizi igienico-sanitari e alle cattive condizioni igieniche, che influenzano direttamente o indirettamente l'esposizione e i tassi di trasmissione. Per dare un'idea dell'impatto delle malattie che più genericamente vengono indicate con l'acronimo WASH (Water, Sanitation and Hygiene), riportiamo alcuni dati (Prüss-Ustün *et al.* 2019; World Health Organization 2019; Wolf *et al.* 2023):

- Nel 2022, globalmente, almeno 1,7 miliardi di persone hanno usato acqua potabile contaminata da feci (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>).
- E' stato stimato che nel 2019 l'utilizzo di acqua non contaminata e di adeguati servizi igienico-sanitari (safe WASH) avrebbe prevenuto 1,4 milioni di morti e 74 milioni di disability-adjusted life-years (DALYs, anni di vita attesa persi a causa della malattia)
- Nel 2016 il 60% delle malattie diarroiche sono state legate a insufficiente WASH e l'impatto è stato stimato in 829.000 morti e 49,8 milioni di DALYs (disability-adjusted life years).
- La diarrea è una delle principali cause di mortalità nei bambini sotto i 5 anni di età. E' stato stimato che nel 2021 (<https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>) le morti per diarrea siano state approssimativamente il 9% di tutte le morti infantili, per un ammontare totale di 444.000 morti. Non tutte le morti però sono legate a WASH: per il 2016 le morti per diarrea legate a WASH sono state stimate in 297.000, circa il 5,3% di tutte le morti in questo gruppo d'età (Prüss-Ustün *et al.* 2019).

Tab. 1. Le varie categorie di malattie idrotrasmesse; per classificarle viene utilizzato il nome inglese più comune nella letteratura internazionale.

Categoria	Modalità di trasmissione	Esempi di malattie
Water-borne	Ingestione di acqua contaminata da feci o urine contenenti batteri, virus o parassiti patogeni	Gastroenterite, epatite enterica, dissenteria bacillare e amebica, colera, leptospirosi, tifo
Water-washed	Contatto di pelle, orecchio od occhio con acqua contaminata, scarsa igiene personale	Congiuntivite, tracoma, infezioni da elminti intestinali, lebbra, scabbia
Water-aerosol disease	Inalazione di aerosol acqueo contenente patogeni	Legionellosi, infezioni da <i>Phiesteria</i>
Water-based	Infezioni da vermi parassiti (contenuti da ospiti intermedi che vivono in acqua)	Schistosomiasi, dracunculiasi, infezioni da <i>Trichobilharzia</i>
Water-related arthropod vector	Infezioni da insetti vettori che si riproducono in acqua o che pungono vicino ad ambienti acquatici	Dengue, malaria, febbre gialla, tripanosomiasi, oncocercosi, filariosi linfatica

Non va dimenticato che le malattie idrotrasmesse possono colpire animali non umani (mammiferi, uccelli, pesci,...) e anche piante. Ad es. la qualità delle acque è legata a molte patologie delle specie ittiche (Svobodová *et al.* 1993). Tra le malattie virali segnaliamo la necrosi pancreatica, la sindrome del rene policistico e la setticemia emorragica nei salmonidi, la viremia primaverile nella carpa, tra quelle fungine la branchiomicosi che colpisce diverse specie di pesci tra cui la carpa e la tinca.

E' evidente come l'ecologia, in quanto disciplina che studia le interazioni tra gli organismi e l'ambiente circostante e tra le diverse specie, giochi un ruolo fondamentale nella comprensione della dinamica delle malattie. In particolare, nelle malattie legate all'acqua il legame tra qualità dell'ambiente e salute dell'uomo e delle altre specie è ancora più evidente.

In questo contributo descriveremo brevemente, con alcuni esempi, la dinamica di malattie legate agli ecosistemi fluviali. Le domande a cui cercheremo di rispondere sono:

- Qual è il ruolo della connettività spaziale delle reti idrologiche nella formazione della dinamica spazio-temporale delle malattie?
- Qual è il ruolo delle forzanti intra e interannuali, incluso il clima, nella risposta epidemiologica?
- Modelli eco-epidemiologici a rete sono utili per predire il corso delle epidemie e gestire e pianificare gli interventi?

Più precisamente, per dimostrare le potenzialità dell'approccio faremo riferimento a tre malattie: il colera, la schistosomiasi e la sindrome del rene policistico (PKD, proliferative kidney disease) nei salmonidi. La scelta è motivata dal fatto che esse differiscono in maniera sostanziale per il ciclo di vita del patogeno.

- Il colera (<https://www.epicentro.iss.it/colera/>) è un'infezione batterica causata dall'ingestione di acqua (o di cibo) contaminato da *Vibrio cholerae*, il patogeno scoperto da Filippo Pacini nel 1854 durante l'epidemia che colpì Firenze (Pacini 1854). Il tipico sintomo è diarrea acuta, che può rapidamente portare alla disidratazione. Misure WASH inadeguate possono far sì che feci infette contaminino le fonti di acqua potabile. In questa maniera gli individui suscettibili possono contrarre la malattia recandosi in zone non sicure e d'altra parte persone infette, ma asintomatiche (circa il 75%), possono contaminare serbatoi idrici anche lontani. I vibriani possono quindi essere trasportati dall'acqua lungo la rete idrica oppure veicolati dalla mobilità umana.
- La schistosomiasi è una malattia parassitaria causata dal contatto con acqua infestata dalle larve (dette cercarie) di alcune specie di vermi platelminti del genere *Schistosoma*. Le cercarie penetrano attraverso la cute dando poi luogo a schistosomuli. Gli schistosomi adulti si sviluppano e si riproducono sessualmente all'interno dell'ospite umano, dove risiedono nei plessi venosi mesenterici o perivescicali. Le uova del parassita vengono sversate nell'acqua mediante le feci o le urine della persona infetta. Una volta raggiunto il corpo d'acqua, le uova si sviluppano dando luogo ad un altro stadio larvale, detto miracidio, che infetta alcune specie di chioccioline di acqua dolce (che sono quindi ospiti intermedi; esse appartengono ai generi *Biomphalaria*, *Bulinus*, *Oncomelania*). All'interno delle chioccioline si ha riproduzione asessuale dello schistosoma con successivo sversamento delle cercarie nell'acqua, chiudendo così il ciclo della trasmissione del parassita.
- La sindrome del rene policistico o malattia proliferativa renale (PKD) è una malattia dei salmonidi di acqua dolce (in particolare della trota comune e della iridea) caratterizzata da elevata mortalità. L'infezione è causata dal mixozoo endoparassitico *Tetracapsuloides bryosalmonae*, che utilizza briozoi di acqua dolce e pesci come ospiti. I briozoi sono un phylum di invertebrati acquatici che vivono tipi-

camente in colonie il cui aspetto ricorda quello del muschio (dove il nome dal greco brýon = muschio). La maggior parte dei briozoi è costituita da specie marine, ma alcuni albergano in ambienti di acqua dolce. In particolare, la specie dulciacquicola *Fredericella sultana* è l'ospite più comune di *T. bryosalmonae*, che può essere presente in forma manifesta o non manifesta. Le colonie con infezione manifesta rilasciano delle spore che possono infettare i pesci attraverso l'epidermide e le branchie. All'interno dei pesci ospiti, il parassita raggiunge principalmente il rene, dove avviene la riproduzione e il differenziamento. I pesci infetti rilasciano un altro tipo di spore che è in grado di infettare i briozoi suscettibili. L'infezione, tuttavia, può comunque autosostenersi nei soli briozoi in quanto è stata documentata trasmissione verticale che avviene attraverso stroblasti infetti (stadi dormienti costituiti da capsule contenenti cellule germinative).

2. MODELLI SU RETE DI MALATTIE IDROTRASMESSE

Una struttura generale per descrivere le dinamiche delle malattie idrotrasmesse nello spazio e nel tempo è stata sviluppata da una quindicina d'anni congiuntamente da ricercatori del Politecnico di Milano, dell'École Polytechnique Fédérale de Lausanne e della Princeton University (Rinaldo, Gatto, Rodriguez-Iturbe 2020). Le reti fluviali conformano la distribuzione delle comunità locali lungo i fiumi e impongono vincoli anisotropici di connettività spaziale che risultano essenziali per una corretta caratterizzazione dei processi ecologici negli ecosistemi fluviali (Bertuzzo *et al.* 2007). Lo schema generale di riferimento è quello riportato in *Fig. 1*, dove vengono messe in evidenza due reti di connessione tra comunità che possono essere colpite dall'infezione: la rete del trasporto idrologico e la rete della mobilità degli uomini o di altri animali che sono suscettibili al patogeno. Questo approccio è basato su reti multi-strato (Mari *et al.* 2011), in cui i nodi corrispondono alle comunità umane composte da persone suscettibili, infette e guarite con accesso a una riserva d'acqua potenzialmente contaminata (Codeço 2001), mentre gli archi rappresentano strati di connettività spaziale fornita dal trasporto dei patogeni lungo reti fluviali (Bertuzzo *et al.* 2010) e dalla mobilità umana o di altro animale (Mari *et al.* 2012).

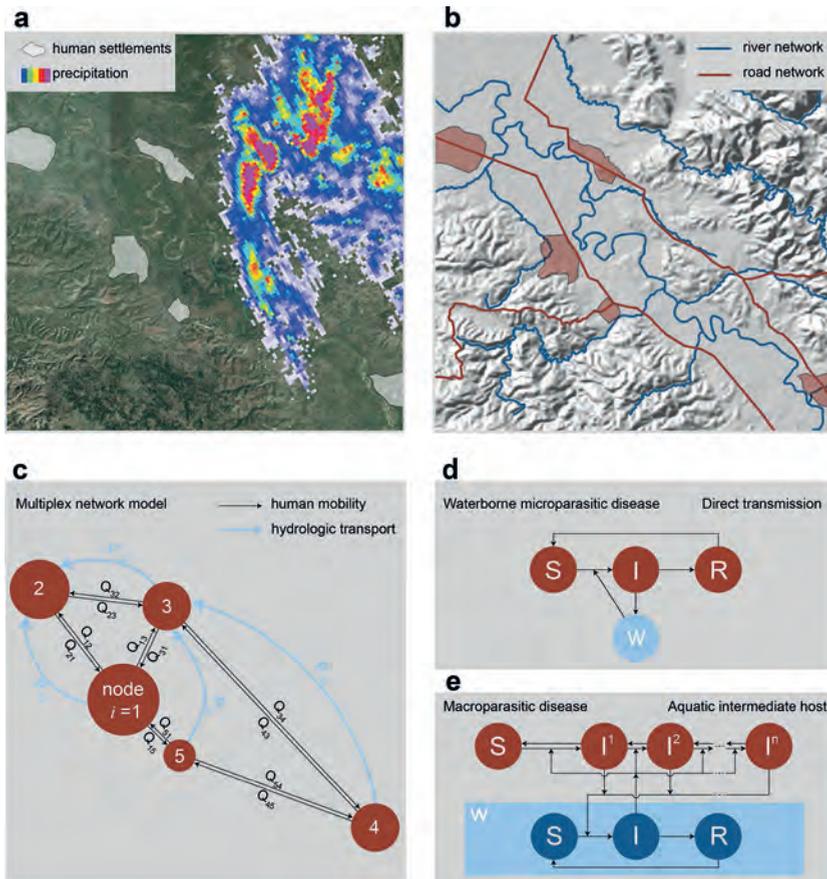


Fig. 1. Schema generale di costruzione di un modello spazio-temporale di malattie legate all'acqua (tratto da Rinaldo et al. 2017). (a) Esempio di informazione che può essere acquisita in remoto con riferimento alla precipitazione atmosferica e agli insediamenti umani. (b) Derivazione delle reti idrologica e stradale da modelli digitali del terreno. (c) Sintesi, a partire dalle informazioni di (a) e di (b) di un modello compartimentale di interazione multiplex: i nodi corrispondono agli insediamenti umani che vengono connessi mediante una rete idrologica (in azzurro) e una rete di mobilità (in nero). La matrice di connessione P descrive le probabilità che l'agente patogeno si propaghi per via acquatica, mentre la matrice Q descrive la probabilità che una persona, potenzialmente infetta, si muova da un insediamento ad un altro. (d) ed (e) schemi di modelli compartimentali eco-epidemiologici in ogni nodo-insediamento: S = suscettibili, I = infetti, R = ristabiliti, W = concentrazione di patogeni nell'acqua. (d) corrisponde ad un possibile modello per il colera con i vibrioni che si trasmettono per ingestione di acqua contaminata, mentre (e) corrisponde ad un possibile modello per la schistosomiasi (malattia macroparassitaria) in cui l'infezione necessita oltre che dell'ospite umano anche di un ospite intermedio (tipicamente chiocciola di acqua dolce), che può anch'esso avere i compartimenti dei suscettibili e degli infetti.

3. APPLICAZIONI AD ALCUNE MALATTIE

Il primo esempio di malattia a cui è stata applicata la metodologia appena descritta è quello del **colera**, soprattutto con riferimento alla disastrosa epidemia che colpì Haiti nel 2010 continuando a provocare gran numero di morti anche negli anni successivi (Piarroux e Faucher 2012, Piarroux 2019). I modelli spazio-temporali di diffusione del colera sviluppati dal nostro gruppo di ricerca sono completamente descritti in una pubblicazione del nostro Istituto a cui si rimanda (Gatto, Mari e Rinaldo 2012).

Il secondo esempio è quello della **schistosomiasi**. Più di 700 milioni di persone in più di 70 paesi vivono in aree in cui la schistosomiasi è endemica; annualmente i casi sono nell'ordine dei 200 milioni mentre le morti direttamente causate o dovute alle complicazioni conseguenti (mielite, encefalite, ipertensione portale, fibrosi cistica) sono stimate in circa 200.000. Il 90% delle infezioni avviene nell'Africa subsahariana, il rimanente dei casi è distribuito nel resto dell'Africa, del Sudamerica e del vicino (Arabia Saudita e paesi confinanti) ed estremo Oriente (Giappone, Cina, Vietnam, Filippine). I nostri studi si sono focalizzati principalmente su Burkina Faso (Perez-Saez *et al.* 2015, Perez-Saez *et al.* 2016) e Senegal (Ciddio *et al.* 2017, Mari *et al.* 2017).

In particolare, nel caso del Senegal è stata sfruttata la disponibilità (resa possibile dal D4D Challenge della compagnia telefonica Orange Sonatel) dei dati anonimizzati di 9 milioni di utenti di telefonia cellulare per un anno. Ciò ha reso possibile la stima della mobilità umana (vedi *Fig. 2*), fondamentale per capire la diffusione della malattia attraverso lo sversamento di urine e feci da parte di persone infette che si muovono da una località all'altra. Naturalmente sono stati anche considerati i dati relativi alla densità di popolazione che vive in ambiente rurale (dove l'infezione è più facile) e alla rete idrologica (che ospita le chiocciole, ospiti intermedi in cui si sviluppano le cercarie che infettano le persone che entrano in contatto con l'acqua contaminata). Si è quindi considerata una rete multiplex che integra al suo interno posizione dei villaggi, delle antenne della rete cellulare e dei punti di accesso all'acqua (*Fig. 3*). Il modello spaziale è stato tarato sui dati di prevalenza della malattia (percentuale di individui infetti) resi disponibili dal Ministero della Sanità del Senegal. Ciò ha poi permesso di stimare l'effetto (in termini casi evitati) di strategie WASH per il miglioramento dei servizi igienico-sanitari e di strategie IEC (Information, Education, Communication) miranti a diffondere l'informazione su come evitare il contatto con acque contaminate.

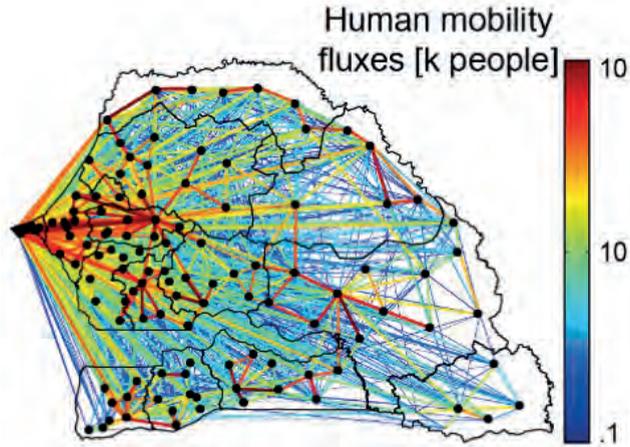


Fig. 2. Flussi di mobilità annuale in Senegal stimati mediante l'analisi dei dati di telefonia cellulare (tratto da Mari et al. 2017).

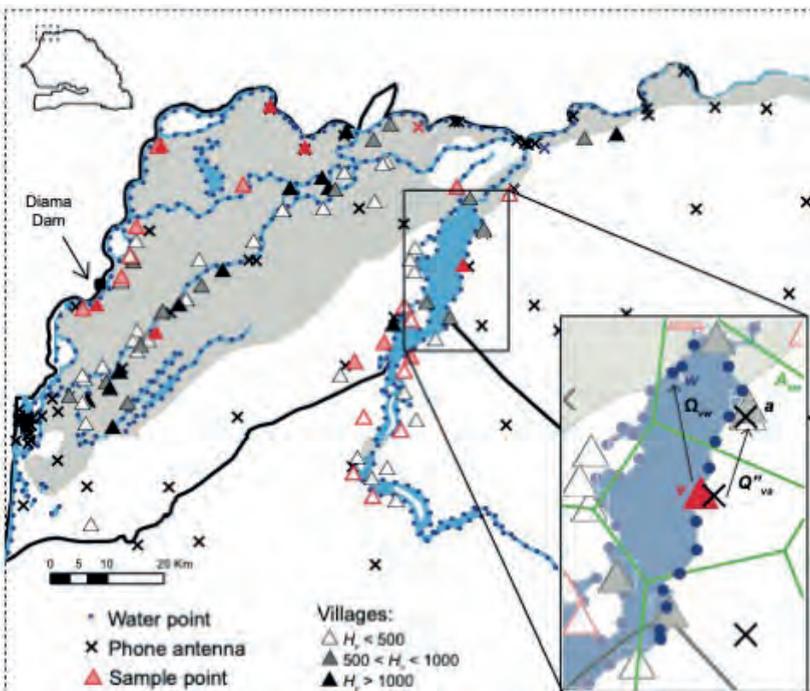


Fig. 3. Rete multiplex della zona di Saint Louis (Senegal) utilizzata per il modello spatio-temporale di schistosomiasi (tratto da Ciddio et al. 2017).

Il terzo esempio è quello della **sindrome del rene policistico** o malattia proliferativa renale (PKD), patologia dei salmonidi il cui incremento nel passato trentennio risulta essere legato al cambiamento climatico. Infatti, il riscaldamento globale causa anche l'aumento della temperatura delle acque di fiumi e laghi che ospitano la fauna ittica. Se la temperatura supera i 15 °C, copie del patogeno *T. bryosalmonae* si sviluppano molto più rapidamente all'interno dei tessuti dei pesci ospiti provocando così una molto maggiore mortalità dovuta al PKD (Bruneaux *et al.* 2017). La conseguente diffusione della malattia a quote sempre più elevate ha provocato sensibili diminuzioni della cattura di trote in Svizzera, nel Nordamerica e nel Nordeuropa e ha colpito anche molti allevamenti dell'Italia del Nord. Per questa ragione la Swiss National Science Foundation finanziò il progetto Sinergia con l'intento di studiare il PKD mediante un approccio multidisciplinare che univa le competenze di ittiologi, genetisti, specialisti della qualità delle acque e modellisti. Inizialmente il nostro gruppo di modellisti sviluppò un modello epidemiologico generale (Carraro *et al.* 2016) che includeva la demografia di briozoi e pesci, la dipendenza dei parametri epidemiologici dalla temperatura e la dinamica intrastagionale e interstagionale del sistema. Contemporaneamente tutto il gruppo di ricerca sviluppava una campagna di studio (durata tre anni) su di uno specifico bacino, quello del fiume Wigger (vedi Fig. 4).

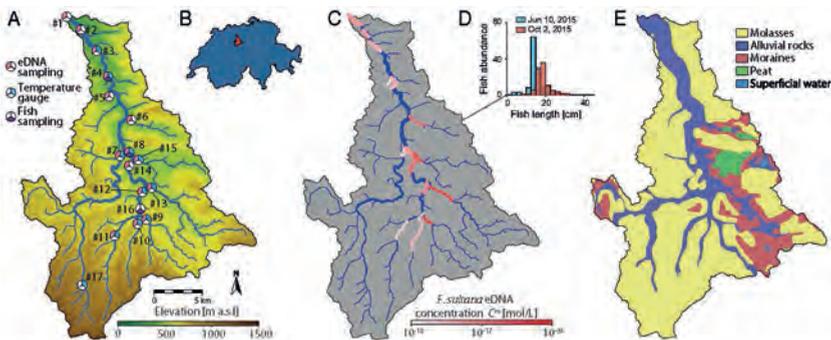


Fig. 4. Panoramica dell'area di studio (bacino del fiume Wigger, tratto da Carraro *et al.* 2017). (A) Modello digitale del terreno, rete fluviale e localizzazione dei siti di campionamento. (B) Posizione del bacino in Svizzera. (C) Concentrazione media di DNA ambientale di *F. sultana*. (D) Risultati della campagna di campionamento della distribuzione della dimensione delle trote. (E) Caratterizzazione geologica del bacino fluviale.

Per questo fiume fu sviluppato un modello spaziale specifico (Carraro *et al.* 2017) che in primo luogo stimava, a partire dai dati di DNA ambientale rilevati nelle acque, la distribuzione spaziale dei briozoi, in secondo luogo costruiva un modello epidemiologico che teneva conto dell'età dei pesci (i giovani sono più colpiti dal PKD), della mobilità a valle e a monte delle trote e del trasporto passivo delle spore del patogeno. Il modello fu calibrato sui dati raccolti fornendo una buona stima della prevalenza della malattia in pesci giovani e adulti.

4. CONCLUSIONI

Le malattie infettive legate all'acqua rappresentano ancora oggi un'importante porzione delle patologie che affliggono l'umanità. Esse rappresentano un importante esempio di collegamento tra salute dell'ambiente e salute dell'uomo, dimostrando così l'importanza di un ambiente sano per il benessere delle nostre società. I sistemi ecoepidemiologici che le descrivono sono caratterizzati da dinamiche spaziali e temporali che necessitano di un'adeguata modellizzazione che tenga conto sia delle connessioni della rete idrologica sia di quelle della mobilità dell'uomo o di altri ospiti dei relativi patogeni.

La disponibilità di grandi basi di dati spesso georeferenziati ad alta risoluzione spaziale ha reso possibile lo sviluppo di modelli realistici spazialmente espliciti. Essi forniscono previsioni, scenari futuri e linee guida per le strategie da adottare al fine di prevenire la diffusione di tali malattie. Di grande attualità, in un'era di riscaldamento globale, è la possibilità di incorporare in questi modelli la variabilità climatica rendendoli così strumenti molto utili per una migliore gestione del nostro ambiente futuro.

BIBLIOGRAFIA

- E. Bertuzzo, A. Maritan, M. Gatto, I. Rodriguez-Iturbe, A. Rinaldo. *River networks and ecological corridors: reactive transport on fractals, migration fronts, hydrochory*, Water Resources Research 43 (2007), W04419.
- E. Bertuzzo, R. Casagrandi, M. Gatto, I. Rodriguez-Iturbe, A. Rinaldo. *On spatially explicit models of cholera epidemics*, Journal of the Royal Society Interface 7 (2010), 321-333.
- M. Bruneaux, M. Visse, R. Gross, L. Pukk, L. Saks, A. Vasemägi. *Parasite infection and decreased thermal tolerance: Impact of proliferative kidney disease on a wild salmonid fish in the context of climate change*, Functional Ecology 31 (2017), 216-226.
- L. Carraro, L. Mari, H. Hartikainen, N. Strepparava, Th. Wahli, J. Jokela, M. Gatto, A. Rinaldo, E. Bertuzzo. *An epidemiological model for proliferative kidney disease in salmonid populations*, Parasites and vectors, 9 (2016), 487, doi: 10.1186/s13071-016-1759-z.
- L. Carraro, E. Bertuzzo, L. Mari, I. Fontes, H. Hartikainen, N. Strepparava, H. Schmidt-Posthaus, Th. Wahli, J. Jokela, M. Gatto, A. Rinaldo. *An integrated field, laboratory and theoretical study of PKD spread in a Swiss prealpine river*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017, 114 (2017), 11992-11997.
- M. Ciddio, L. Mari, S.H. Sokolow, G.A. De Leo, R. Casagrandi, M. Gatto. *The spatial spread of schistosomiasis: a multidimensional network model applied to Saint-Louis region, Senegal*, Advances in Water Resources 108 (2017), 406-415.
- C.T. Codeço. *Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir*, BMC Infectious Diseases 1 (2001), 1.
- L. Mari, E. Bertuzzo, R. Casagrandi, M. Gatto, S.A. Levin, I. Rodriguez-Iturbe, A. Rinaldo. *Hydrologic controls and anthropogenic drivers of the zebra mussel invasion of the Mississippi-Missouri river system*, Water Resources Research 47 (2011), W03523.
- L. Mari, E. Bertuzzo, L. Righetto, R. Casagrandi, M. Gatto, I. Rodriguez-Iturbe, A. Rinaldo. *On the role of human mobility in the spread of cholera epidemics: towards an epidemiological movement ecology*, Ecohydrology 5 (2012), 531-540.
- M. Gatto, L. Mari, A. Rinaldo. *Modelli spazio-temporali di diffusione, previsione e controllo delle epidemie di colera: dal Sudafrica ad Haiti*, Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 145 (2012), 47-57.
- L. Mari, M. Gatto, M. Ciddio, E.D. Dia, S.H. Sokolow, G. De Leo, R. Casagrandi. *Big-data-driven modeling unveils country-wide drivers of endemic schistosomiasis*, Scientific Reports, 7 (2017), 489, doi: 10.1038/s41598-017-00493-1.
- F. Pacini. *Osservazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul cholera asiatico*, Gazzetta medica italiana – Toscana, 6 (1854), 397-401, 405-412.
- J. Perez-Saez, L. Mari, E. Bertuzzo, R. Casagrandi, S. Sokolow, G. De Leo, Th. Mande, N. Ceperley, J.M. Froehlich, M. Sou, H. Karambiri, H. Yacouba, A. Maiga, M. Gatto, A. Rinaldo. *A theoretical analysis of the geography of schistosomiasis in Burkina Faso highlights the roles of human mobility and water resources development in disease transmission*, PLOS Neglected Tropical Diseases, 9 (2015), e0004127.
- J. Perez-Saez, Th. Mande, N. Ceperley, E. Bertuzzo, L. Mari, M. Gatto, A. Rinaldo.

- Hydrology and density feedbacks control the ecology of intermediate hosts of schistosomiasis across habitats in seasonal climates*, Proceedings of the National Academy of Sciences 113 (2016), 6427-6432.
- R. Piarroux, B. Faucher. *Cholera epidemics in 2010: respective roles of environment, strain changes, and human-driven dissemination*. Clin. Microbiol. Infect. 18 (2012), 231-238.
- R. Piarroux. *Choléra Haïti 2010-2018—Histoire d'un désastre*. Paris, France: CNRS Editions, 2019.
- A. Prüss-Ustün, J. Wolf, J. Bartram, T. Clasen, O. Cumming, M.C. Freeman, B. Gordon, P.R. Hunter, K. Medlicott, R. Johnston. *Burden of disease from inadequate water, sanitation and hygiene for selected adverse health outcomes: An updated analysis with a focus on low- and middle-income countries*, International Journal of Hygiene and Environmental Health, 222 (2019), 765-777.
- A. Rinaldo, E. Bertuzzo, M. Blokesch, L. Mari, M. Gatto. *Modeling key drivers of cholera transmission dynamics provides new perspectives on parasitology*, Trends in Parasitology, 33 (2017), 587-599.
- A. Rinaldo, M. Gatto, I. Rodriguez-Iturbe. *River networks as ecological corridors: species, populations, pathogens*, Cambridge University Press, New York, NY, 2020.
- Z. Svobodová, R. Lloyd, J. Máchová, B. Vykusová. *Water quality and fish health*. EIFAC Technical Paper. No. 54. Rome, FAO. 1993. 59 p.
- J. Wolf, R.B. Johnston, A. Ambelu, B.F. Arnold, R. Bain, M. Brauer, J. Brown, B.A. Caruso, T. Clasen, J.M. Colford Jr, J. E. Mills, B. Evans, M.C. Freeman, B. Gordon, G. Kang, C.F. Lanata, K.O. Medlicott, A. Prüss-Ustün, C. Troeger, S. Boisson, O. Cumming. *Burden of disease attributable to unsafe drinking water, sanitation, and hygiene in domestic settings: a global analysis for selected adverse health outcomes*, Lancet, 401(2023), 2060-2071.
- World Health Organization, *Safer water, better health*. 2019 update. Geneva, 2019.