



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΣΤΗ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ

Μαθηματική Μοντελοποίηση Επιδημιών

Κουφουδάκη Κωνσταντίνα-Ιφιγένεια

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Υπεύθυνος
Μπάγκος Παντελής
Καθηγητής

Λαμία, 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ**

Μαθηματική Μοντελοποίηση Επιδημιών

Κουφουδάκη Κωνσταντίνα-Ιφιγένεια

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επιβλέπων
Μπάγκος Παντελής
Καθηγητής**

Λαμία, 2021

Με ατομική μου ευθύνη και γνωρίζοντας τις κυρώσεις ⁽¹⁾, που προβλέπονται από της διατάξεις της παρ. 6 του άρθρου 22 του Ν. 1599/1986, δηλώνω ότι:

- 1. Δεν παραθέτω κομμάτια βιβλίων ή άρθρων ή εργασιών άλλων αυτολεξεί χωρίς να τα περικλείω σε εισαγωγικά και χωρίς να αναφέρω το συγγραφέα, τη χρονολογία, τη σελίδα. Η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά χωρίς αναφορά στην πηγή, είναι λογοκλοπή. Πέραν της αυτολεξεί παράθεσης, λογοκλοπή θεωρείται και η παράφραση εδαφίων από έργα άλλων, συμπεριλαμβανομένων και έργων συμφοιτητών μου, καθώς και η παράθεση στοιχείων που άλλοι συνέλεξαν ή επεξεργάστηκαν, χωρίς αναφορά στην πηγή. Αναφέρω πάντοτε με πληρότητα την πηγή κάτω από τον πίνακα ή σχέδιο, όπως στα παραθέματα.*
- 2. Δέχομαι ότι η αυτολεξεί παράθεση χωρίς εισαγωγικά, ακόμα κι αν συνοδεύεται από αναφορά στην πηγή σε κάποιο άλλο σημείο του κειμένου ή στο τέλος του, είναι αντιγραφή. Η αναφορά στην πηγή στο τέλος π.χ. μιας παραγράφου ή μιας σελίδας, δεν δικαιολογεί συρραφή εδαφίων έργου άλλου συγγραφέα, έστω και παραφρασμένων, και παρουσίασή τους ως δική μου εργασία.*
- 3. Δέχομαι ότι υπάρχει επίσης περιορισμός στο μέγεθος και στη συχνότητα των παραθεμάτων που μπορώ να εντάξω στην εργασία μου εντός εισαγωγικών. Κάθε μεγάλο παράθεμα (π.χ. σε πίνακα ή πλαίσιο, κλπ), προϋποθέτει ειδικές ρυθμίσεις, και όταν δημοσιεύεται προϋποθέτει την άδεια του συγγραφέα ή του εκδότη. Το ίδιο και οι πίνακες και τα σχέδια*
- 4. Δέχομαι όλες τις συνέπειες σε περίπτωση λογοκλοπής ή αντιγραφής.*

Ημερομηνία: 18/03/2021

Ο – Η Δηλ.

Κουφουδάκη Κωνσταντίνα - Ιφιγένεια

(Υπογραφή)

(1) «Όποιος εν γνώσει του δηλώνει ψευδή γεγονότα ή αρνείται ή αποκρύπτει τα αληθινά με έγγραφη υπεύθυνη δήλωση του άρθρου 8 παρ. 4 Ν. 1599/1986 τιμωρείται με φυλάκιση τουλάχιστον τριών μηνών. Εάν ο υπαίτιος αυτών των πράξεων σκόπευε να προσπορίσει στον εαυτόν του ή σε άλλον περιουσιακό όφελος βλάπτοντας τρίτον ή σκόπευε να βλάψει άλλον, τιμωρείται με κάθειρξη μέχρι 10 ετών.

Μαθηματική Μοντελοποίηση Επιδημιών

Κουφουδάκη Κωνσταντίνα-Ιφιγένεια

Τριμελής Επιτροπή:

Μπάγκος Παντελής, Καθηγητής (επιβλέπων)

Πλαγιανάκος Βασίλειος, Καθηγητής

Τασουλής Σωτήριος, Επίκουρος Καθηγητής

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	7
Abstract	8
Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό μέρος	9
1.1. Εισαγωγή	10
1.2. Επιδημιολογία	10
1.3. Μαθηματικά μοντέλα	10
1.4. Ιολογία του κοροναϊού	16
1.5. Σύγκριση του COVID-19 με τους SARS και MERS	18
1.6. Σκοπός της πτυχιακής εργασίας	20
Κεφάλαιο 2. Υλικά και μέθοδοι	22
2.1. Εργαλεία προσομοίωσης	23
2.1.1 COVID-19Surge	23
2.1.2 Epidemix	26
2.1.3 Numerus Model Builder – DASA.....	29
2.1.4 Vensim PLE	36
2.1.5 COVID-19 Scenarios	37
2.1.6 IHME	39
2.2. Εκτίμηση του R_0	44
2.3. Δεδομένα επιδημίας για τον Ελληνικό πληθυσμό	47
2.3.1 Περιορισμοί των δεδομένων.....	51
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	53
3.1. Μοντελοποίηση για τα δεδομένα της Ελλάδας	54
3.2. Μοντελοποίηση για τα δεδομένα της Αττικής.....	70
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	80
Κεφάλαιο 5. Βιβλιογραφία	86
Κεφάλαιο 6. Παράρτημα	90
6.1. COVID-19 Surge	91
6.2. Numerus MN-DASA	92
6.3. Vensim PLE	94
6.4. COVID19 Scenarios	95
6.5. IHME	96

Περίληψη

Μελετώντας την εμφάνιση νέων ασθενειών για την κατανόηση της προέλευσης και την αντιμετώπιση τους, είναι φανερό πως η επιδημιολογία αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο. Η επιδημιολογία είναι ικανή να προσδιορίσει τις συνθήκες κινδύνου και να προσανατολίσει τον καθορισμό προτεραιοτήτων καθώς και τη χρήση των διαθέσιμων πόρων για το σχεδιασμό και τη διαχείριση των συστημάτων υγείας. Από το μακρινό ως το πρόσφατο παρελθόν το ξέσπασμα μιας επιδημίας επέφερε καταστροφικά αποτελέσματα σε όλους τους τομείς. Πιο πρόσφατο παράδειγμα, η νόσος Covid-19 που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 και εμφανίστηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβρη 2019, σε μια επαρχιακή πόλη της Κίνας. Λόγω της γρήγορης εξάπλωσης της νόσου ανακηρύχθηκε σύντομα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία. Για την υλοποίηση και ποσοτικοποίηση επιδημιών χρησιμοποιήθηκαν μαθηματικά μοντέλα, γνωστά ως επιδημιολογικά μοντέλα. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η προσομοίωση και η μελέτη των βασικών και πιο εξειδικευμένων επιδημιολογικών μοντέλων όπως SIR, SEIR, SEIV+D κ.α. μέσω εργαλείων για την πορεία της νόσου στην Ελλάδα γενικότερα και πιο συγκεκριμένα στην Αττική. Τα λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν είναι το Epidemix, NumerusMB, Vensim, COVID-19 Scenarios και COVID-19Surge. Οι δύο τελευταίες εφαρμογές δημιουργήθηκαν αποκλειστικά για την παρακολούθηση της Covid-19. Επιπλέον αναλύθηκε το μοντέλο του Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) καθώς παρέχει αξιόπιστες προβλέψεις για την εξέλιξη της πανδημίας. Αρχικά διερευνήθηκαν οι παράμετροι για την δημιουργία της επιδημικής καμπύλης και εκτελέστηκε προσομοίωση σύμφωνα με γνωστά δεδομένα από την δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Πραγματοποιήθηκε εκτίμηση του αναπαραγωγικού αριθμού που θεωρείται σημαντικός δείκτης μεταδοτικότητας, με τα πακέτα R_0 και EpiEstim. Τέλος εκτελέστηκε κάθε εργαλείο προσομοίωσης για τα δεδομένα της Ελλάδας και της Αττικής και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα του IHME.

Abstract

Studying the appearance of new diseases to understand the origin and confrontation, it's obvious that epidemiology constitute a useful tool. Epidemiology is able to identify risk conditions, and orient the definition of priorities as well as the use of available resources for planning and administering of health systems. From the distant to the recent past, the outbreak of an epidemic has had devastating effects on all sectors. Out of the most recent example is Covid-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus, which first appeared in December 2019, in a provincial city in China. Due to the rapid spread of the disease, it was soon declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO). For the implementation and quantification of epidemics are used mathematical models, known as epidemiological models. The purpose of this paper is to simulate and study the basic and more specialized epidemiological models such as SIR, SEIR, SEIV+D etc. through tools for the course of the disease in Greece and more specifically in Attica. The software used are Epidemix, NumerusMB, Vensim, COVID-19 Scenarios and COVID-19Surge. The last two applications were created exclusively for surveillance Covid-19. In addition, the model of the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) was analyzed as it provides reliable predictions for the evolution of the pandemic. Initially the parameters for the creation of the epidemic curve were investigated and a simulation was performed according to the published literature. Reproductive number estimation, which is considered an important transmissibility indicator, was executed with R0 and EpiEstim packages. Last but not least, each simulation tool was performed for the data of Greece and Attica and the results were compared with those of IHME.

Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό μέρος

1.1. Εισαγωγή

Η συνεχής εμφάνιση νέων ασθενειών απαιτεί ενεργό ρόλο της Επιδημιολογίας. Λόγω της βάσης της σε πολλούς κλάδους από την βιολογία και την κοινωνιολογία μέχρι την βιοστατιστική και την φιλοσοφία, στις αρχές του 21^{ου} αιώνα θεωρούνταν ως πληθυσμιακή επιστήμη. Ο κύριος σκοπός της είναι να προτείνει παρεμβάσεις για τον έλεγχο της εκάστοτε ασθένειας και η συλλογή χρήσιμων στοιχείων, όπως ο τρόπος μετάδοσης της.

1.2. Επιδημιολογία

Ο κλάδος της επιδημιολογίας εξελίσσεται σύμφωνα με τις αλλαγές της κοινωνίας και την εμφάνιση νέων ασθενειών. Έχουν δοθεί αρκετοί ορισμοί αναφορικά με τον όρο επιδημιολογία, από το 1987 μέχρι σήμερα, που πλέον θεωρείται ευρύτερα ως η μελέτη φαινομένων υγείας. Συγκεκριμένα, αποτελεί την μελέτη της κατανομής και των καθοριστικών παραγόντων σχετικά με την υγεία καταστάσεων ή συμβάντων (συμπεριλαμβανομένης της ασθένειας) και η εφαρμογή αυτής της μελέτης στον έλεγχο ασθενειών και άλλων προβλημάτων υγείας [1].

Από τον Μεσαίωνα η εμφάνιση επιδημιών έπληξε ανεπανόρθωτα την ανθρωπότητα. Χαρακτηριστικά αναφέρεται, η έξαρση της πανώλης που οδήγησε στο 1/3 των θανάτων του πληθυσμού της Ευρώπης και πιο πρόσφατα ο HIV, SARS, MERS, Covid-19. Παράγοντες και αίτια αυτών αποτελούν η μόλυνση νερού ή τροφίμων, το εμπόριο και οι μετακινήσεις, οι επαφές με ζώα κ.α. Η εφαρμογή της επιδημιολογίας μέσω μαθηματικών μοντέλων αποσκοπεί στην κατανόηση της μετάδοσης, στην πρόβλεψη της πορείας στο μέλλον και στον ορισμό μηχανισμών για τον περιορισμό και εξάλειψη της.

1.3. Μαθηματικά μοντέλα

Τα μαθηματικά μοντέλα προσομοιώνουν την εξάπλωση μολυσματικών ασθενειών σε ένα πληθυσμό-ξενιστή και κατηγοριοποιούνται με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά τους. Διακρίνονται σε ντετερμινιστικά και στοχαστικά με βασική διαφορά την ύπαρξη ή μη του τυχαίου παράγοντα. Ένα ντετερμινιστικό μοντέλο χωρίζει τον πληθυσμό σε υπο-πληθυσμούς για ακριβέστερα αποτελέσματα και καθορίζει τα διάφορα στάδια μιας νόσου. Στοχαστικό, χαρακτηρίζεται εκείνο που παράγει μια κατανομή βάσει πιθανοτήτων. Ορισμένα μοντέλα βασίζονται σε σύστημα πρακτόρων (IBM) μεμονωμένων/συλλογικών οντοτήτων με χαρακτηριστικά γνωρίσματα όπως ηλικία, φύλο κ.α. όπου περιγράφονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους σε ένα δίκτυο επαφών μαζί με το παθογόνο παράγοντα. Υπάρχουν άλλα, που αναγνωρίζουν μόνο καταστάσεις για τον πληθυσμό (Compartmental) όπως Ευαίσθητη, Μολυσματική με ομοιόμορφη αλληλεπίδραση (δηλαδή όλοι αλληλοεπιδρούν με όλους). Τα περισσότερα χρησιμοποιούν συνδυασμό IBM και Compartmental για να επιτύχουν πιο αντιπροσωπευτικό και αποδοτικό μοντέλο.

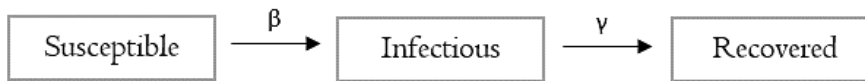
Μοντέλα που μελετήθηκαν εκτενέστερα και σχετίζονται με μεταβάσεις καταστάσεων είναι το SI (Ευπαθή-Μολυσματική), SIS (Ευπαθή-Μολυσματική-Ευπαθή) και SIR (Ευπαθή-Μολυσματική-Ανακτημένη) [2]. Το SI ήταν το πρώτο μοντέλο που αναπτύχθηκε, σύμφωνα με το οποίο τα άτομα ευαίσθητα σε μια νόσο (ο ευαίσθητος πληθυσμός αναφέρεται στον αρχικό πληθυσμό της μελέτης) όταν προσβληθούν, θα παραμείνουν μολυσμένα για πάντα. Το SIS εισήγαγε μια επιπλέον κατηγορία κατά την οποία τα άτομα που μολύνονται γίνονται πάλι ευπαθή, όπως στην περίπτωση του κοινού κρυολογήματος. Αυτά τα μοντέλα υποθέτουν ότι η ασθένεια εξαπλώνεται σε κλειστό περιβάλλον εφόσον δεν συνεκτιμώνται οι γεννήσεις και οι θάνατοι, επομένως ο πληθυσμός αποτελεί σταθερή τιμή. Το πιο βασικό και για τις μετέπειτα παραλλαγές είναι το μοντέλο SIR που θεωρείται κατάλληλο για ασθένειες από ιούς όπως ιλαρά, ευλογιά κ.α. Σύμφωνα με αυτό, το άτομο που βρίσκεται στην μολυσμένη κατάσταση, μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα πεθαίνει είτε θεραπεύεται (αποκτά ανοσία) και απομακρύνεται από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Σε αυτή την κατηγορία τα άτομα δεν μπορούν να νοσήσουν ξανά ή να μεταδώσουν τον ιό.

Μερικοί από του σύνηθες συμβολισμούς στα επιδημιολογικά μοντέλα και η σημασία τους.

- R_0 : Βασικός ρυθμός αναπαραγωγής.
- S : Ευαίσθητος πληθυσμός.
- E : Άτομα που έχουν μολυνθεί αλλά δεν είναι ακόμη μολυσματικά.
- I : Μολυσμένος πληθυσμός, ικανός να μεταδώσει τον παθογόνο.
- R : Ανακτηθέντα άτομα που απέκτησαν ανοσία.
- β : Ρυθμός επαφής. Μέσος αριθμός ατόμων με τα οποία ένα μολυσματικό άτομο έχει επαρκή επαφή (αλληλεπίδραση που οδηγεί σε λοίμωξη).
- μ : Ποσοστό θνησιμότητας από φυσικά αίτια εκτός της νόσου.
- α : Θνητότητα (Ποσοστό θανάτων προκαλούμενο από την νόσο).
- σ : Ρυθμός μετάβασης από την κατάσταση Έκθεσης στην Μολυσματική.
- γ : Ρυθμός μετάβασης από την Μολυσματική κατάσταση στην Ανακτηθείσα έχοντας ανοσία.

Επιπλέον μαθηματικά μοντέλα που θα αναλυθούν και αποτελούν βάση για ανάπτυξη λογισμικών είναι το SIR, SCLAIV+D,SEIR και οι παραλλαγές του.

Το απλό μοντέλο SIR [2] που προαναφέρθηκε διαμορφώνει τρεις συναρτήσεις την $S(t)$, $I(t)$ και $R(t)$ που αντιστοιχούν στον ευαίσθητο πληθυσμό, στον μολυσματικό και σε αυτούς που έχουν αναρρώσει. Οι ρυθμοί μεταβολής αυτών, περιγράφονται από τις διαφορικές εξισώσεις 1.1 – 1.3 .



Διάγραμμα 1.1 Διάγραμμα ροής του μοντέλου SIR.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \quad (1.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \quad (1.2)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I \quad (1.3)$$

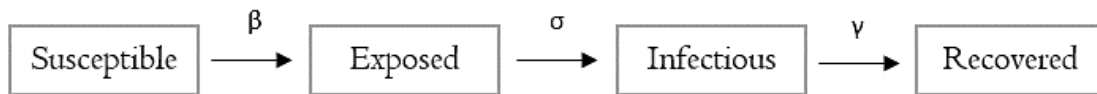
Με $1/\gamma$ να αποτελεί την μέση χρονική περίοδο που ένα άτομο παραμένει μολυσματικό και β/γ να αντιστοιχεί στον βασικό αναπαραγωγικό αριθμό. Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0) αποτελεί έναν μαθηματικό όρο για την κατανόηση της μεταδοτικότητας. Κάθε μολυσματικό άτομο προκαλεί κατά μέσο όρο R_0 δευτερογενείς λοιμώξεις και η μετάδοση πιθανόν να εξαρτάται και από την εποχική διακύμανση (συνήθως οι μήνες αιχμής είναι οι χειμερινοί). Παράγοντες που επηρεάζουν τον υπολογισμό του R_0 είναι η μολυσματική περίοδος, η πιθανότητα επαφής και το μέσο μετάδοσης (πχ. Μετάδοση μέσω του αέρα όπως ο ιός της γρίπης). Εισάγοντας τις παραπάνω διαφορικές εξισώσεις σε λογισμικό για την αριθμητική λύση διαφορικών εξισώσεων με τις κατάλληλες αρχικές τιμές των $S(0), I(0), R(0), \gamma, \beta$ δύναται να δημιουργηθεί καμπύλη επιδημίας για πρόβλεψη του πληθυσμού που μολύνεται για κάθε ημέρα. Σημαντική απόρροια από τα εργαλεία ανάλυσης, είναι ότι μέγεθος της επιδημίας αφενός θα είναι ανεξάρτητο από το πλήθος των αρχικά μολυσμένων αλλά θα υπολογίζεται από το αρχικό πλήθος του $S(0)$ και την τιμή R_0 . Αφετέρου το τελικό μέγεθος της, θα είναι πάντα μικρότερο από το πλήθος $S(0)$ ώστε να υπάρχει υπο-πληθυσμός που δεν μολύνθηκε.

Στο κατώφλι της επιδημίας, που ορίστηκε ως $R_0 < 1$ ο αριθμός των μολυσμένων ατόμων μειώνεται γρήγορα. Για να εξαλειφθεί μια επιδημία θα πρέπει να επιτευχθεί $S(0) < Y/\beta$ είτε με εμβολιασμό τμήματος του πληθυσμού πριν την εξάπλωση του παθογόνου για να επιτευχθεί σύντομα η ανοσία της αγέλης (κατάσταση κατά την οποία το ποσοστό του άνοσου πληθυσμού είναι επαρκές για την πρόληψη εστιών), είτε με αύξηση του ποσοστού ανάρρωσης. Στην περίπτωση μη υψηλής εμβολιαστικής κάλυψης επιτυγχάνεται μόνο περιορισμός στο μέγεθος της επιδημίας και όχι αποτροπή.

Ωστόσο για να γίνει πιο χαρακτηριστικό το μοντέλο ως προς την κοινωνία και να συμβάλει στην χάραξη στρατηγικής, θα πρέπει να τροποποιηθούν ορισμένες υποθέσεις που εμπίπτουν στην ομοιογένεια, στο μέγεθος πληθυσμού και στην κατανομή της πορείας της λοίμωξης. Το απλό μοντέλο SIR θεωρεί πως κάθε άτομο έχει την ίδια πιθανότητα να μολυνθεί, η παραδοχή αυτή είναι μη ρεαλιστική καθώς ομάδες ατόμων καθίστανται πιο ευάλωτοι σε λοιμώξεις πχ. λόγω ηλικίας, χρόνιας πάθησης. Ακόμη, για προβλέψεις σε πληθυσμό μικρού μεγέθους, όπως είναι το σχολείο η μοντελοποίηση αυτή θα είναι λανθασμένη. Σημαντικός παράγοντας για την αξιοπιστία του μοντέλου είναι τα σαφή ορισμένα στάδια της μόλυνσης. Το SIR

θεωρεί ότι τα άτομα μολύνονται απευθείας όταν έρθουν σε επαφή με την λοίμωξη και η ανάρρωση είναι ανεξάρτητη από το διάστημα της μόλυνσης. Οι δύο υποθέσεις είναι μη ρεαλιστικές, καθώς χρειάζεται μια περίοδος επώασης μέχρι την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων και έπεται η μολυσματική περίοδος [3].

Το ντετερμινιστικό μοντέλο SEIR που αναπτύχθηκε, βασίζεται σε ABM σύστημα και εντάσσει μια επιπλέον κατάσταση για να δοθεί ακριβέστερη πρόβλεψη. Κατατάσσει κάθε άτομο σε Ευαίσθητη (S), Εκτεθειμένη (E), Μολυσματική (I), Ανακτημένη (R) κατάσταση και εξετάζει τις μεταβάσεις των ατόμων μεταξύ των κατηγοριών. Αναλυτικότερα, όταν ένα άτομο βρίσκεται στην Εκτεθειμένη κατάσταση, δηλαδή έχει έρθει σε επαφή με τον μολυσματικό παράγοντα, εκχωρείται ορισμένο διάστημα που θα παραμείνει χωρίς να μπορεί να μεταδώσει την λοίμωξη. Η χρονική περίοδος από την έκθεση ενός ευαίσθητου ατόμου, μέχρι να γίνει μολυσματικό ονομάζεται Λανθάνουσα. Περίοδος επώασης, ορίζεται ο χρόνος (συνήθως σε ημέρες) από την επαφή με τον παράγοντα ως την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Ο διαχωρισμός μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων υφίσταται καθώς σε ορισμένες ασθένειες η μολυσματικότητα δεν συνεπάγεται παρουσία συμπτωμάτων. Μετά το πέρας του διαστήματος και εμφάνισης των συμπτωμάτων της ασθένειας, μεταβαίνει στην Μολυσματική κατάσταση όπου το άτομο είναι ικανό να μεταδώσει τον παθογόνο. Στην συνέχεια υπάρχει ένα χρονικό περιθώριο που θα παραμείνει μολυσματικό μέχρι να αναρρώσει.



Διάγραμμα 1.2 Διάγραμμα ροής του μοντέλου SEIR.

Σύμφωνα με τα δεδομένα από πραγματικές εστίες μόλυνσης, υπολογίζεται το R_0 καθώς αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα όπως προαναφέρθηκε. Ο αναπαραγωγικός αριθμός είναι ανάλογος του αριθμού επαφών στην μονάδα του χρόνου (c), της πιθανότητας μετάδοσης ανά επαφή (p) και της διάρκειας της μολυσματικότητας (d) συγκεκριμένα ισχύει $R_0 = cpd$. Το μοντέλο περιγράφεται από τις διαφορικές εξισώσεις 1.4 -1.8 [4].

$$\frac{dS}{dt} = \mu(N - S) - \beta \frac{SI}{N} \quad (1.4)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta \frac{SI}{N} - (\mu + \sigma)E \quad (1.5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - (\mu + \gamma)I \quad (1.6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \quad (1.7)$$

$$N = S + E + I + R \quad (1.8)$$

Ένα μοντέλο SEIR με δύο μολυσματικές καταστάσεις περιγράφεται στις εξισώσεις 1.9-1.13 και διαχωρίζει την προ-συμπτωματική περίοδο (I_1).

$$\frac{dS}{dt} = -\beta(t) \frac{S(I_1+I_2)^a}{N} \quad (1.9)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta(t) \frac{S(I_1+I_2)^a}{N} - \sigma E \quad (1.10)$$

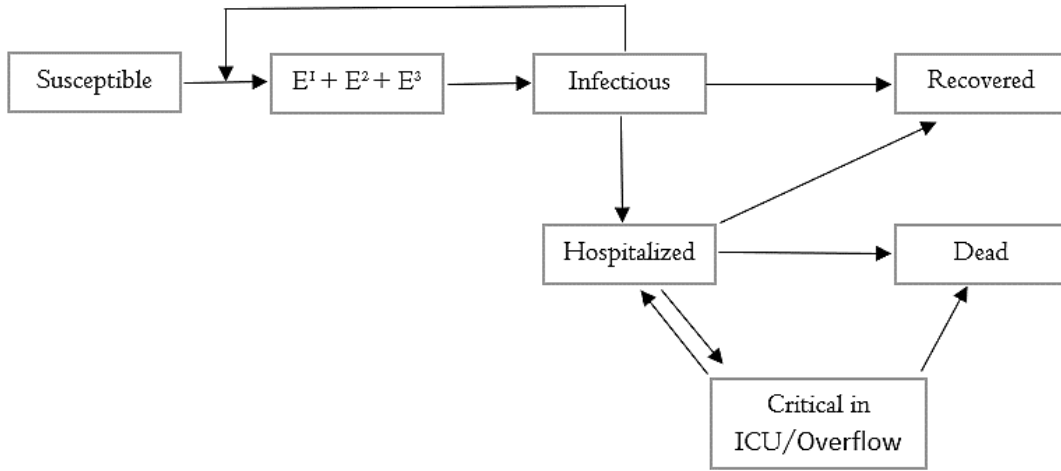
$$\frac{dI_1}{dt} = \sigma E - \gamma_1 I_1 \quad (1.11)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \gamma_1 I_1 - \gamma_2 I_2 \quad (1.12)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_2 I_2 \quad (1.13)$$

Με a να αντιπροσωπεύει συντελεστή ανάμιξης, γ_1 τον ρυθμό εξόδου από την προ-συμπτωματική φάση και γ_2 τον ρυθμό ανάρρωσης. Σημειώνεται πως το μοντέλο δεν μπορεί να διαχωρίσει τις ασυμπτωματικές από τις συμπτωματικές λοιμώξεις.

Σε επόμενο λογισμικό εφαρμογής που μελετήθηκε, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο SEIR με περισσότερη ανάλυση σε επίπεδο νοσηλείας. Η κατηγορία Έκθεσης οργανώνεται σε τρία στάδια ώστε να διασφαλιστεί ότι η κατανομή των χρόνων, μέχρι το άτομο να γίνει μολυσματικό, το καθιστά πιο ρεαλιστικό από ένα απλό εκθετικό μοντέλο. Τα μολυσματικά άτομα αναρρώνουν ή νοσηλεύονται λόγω εξέλιξης σε σοβαρή μόλυνση και στην συνέχεια μπορεί να μεταβούν μέχρι και για νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Κυριότερος παράγοντας αυτής της πορείας είναι η ηλικία, αφού τα ηλικιωμένα άτομα είναι πιο πιθανό να υποτροπιάζουν.



Διάγραμμα 1.3 Διάγραμμα ροής που επεκτείνει το μοντέλο SEIR.

Το μοντέλο επιλύει τις εξισώσεις 1.14–1.20 ως διεύρυνση του μοντέλου SEIR για την εκτίμηση της διάρκειας παραμονής στο Νοσοκομείο.

$$\frac{dS_a(t)}{dt} = -N^{-1} \beta_a(t) S_a \sum_b I_b(t) \quad (1.14)$$

$$\frac{dE_a(t)}{dt} = N^{-1} \beta_a(t) S_a(t) \sum_b I_b(t) - \frac{E_a(t)}{t_l} \quad (1.15)$$

$$\frac{dI_a(t)}{dt} = \frac{E_a(t)}{t_l} - \frac{I_a(t)}{t_i} \quad (1.16)$$

$$\frac{dH_a(t)}{dt} = \frac{(1-m_a)I_a(t)}{t_i} + \frac{(1-f_a)C_a(t)}{t_c} - \frac{H_a(t)}{t_h} \quad (1.17)$$

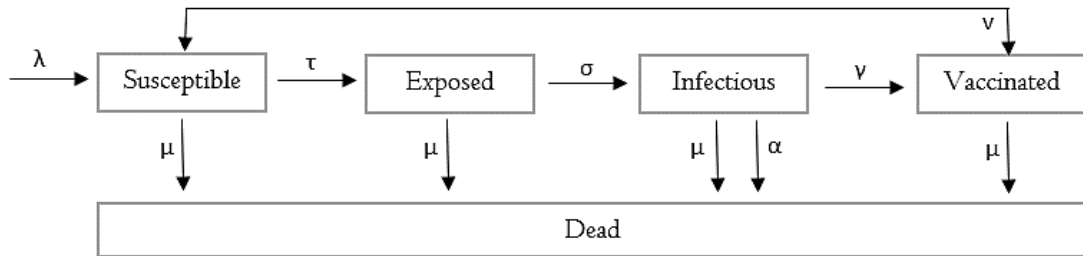
$$\frac{dC_a(t)}{dt} = \frac{c_a H_a(t)}{t_h} - \frac{C_a(t)}{t_c} \quad (1.18)$$

$$\frac{dR_a(t)}{dt} = \frac{m_a I_a(t)}{t_i} + \frac{(1-c_a)H_a(t)}{t_h} \quad (1.19)$$

$$\frac{dD_a(t)}{dt} = \frac{f_a C_a}{t_c} + \frac{p_a H_a(t)}{t_h} \quad (1.20)$$

Η παράμετρος $\beta(t)$ αντιπροσωπεύει το ποσοστό μόλυνσης και οι χρονικές κλίμακες t_i, t_i, t_h, t_c την μετάβαση σε διαφορετική κατάσταση. Οι παράμετροι ηλικίας m_a, c_a, f_a έχουν καθοριστικό ρόλο στην εξαγωγή αποτελεσμάτων [5].

Έχουν αναπτυχθεί αρκετά μοντέλα που επεκτείνουν και εξειδικεύουν το παραπάνω σύστημα, ένα από αυτά είναι το SEIV+D. Συγκεκριμένα η κατάσταση R συμπεριλαμβάνει δύο υποκατηγορίες, την ύπαρξη εμβολίου προκαλώντας ανοσία είτε τον θάνατο. Η εξασθένηση της ανοσίας συμβολίζεται με ν και λ η προσθήκη ευαίσθητου πληθυσμού (πχ. από γεννήσεις, μετακινήσεις) με $\lambda(t) = \mu N$. Ξεκινώντας την προσομοίωση ντετερμινιστικού μοντέλου, όλες οι παράμετροι είναι σταθεροί εκτός του ρυθμού μετάδοσης που περιγράφεται ως $\tau(I,N)=\beta I$.



Διάγραμμα 1.4 Διάγραμμα ροής του μοντέλου SEIV+D.

Θεωρείται ότι ένα μολυσματικό άτομο είναι ικανό να μολύνει κάποιον από τον ευαίσθητο πληθυσμό με ρυθμό $\beta S/N$ (όπου N το μέγεθος του αρχικού πληθυσμού) κατά την μολυσματική περίοδο, μέσου όρου $\frac{1}{\gamma+\mu}$. Ο αναπαραγωγικός αριθμός δίνεται από τον τύπο $R_0 = \frac{\beta\sigma}{(\sigma+\mu)(\gamma+\mu+\alpha)}$ και υπό συνθήκες επιδημίας ($R_0 > 1$) ισχύει $\beta > \frac{(\sigma+\mu)(\gamma+\mu+\alpha)}{\sigma}$. Το μοντέλο περιγράφεται από τις 1.21-1.25 εξισώσεις[6].

$$\frac{dS}{dt} = \lambda(t) + \nu V - (\tau(I, N) + \mu)S \quad (1.21)$$

$$\frac{dE}{dt} = \tau(I, N)S - (\sigma + \mu)E \quad (1.22)$$

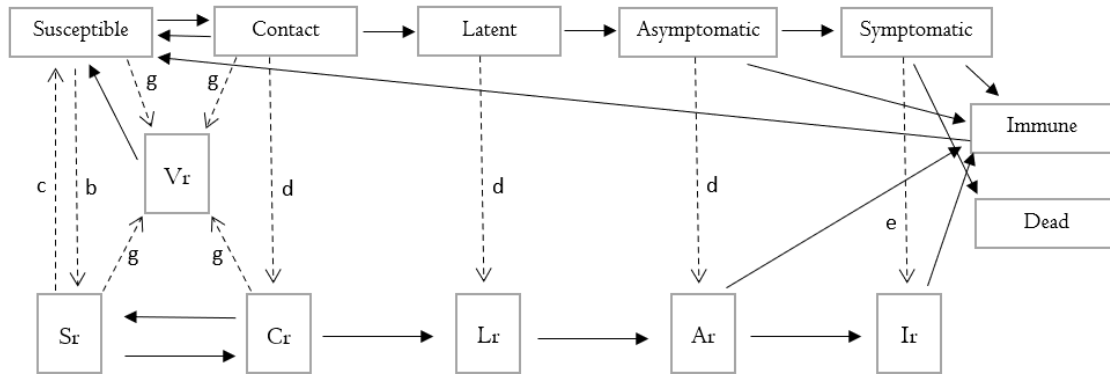
$$\frac{dI}{dt} = \sigma E - (\gamma + \alpha + \mu)I \quad (1.23)$$

$$\frac{dV}{dt} = \gamma I - (\nu + \mu)V \quad (1.24)$$

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + V(t) \quad (1.25)$$

Επιπλέον προέκτασή του μοντέλου SEIV+D αποτελεί το SCLAIVD. Το SCLAIVD επεκτείνει την κατάσταση Exposed σε κατάσταση επαφών (Contact ή C) και λανθάνουσας (Latent ή L). Άτομα στην κατηγορία C, έχοντας έρθει σε επαφή με τον παθογόνο υπεύθυνο για την ασθένεια, μπορούν να αποφύγουν μια πιθανή λοίμωξη και να επιστρέψουν στην κατάσταση Ευαισθησίας ή να υποκύψουν στην λοίμωξη και να μεταβούν στην Λανθάνουσα περίπτωση. Προστίθεται ακόμη, η

ασυμπτωματική κατάσταση(Asymptomatic) όπου τα άτομα θεωρούνται λιγότερο μολυσματικά σε σχέση με της Infectious (συμβολίζεται ως Symptomatic) και χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων. Εξελίσσονται σε κλινική περίπτωση είτε αποκτούν φυσική ανοσία. Η Ανακτημένη κατάσταση υποδιαιρείται στην V(:immune) και D που είναι το σύνολο των ασθενών που αποκτούν ανοσία ή πεθαίνουν αντίστοιχα.



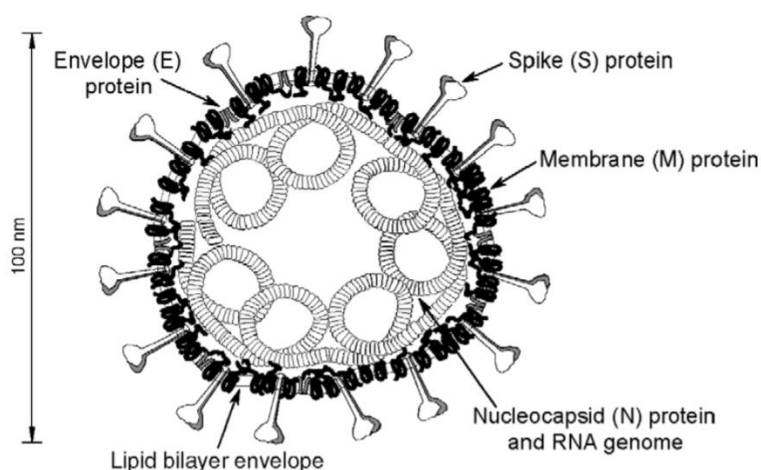
Διάγραμμα 1.5 Διάγραμμα ροής του μοντέλου SCLAIVD

Το S_r αντιστοιχεί στον αριθμό του αρχικού πληθυσμού που προσάρμοσαν την συμπεριφορά τους στην διάρκεια της επιδημίας, με κοινωνική απόσταση(b) είτε με μείωση των μέτρων(c). Με C_r και L_r αναφέρεται το σύνολο ατόμων που τέθηκαν σε καραντίνα και με A_r τα μολυσματικά ασυμπτωματικά άτομα που βρίσκονται σε καραντίνα. Η αντιμετώπιση των μολυσματικών συμπτωματικών ατόμων με θεραπεία, νοσηλεία είτε απομόνωση(e) συμβολίζεται με I_r. Στην κατηγορία των εμβολιασμένων ατόμων V_r (g) έχουν την δυνατότητα να μεταβούν μόνο άτομα που ανήκουν στον ευαίσθητο πληθυσμό (συμπεριλαμβανομένων ατόμων που νόσησαν και θεραπεύτηκαν). Η ανίχνευση επαφών (d) εφαρμόζεται σε κάθε στάδιο από την έκθεση στην μόλυνση και έπειτα (η ιχνηλάτηση των συμπτωματικών ατόμων συμπεριλήφθηκε στην λανθάνουσα περίοδο) [7].

1.4. Ιολογία του κοροναϊού

Το σύνολο των επιδημιολογικών μοντέλων εφαρμόζεται για την διερεύνηση λοιμώξεων. Μια οικογένεια ιών που έχει μελετηθεί στο παρελθόν και έχει απασχολήσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα τις δύο τελευταίες δεκαετίες, είναι η Coronaviridae. Αποτελείται από ιούς με ιικό φάκελο (εξώτατο στρώμα που προστατεύει το γενετικό υλικό κατά την μεταφορά μεταξύ κυττάρων ξενιστών) και από μονόκλωνο γονιδίωμα RNA (26-32 kb) θετικής πολικότητας. Λόγω της θετικής πολικότητας, μπορούν να μεταφραστούν άμεσα από τα ριβοσώματα του ξενιστή σε ιογενείς πρωτεΐνες, αυτό οφείλεται στην δράση του γονιδιώματος ως αγγελιοφόρο RNA (mRNA). Σε αντίθεση με τους ιούς αρνητικής πολικότητας που έχουν συμπληρωματικό mRNA, επομένως πρέπει πρώτα να μεταγραφεί από RNA-πολυμεράσες. Στην πρώτη κατηγορία συγκαταλέγονται ακόμη οι Astroviridae, Caliciviridae, Flaviviridae (Ηπατίτιδας Γ, Κίτρινος πυρετός κ.α.), Picornaviridae (πολιομυελίτιδα,μηνιγγίτιδα κ.α.), Arteriviridae όπως και άλλες οικογένειες RNA ιών.

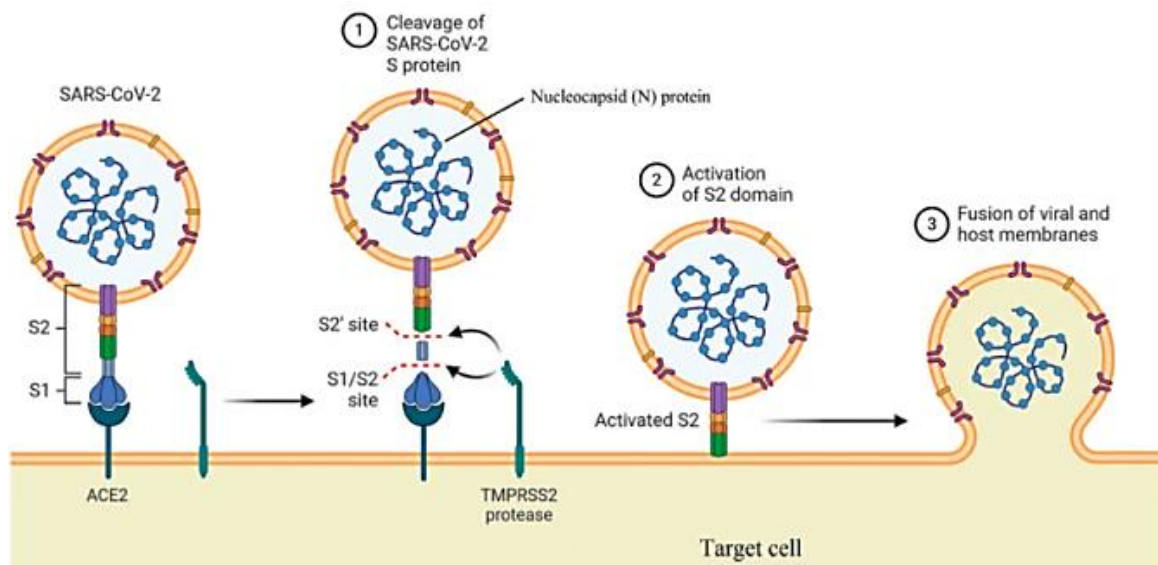
Η Coronaviridae περιλαμβάνει δύο υπο-οικογένειες, την Letovirinae και Orthocoronavirinae και συνολικά πέντε γένη. Οι κοροναϊοί που αποτελούν την Orthocoronavirinae, μολύνουν κυρίως θηλαστικά και πτηνά. Οι επτά κοροναϊοί που είναι γνωστό ότι προσβάλουν τον άνθρωπο ανήκουν στα γένη Alphacoronavirus(Alpha-CoV) και Betacoronavirus(Beta-CoV) αντίθετα με τα Gamma-CoV και Delta-CoV που μολύνουν μόνο πτηνά. Αναλυτικά οι HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 οδηγούν σε ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού. Ενώ ορισμένοι που προκαλούν σοβαρές επιπτώσεις εμφανίστηκαν σχετικά πρόσφατα, όπως ο SARS-CoV (του Beta-CoV) το 2002 που προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο, ο MERS-CoV (του Beta-CoV) που προκαλεί αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής και εμφανίστηκε το 2011 και ο SARS-CoV-2 εμφανίστηκε το 2019 οδηγώντας επίσης σε σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο [8].



Εικόνα 1.4.1 Δομή του Coronavirus [9].

Ο ιικός φάκελος που το περιβάλλει, συντίθεται από διπλή στοιβάδα λιπιδίων και περιλαμβάνει την γλυκοπρωτεΐνη ακίδα (S), την μεμβρανική (M) και την πρωτεΐνη φακέλου (E). Η σημαντικότερη είναι η S πρωτεΐνη καθώς επιτυγχάνει την είσοδο στο κύτταρο-ξενιστή. Κάθε υπομονάδα διασπάται, από μια πρωτεάση ξενιστή, σε δύο πολυπεπίδια S1 και S2 περίπου ίσου μεγέθους. Το S1 αποτελεί την πιο απομακρυσμένη περιοχή σε σχέση με την μεμβράνη και περιέχει τον υποδοχέα δέσμευσης (RBD) που συνδέεται με τον υποδοχέα του ξενιστή. Ενώ το S2 τμήμα, έχει μεγάλο βαθμό συντήρησης και μεσολαβεί για την σύντηξη μεμβρανών και είσοδο του γονιδιώματος στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή. Η γλυκοπρωτεΐνη M(Membrane protein) θεωρείται άφθονο συστατικό των κοροναϊών που του προσδίδει σχήμα. Η μικρότερη από τις δομικές πρωτεΐνες είναι η E (Envelope protein), όπου μόνο ένα μικρό μέρος της ενσωματώνεται στο περίβλημα και η πλειονότητα εντοπίζεται σε θέσεις ενδοκυτταρικής διακίνησης όπως ER, Golgi, ERGIC. Η πρωτεΐνη N (Nucleocapsid protein) είναι το άφθονο πρωτεϊνικό συστατικό του ελικοειδούς νουκλεοκαψιδίου και θεωρείται υπεύθυνη για την δέσμευση του γονιδιωματικού RNA με σφαιρίδια [9].

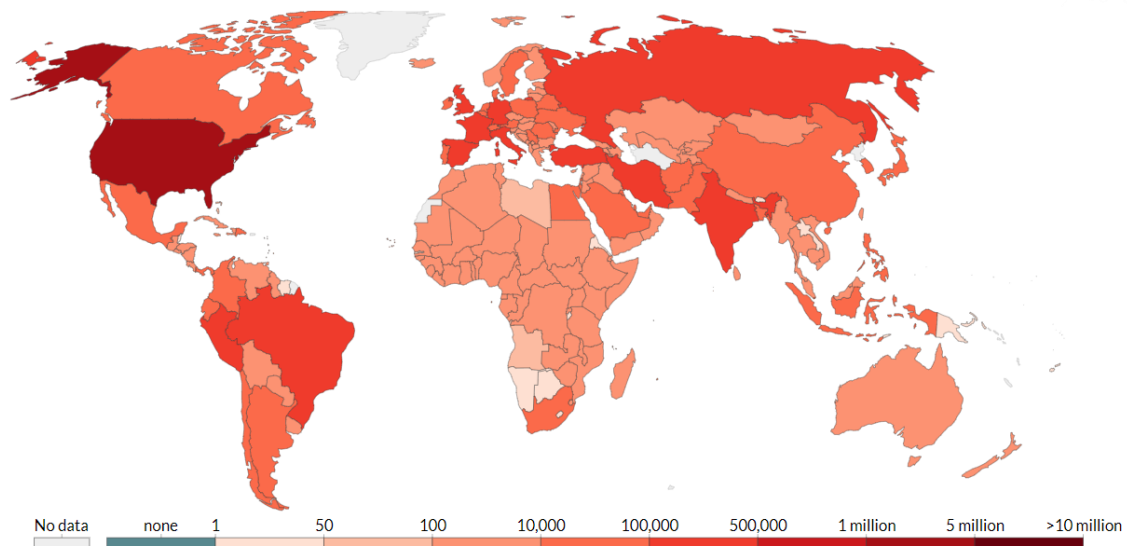
Οι υποδοχείς και οι πρωτεάσες που χρησιμοποιούνται καθώς και οι θέσεις διάσπασης S των κοροναϊών για να εισέλθουν στα κύτταρα στόχους διαφέρουν ανάλογα με τον ιό. Η πρώτη αναγνωρισμένη θέση διάσπασης βρίσκεται στο όριο S1/S2, ενώ μια δεύτερη εντός του S2 (ονομάστηκε S2') και οδηγεί στην σύντηξη μεμβρανών για απελευθέρωση του N-επικαλυμμένου RNA. Οι πρωτεΐνες S τόσο του SARS-CoV όσο και του SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν τον υποδοχέα ACE2 και στην συνέχεια διασπώνται από την πρωτεάση TMPRSS2 της κυτταρικής επιφάνειας-ξενιστή στις θέσεις S1/S2 και S2', ενεργοποιώντας το S2 τμήμα [8].



Εικόνα 1.4.2 Διαδικασία εισόδου του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 στο κύτταρο στόχο. [10]

1.5. Σύγκριση του COVID-19 με τους SARS και MERS

Οι τρεις κοροναϊοί που προκαλούν σοβαρές επιπτώσεις στο ανθρώπινο είδος είναι ο SARS-CoV, ο MERS-CoV και ο πιο πρόσφατος SARS-CoV-2, οι ασθένειες που προκαλούν ονομάζονται SARS, MERS και COVID19 αντίστοιχα. Ο COVID19 εντοπίστηκε για πρώτη φορά τον Δεκέμβριο του 2019 στο Wuhan (πρωτεύουσα της Hubei) της Κίνας. Η νόσος οδηγεί σε αναπνευστικό σύνδρομο που κυμαίνεται από ήπια ασθένεια του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος έως σοβαρή πνευμονία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Η επικρατέστερη υπόθεση είναι ότι προήλθε από τις νυχτερίδες και μεταδίδεται μεταξύ ανθρώπων κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων.



Εικόνα 1.5.1 Παγκόσμιος χάρτης επιβεβαιωμένων μολύνσεων COVID-19 για τους πρώτους πέντε μήνες [11].

Η ασθένεια SARS εμφανίστηκε το 2002 και εξαπλώθηκε σε πολλές χώρες, λόγω των άγνωστων κλινικών χαρακτηριστικών της στην αρχή της επιδημίας. Τα συμπτώματα του παρουσιάστηκαν γρήγορα και οι αρχές υγείας είχαν ανεπαρκείς προμήθειες προστατευτικών εργαλείων για τον γενικό πληθυσμό που συνέβαλε στην εξάπλωση του. Ωστόσο το MERS δεν εξαπλώθηκε τόσο γρήγορα, λόγω του χαμηλότερου κινδύνου μετάδοσης του ιού μεταξύ ανθρώπων. Οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις παρείχαν επίσης ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στον έλεγχο της νόσου. Το μεγαλύτερο πρόβλημα για την εξάλειψη της νόσου ήταν η μεταβλητότητα και η ανεπάρκεια ελέγχων. Σε σύγκριση με την νόσο SARS και MERS, η COVID-19 εξαπλώθηκε ταχύτερα, εν μέρει λόγω της αυξημένης παγκοσμιοποίησης [12].

Ο SARS-CoV και ο SARS-CoV-2 έχουν την ίδια φυλογενετική προέλευση Clade I και 82% πανομοιότυπη αλληλουχία γονιδιώματος ενώ με τον MERS-CoV έχει 50% που ανήκει στην clade II. Ακόμη χρησιμοποιούν τον ίδιο υποδοχέα (ACE2) σε αντίθεση με του MERS που προσδέεται σε διπεπτιδυλο πεπτιδάση 4 (DPP4). Αν και ο αναπαραγωγικός αριθμός για τον COVID-19 υπολογίζεται υψηλότερος σε σχέση με τις προηγούμενες δύο ασθένειες (υποδηλώνει υψηλότερο δυναμικό πανδημίας), το ποσοστό θνητότητας εκτιμάται χαμηλότερο (SARS 9,5% ,MERS 35%) [13]. Το CFR (Case fatality ratio) υπολογίζει το ποσοστό θανάτων μεταξύ αναγνωρισμένων μολύνσεων ενώ το IFR (Infection Fatality Ratio) μεταξύ όλων των μολυσμένων ατόμων, κατά συνέπεια ο υπολογισμός του είναι δύσκολος. Η μεγαλύτερη διάρκεια της περιόδου επώασης της COVID-19 (3 έως 7 ημέρες) υποδηλώνει αυξημένο ποσοστό υποκλινικών περιπτώσεων έναντι του SARS με 1 έως 4 ημέρες και MERS με 4,5 έως 5,2 ημέρες. Έχουν τον ίδιο τρόπο μετάδοσης (σταγονίδια) και το σειριακό διάστημα που ορίζεται ως η περίοδος από την έναρξη της ασθένειας πρωτογενής περίπτωσης μέχρι την έναρξη στη δευτερογενή περίπτωση, είναι μικρότερο για την COVID-19 επομένως το καθιστά εξαιρετικά μεταδοτικό (COVID-19 2,6-7,5 ημέρες, SARS 8,4 ημέρες, MERS 12,6 ημέρες) [13,14].

Η κλινική παρουσία και στις τρεις ασθένειες, χαρακτηρίζετε από πυρετό, κόπωση και ξηρό βήχα. Η έναρξη των συμπτωμάτων ήταν συνήθως ήπια και πολύ λίγοι ασθενείς με COVID-19 είχαν εμφανή συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και γαστρεντερικά, σε σύγκριση με το 20-25% των ασθενών με λοίμωξη MERS ή SARS. Τα αρσενικά άτομα είναι πιο ευαίσθητα σε λοίμωξη 2019-nCoV, αντίστοιχα και για SARS-CoV και MERS-CoV λόγω του ρόλου των χρωμοσωμάτων X και των ορμονών του φύλου στην έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία. Χρόνιες υποκείμενες παθήσεις κυρίως υπέρταση, καρδιο-εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα και διαβήτης αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης [14]. Η δυσμενής κλινική πορεία στο 30% των περιπτώσεων με COVID-19 και SARS μπορεί να οδηγήσει εντός οκτώ ημερών σε ARDS και σε διασωλήνωση στο 17% ενώ η πορεία χαρακτηρίζεται συχνότερη για την ασθένεια MERS.

Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία η COVID-19 παρουσιάζει αρκετά όμοια κλινικά χαρακτηριστικά με τον SARS και κρίνεται λιγότερο θανατηφόρο από το MERS (που δεν σχετίζεται σε μεγάλο ποσοστό στα φυλογενετικά και παθογενετικά χαρακτηριστικά). Εμφανίζει δηλαδή μια λιγότερο σοβαρή κλινική εικόνα και μπορεί να εξαπλωθεί πιο εύκολα στην κοινότητα από τις νόσους MERS και SARS, τα οποία αναφέρονται περισσότερο στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Μια εκδοχή για τις αιτίες ταχείας εξάπλωσης τους, βασίζεται στο διαφορετικό viral tropism για την αναπνευστική οδό (ισχύει για την γρίπη H1N1 και H3N2). Η εξαιρετικά μεταδοτική αλλά ήπια ασθένεια θα οφείλονταν στην αντιγραφή του ιού στην ανώτερη αναπνευστική οδό και για σοβαρή πνευμονία με χαμηλότερο δυναμικό εξάπλωσης όταν αντιγραφόταν στην κατώτερη αναπνευστική οδό. Ωστόσο οι SARS-CoV-2, SARS-CoV και MERS-CoV χρησιμοποιούν υποδοχείς που έχουν εντοπιστεί σε όλο το αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19, το ιικό φορτίο μειώνεται εκθετικά εντός λίγων ημερών, ακολουθώντας διαφορετική πορεία από το SARS που καταγράφει μείωση μετά από 10 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Υψηλότερη θνητότητα αλλά χαμηλότερη μεταδοτικότητα καταγράφει το MERS, πιθανώς επειδή προκαλεί πιο σοβαρή κλινική εικόνα, απαιτώντας συχνότερα νοσηλεία, μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την κοινοτική εξάπλωση και αυξάνοντας τη νοσοκομειακή [13,15]. Πληροφορίες που αντλήθηκαν από τα κρούσματα των MERS και SARS μπορούν να συμβάλουν στην αντιμετώπιση της τρέχουσας πανδημίας και στην καθοδήγηση των υγειονομικών.

1.6. Σκοπός της πτυχιακής εργασίας

Τα μαθηματικά μοντέλα στην Επιδημιολογία αποτελούν μέσο μοντελοποίησης για την εξάπλωση λοιμώξεων. Η παρούσα εργασία αποσκοπεί στην μελέτη των μοντέλων (πχ. SIR, SEIR) και των διαθέσιμων λογισμικών προσομοίωσης, για την δημιουργία εκτιμήσεων της πιθανής πορείας του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα και στην Αττική. Το συνολικό διάστημα μελέτης εκτείνεται από την πρώτη καταγεγραμμένη μόλυνση στην Ελλάδα μέχρι την τελευταία ημέρα του Μαρτίου 2021. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα που εφαρμόστηκαν αντιστοιχούν στην περίοδο Φεβρουάριος-Δεκέμβριος 2020 με την εφαρμογή μέτρων ελέγχου σε δύο χρόνους. Η

πρώτη περίοδος που εφαρμόστηκε καθολικός περιορισμός στις μετακινήσεις διήρκησε 42 ημέρες (23 Μαρτίου 2020 - 4 Μαΐου 2020) και η δεύτερη περίοδος θεωρήθηκε 85 ημέρες (7 Νοεμβρίου 2020 - 31 Ιανουαρίου 2021). Οι εκτιμήσεις που παρήχθησαν προκειμένου να αξιολογηθούν, συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα καταγεγραμμένα δεδομένα (για το πρώτο χρονικό διάστημα) και με τα αποτελέσματα των προβλέψεων από το μοντέλο του IHME.

Κεφάλαιο 2. Υλικά και μέθοδοι

Αναζητήθηκαν λογισμικά μοντελοποίησης επιδημιών, με σκοπό την προσομοίωση εξάπλωσης της πανδημίας στην Ελλάδα και στην Αττική. Τα εργαλεία που επιλέχθηκαν έχουν εξειδικευτεί για την Covid-19 είτε δημιουργήθηκαν αποκλειστικά για την μελέτη της. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν τα Epidemix (<https://www.epidemix.app/>), Numerus MB Data and Simulation Analyses Covid-19 (<http://covid-webapp.numerusinc.com/>), VensimPLE (<https://vensim.com/coronavirus/>), COVID-19 Scenarios (<https://covid19-scenarios.org/>), COVID-19 Surge (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/COVIDSurge.html>) και το IHME (<http://www.healthdata.org/>). Στην συνέχεια, ερευνήθηκε η δημοσιευμένη βιβλιογραφία από τις βάσεις δεδομένων Pubmed και medRxiv για την εφαρμογή τους σε προγενέστερες μελέτες. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν (Epidemiology OR Disease dynamics OR Infectious disease) AND (Mathematical modelling OR Compartmental models OR Dynamic networks OR Application software) AND (COVID-19 OR pandemic OR Coronavirus Infections OR SARS-CoV-2 OR “2019 novel coronavirus disease”). Επαναλήφθηκε η αντίστοιχη προσομοίωση που περιέγραφε το έγγραφο και αναλύθηκαν οι εκάστοτε παράμετροι. Επιπλέον εκτιμήθηκε η παράμετρος του αναπαραγωγικού αριθμού με τα πακέτα R₀ (<https://cran.r-project.org/web/packages/R0/index.html>) και EpiEstim (https://cran.r-project.org/web/packages/EpiEstim/index.html?fbclid=IwAR2l525Fci5Lh_zedIy5dZh8iLw0ZlmgYdyQTO0-CJYzNmSrbhIEEWRQ_OY) για την τρέχουσα πανδημία.

Στην συνέχεια εντοπίστηκαν τα επιδημιολογικά στοιχεία της Ελλάδας και της Αττικής από το αρχείο του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας [16]. Σύμφωνα με τα δεδομένα επαναλήφθηκαν προσομοιώσεις για την εξέλιξη της πανδημίας στην Ελλάδα και στην Αττική σύμφωνα με τα εργαλεία μοντελοποίησης. Διενεργήθηκε πρόβλεψη μέχρι 31 Μαρτίου 2021 διαχωρίζοντας το διάστημα αυτό σε δύο περιόδους (από την πρώτη μόλυνση μέχρι το τέλος του καλοκαιριού και έπειτα μέχρι τέλος Μαρτίου). Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα καταγεγραμμένα για την πρώτη περίοδο και συνολικά με τις αντίστοιχες εκτιμήσεις του IHME, καθώς αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο.

2.1. Εργαλεία προσομοίωσης

2.1.1 COVID-19 Surge

Το COVID-19 Surge βασίζεται σε υπολογιστικά φύλλα Excel και παρουσιάζει την πιθανή εξέλιξη της πανδημίας εφαρμόζοντας παρεμβάσεις διαφορετικής αυστηρότητας. Αναλυτικότερα, παρέχονται εκτιμήσεις για την πορεία των περιπτώσεων μόλυνσης και την αύξηση ζήτησης των Νοσοκομειακών υπηρεσιών κατά την διάρκεια της πανδημίας. Επομένως είναι χρήσιμο εργαλείο για τους υπαλλήλους Δημόσιας Υγείας αφού μπορεί να υπολογιστεί το πιθανό σύνολο ασθενών με COVID-19 που πρέπει να νοσηλευτούν, που απαιτούν φροντίδα στην ΜΕΘ και των ασθενών που χρειάζονται αναπνευστική υποστήριξη. Στη συνέχεια αυτές οι εκτιμήσεις συγκρίνονται με τη χωρητικότητα των Νοσοκομείων,

χρησιμοποιώντας την υπάρχουσα είτε τις εκτιμήσεις της διευρυμένης χωρητικότητας. Οι παράμετροι εισόδου χωρίζονται στους Νοσοκομειακούς πόρους, στα χαρακτηριστικά της νοσηλείας ασθενών με COVID-19 και των παρεμβάσεων που εφαρμόζονται.

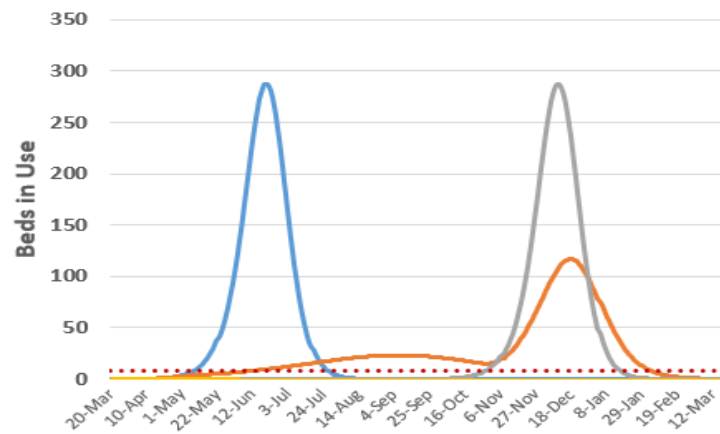
Εκτενέστερα, εισάγεται ο πληθυσμός που μελετάται, το πλήθος Νοσοκομειακών κλινών (και ΜΕΘ) που είναι διαθέσιμα καθώς και υλικά μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης. Πληροφορίες για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε απλές κλίνες όπως το ποσοστό και την μέση διάρκεια παραμονής. Πληροφορίες για την χρήση του μηχανισμού αναπνευστικής υποστήριξης, δηλαδή το ποσοστό ασθενών που χρειάζονται διασωλήνωση, την μέση διάρκεια παραμονής τους στην ΜΕΘ, τον μέσο χρόνο διακοπής λειτουργίας για έναν αναπνευστήρα (λόγω απολύμανσης, μετεγκατάστασης κ.α.) και την μέση χρήση του. Ο υπολογισμός της διάρκειας παραμονής σε ΜΕΘ εξαρτάται από τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού (ηλικιακές ομάδες [0-4],[5-17],[18-49],[50-64],[65+]) αλλά και από τον ηλικιακό κίνδυνο.

Ακόμη, εισάγεται η ημερομηνία έναρξης της ανάλυσης και ο αθροιστικός αριθμός μολύνσεων μέχρι τότε καθώς και 14 ημέρες πριν από αυτήν. Στα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων συγκαταλέγεται η ημερομηνία έναρξης της εφαρμογής τους, η προγραμματισμένη διάρκεια κατά την προσομοίωση και η αποτελεσματικότητα τους. Η αυστηρότητα των μέτρων διακρίνεται σε τρία επίπεδα καθώς και μια περίπτωση που δεν εφαρμόζεται κανένα μέτρο (η διάρκεια και η αποτελεσματικότητα του είναι σταθερές τιμές 365 και 0% αντίστοιχα). Πιο αναλυτικά, το μέτρο χαμηλής έντασης περιλαμβάνει αυτό-απομόνωση ατόμων υψηλού κινδύνου, απαγόρευση συγκεντρώσεων με περισσότερα από 50 άτομα και κοινωνική απόσταση, πιθανό κλείσιμο των σχολείων κ.α. Η μέτριας έντασης παρέμβαση εμπεριέχει συστάσεις για απομόνωση κατ' οίκων σε όλη την κοινότητα, κλείσιμο των σχολείων, απαγόρευση συγκεντρώσεων με περισσότερα από 10 άτομα και ενδεχομένως κλειστά σύνορα. Στην αυστηρότερη εκδοχή, όλοι αντιμετωπίζονται ως μολυσματικοί, δηλαδή επιβάλλεται καραντίνα, πλήρης αναστολή όλων των επιχειρήσεων και κλειστά σύνορα. Η αποτελεσματικότητα του κάθε μέτρου υποδεικνύεται από το ποσοστό μείωσης των νέων λοιμώξεων.

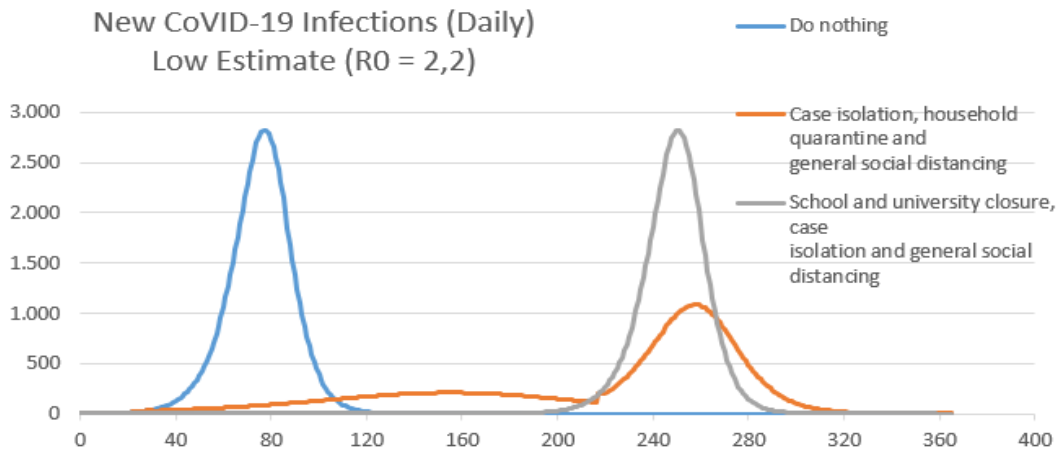
Οι επιδημιολογικοί παράμετροι περιέχουν πληροφορίες για τα στάδια και την μετάδοση της νόσου. Για τον αρχικό αριθμό περιπτώσεων, δηλαδή για τις 14 ημέρες πριν την έναρξη, η κατανομή αποδίδεται ως εκθετική (υποθέτοντας εκθετική αύξηση των ημερήσιων μολύνσεων) είτε ομοιόμορφη (υποθέτοντας ότι παρατηρήθηκε ο ίδιος αριθμός ημερήσιων μολύνσεων για τις 14 ημέρες). Συνιστάται η επιλογή της εκθετικής κατανομής ως πιο αντιπροσωπευτική. Τα στάδια της νόσου διακρίνονται στην λανθάνουσα περίοδο, στην μολυσματική (που περιλαμβάνει την προ-συμπτωματική και συμπτωματική φάση) και στην περίοδο ανάρρωσης (για μη νοσοκομειακές περιπτώσεις) που αναφέρεται σε μεταγενέστερο στάδιο της ασθένειας, όταν το άτομο δεν μεταδίδει πλέον τον ιό. Στην περίπτωση των νοσηλευμένων ασθενών ο χρόνος μέχρι την ανάρρωση συμπίπτει με την διάρκεια παραμονής στον Νοσοκομείο. Η χρονική διάρκεια από την μόλυνση μέχρι την νοσηλεία θεωρείται 6 ημέρες και δεν δύναται να αλλάξει αλλά ούτε και να γίνει ορατή από τον χρήστη. Οι

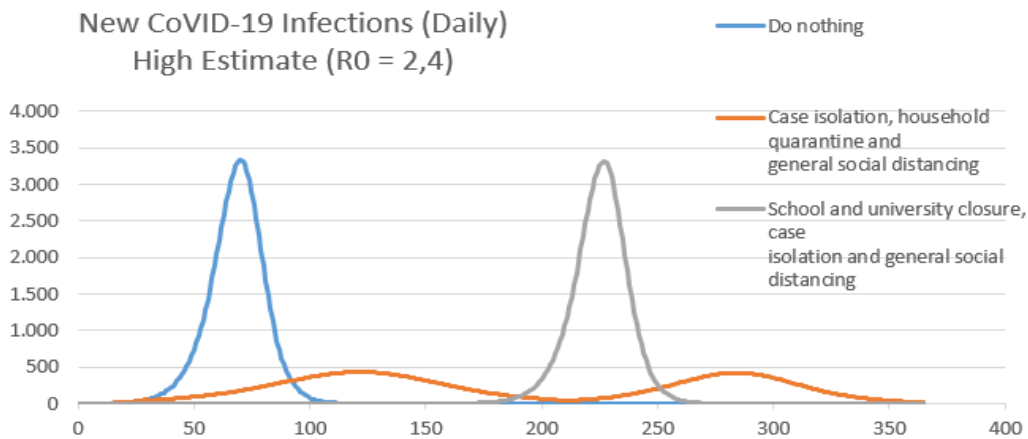
παραπάνω τιμές επηρεάζουν τις εκτιμήσεις των νέων λοιμώξεων σε κάθε ένα στάδιο παρεμβάσεων [17].

Στην συγκεκριμένη προσομοίωση εξετάζεται ο πληθυσμός της Μεγάλης Βρετανίας δεδομένου ότι η παραμονή στο Νοσοκομείο, υπολογίστηκε σε 8 ημέρες χωρίς εισαγωγή στην ΜΕΘ και σε 16 εάν χρειάστηκε (εκ των οποίων 10 ημέρες στην ΜΕΘ). Λαμβάνοντας υπόψιν την πιθανότητα νοσηλείας ο μέσος όρος διαμονής είναι περίπου 10 ημέρες. Η εφαρμογή μέτρου απομόνωσης μολυσμένων ατόμων και εθελοντική καραντίνα ξεκινά 24 ώρες μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων [18].



Εικόνα 2.1.1 Δεσμευμένες κλίνες ΜΕΘ για 100.000 άτομα του πληθυσμού.





Εικόνα 2.1.2 Καθημερινές μολύνσεις για 100.000 πληθυσμό της Μεγάλης Βρετανίας για διαφορετικές υποθέσεις R0.

2.1.2 Epidemix

Το εργαλείο προσομοίωσης Epidemix κατηγοριοποιείται σε γενικό και ειδικό μοντέλο για την προσομοίωση ασθενειών. Το γενικό μοντέλο επιτρέπει την διεξαγωγή και διερεύνηση πολλών τύπων όπως Ντετερμινιστικά, Στοχαστικά, COMP, IBM. Σε αντίθεση με αυτά που αναπτύχθηκαν συγκεκριμένα για μια νόσο και απαρτίζονται από καθορισμένες παραμέτρους (Αφρικανική πανώλη των χοίρων-ASF, COVID-19). Με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελέγχου και συνολικά την παραμετροποίηση της πανδημίας δημιουργήθηκε ένα ντετερμινιστικό μοντέλο (Deterministic Compartmental) για την νόσο COVID-19. Βασίζεται στο μαθηματικό μοντέλο SEIR και ο παράγοντας της ηλικίας επιδρά σημαντικά στην κατανομή των μολύνσεων. Κατατάσσει τον πληθυσμό σε 17 ηλικιακές ομάδες ([0-4 ετών], [5-9 ετών]... [75-79 ετών], [80 ετών και άνω]) ενώ στην περίπτωση που επιλέγεται να μην υπάρχει κατηγοριοποίηση βάσει ηλικίας, θεωρείται πως όλα τα άτομα ανήκουν στην ίδια ηλικιακή ομάδα. Το ποσοστό του Εκτεθειμένου πληθυσμού που εξελίσσεται σε υποκλινικές και κλινικές περιπτώσεις εξαρτάται από την ηλικία καθώς και οι καταστάσεις που χρήζουν νοσηλεία, εισαγωγή σε ΜΕΘ ή καταλήγουν σε θάνατο. Η χρήση παρεμβάσεων όπως η κοινωνική αποστασιοποίηση, στοχεύει στην μείωση του αριθμού των δυνητικά μολυσματικών επαφών στο σύνολο του πληθυσμού είτε σε ένα τμήμα του. Ακόμη, επιτρέπεται η εισαγωγή νέων περιπτώσεων κατά την λανθάνουσα περίοδο και συγχρόνως για να μείνει ανεπηρέαστο το μέγεθος του πληθυσμού αφαιρείται το αντίστοιχο πλήθος ατόμων από τις καταστάσεις Susceptible, Latent και Recovered.

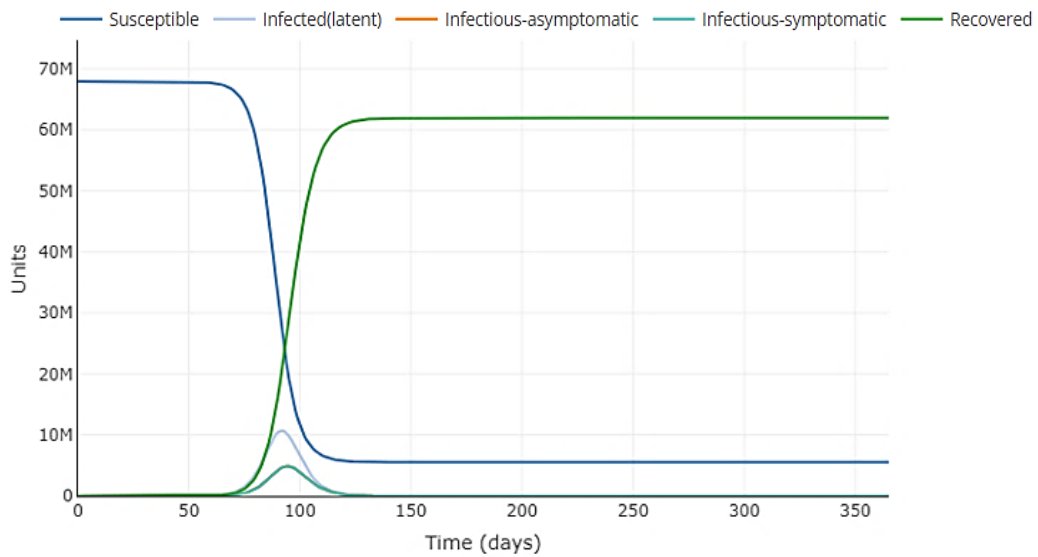
Οι παράμετροι που ορίζουν την επιδημική καμπύλη, αποτελούνται από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, της μόλυνσης και μετάδοσης, της φροντίδας (Νοσοκομειακή και ΜΕΘ), της επιλογής παρεμβάσεων και από την διάρκεια της προσομοίωσης. Η δημογραφική δομή και επιλογή μοτίβων ανάμειξης (πίνακας επαφών) για συγκεκριμένες ηλικίες προκύπτει από την επιλογή της χώρας ενδιαφέροντος.

Οι παράμετροι για την μόλυνση και την μετάδοση της λοίμωξης καθορίζουν την επικινδυνότητα της επιδημίας. Κύριες είναι το πλήθος των μολυσμένων ατόμων κατά την έναρξη της προσομοίωσης και ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0). Επιτρέπει την εισαγωγή νέων περιπτώσεων με απαραίτητο στοιχείο να διευκρινιστεί η ημερομηνία έναρξης, το σύνολο ημερών που θα διαρκέσει η εισαγωγή και ο μέσος αριθμός περιπτώσεων που εισάγονται τον μήνα (προσδιορίζει αν το ποσοστό των ασυμπτωματικών ατόμων εξαρτάται από την ηλικία). Η αναλογία μολυσματικότητας υποκλινικών περιπτώσεων, αναφέρεται στο μειωμένο ποσοστό μολυσματικότητας, μεταξύ των δύο καταστάσεων (υποκλινικές και κλινικές περιπτώσεις). Η ίση μολυσματικότητα εκφράζεται με 1, με 0,5 όταν οι υποκλινικές περιπτώσεις έχουν την μισή μολυσματική ισχύ σε σχέση με τις κλινικές και με 0 όταν δεν θεωρούνται καθόλου μολυσματικές. Για το ποσοστό των υποκλινικών ατόμων (εμφανίζουν ήπια συμπτώματα είτε καθόλου) η ηλικιακή κατηγορία μπορεί να επηρεάσει την κατανομή. Στην περίπτωση που δεν συσχετίζονται, σύμφωνα με επιλογή του χρήστη, ορίζεται ως το συνολικό ποσοστό περιπτώσεων που είναι υποκλινικές, ειδάλλως αντιστοιχείται στις ηλικιακές ομάδες. Η διάρκεια της λανθάνουσας, ασυμπτωματικής και συμπτωματικής περιόδου είναι βασικοί παράμετροι για τον καθορισμό του πλάτους της καμπύλης.

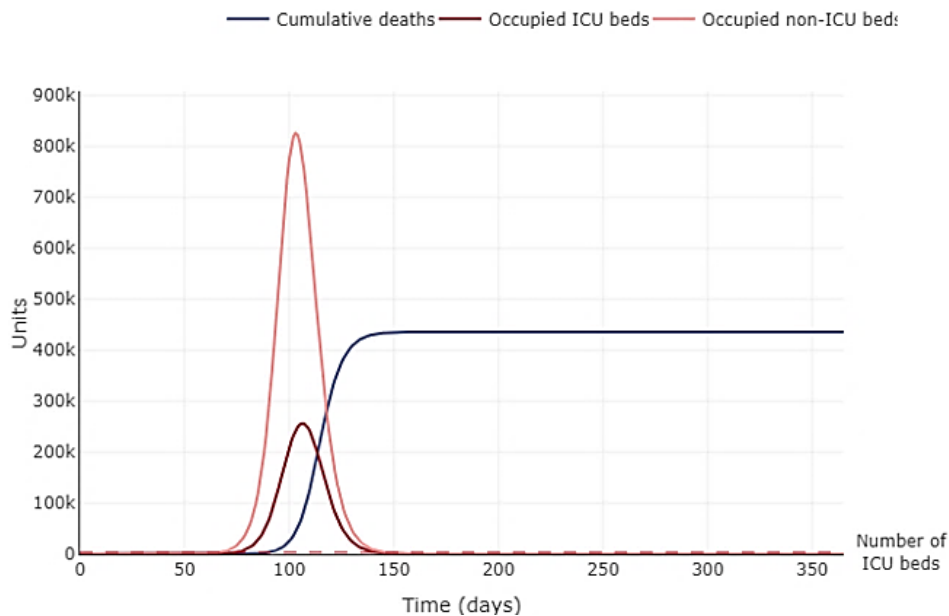
Δίνεται η επιλογή το ποσοστό των κλινικών περιπτώσεων που χρήζουν νοσηλείας, εισαγωγή σε ΜΕΘ ή καταλήγουν σε θάνατο να μην εξαρτάται από την ηλικία και να ισχύει για τον συνολικό πληθυσμό, σε αντίθετη περίπτωση ορίζονται αναλόγως. Επιπλέον παράμετροι που περιγράφουν την Νοσοκομειακή φροντίδα, είναι η συνολική διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την νοσηλεία είτε τον θάνατο, η διάρκεια παραμονής σε κλίνη (εκτός ΜΕΘ), η συνολική διάρκεια (συμπεριλαμβανομένης και της διαμονής σε ΜΕΘ) και η διάρκεια παραμονής αποκλειστικά στην ΜΕΘ.

Μέτρα που διατίθενται για τον έλεγχο της εξάπλωσης, είναι η απομόνωση των κλινικών περιπτώσεων, η απομόνωση τους σε συνδυασμό με κοινωνική απόσταση καθορισμένων ηλικιακών ομάδων ή κανένα μέτρο παρέμβασης. Για το πρώτο τύπο παρέμβασης ορίζεται η αποτελεσματικότητα του και συγκεκριμένα με μηδέν εκφράζεται πως δεν υπήρξε μείωση της μολυσματικότητας και με ένα(1) πως πλέον δεν μεταδίδουν την λοίμωξη. Αντίστοιχα για την κοινωνική απόσταση ως επιπρόσθετο μέτρο, η τιμή μηδέν δηλώνει ότι δεν επηρεάζει την μετάδοση και του ενός(1) ότι άτομα που το εφαρμόζουν δεν μπορούν να μολυνθούν είτε να μολύνουν. Επίσης ορίζεται η ημέρα που ξεκινάει το εκάστοτε μέτρο, η διάρκειά του καθώς και το διάστημα που διαρκεί η προσομοίωση [19,20].

Εκτελώντας προσομοίωση χωρίς κανένα μέτρο παρέμβασης για το Ηνωμένο Βασίλειο, λαμβάνονται τα ακόλουθα αποτελέσματα.

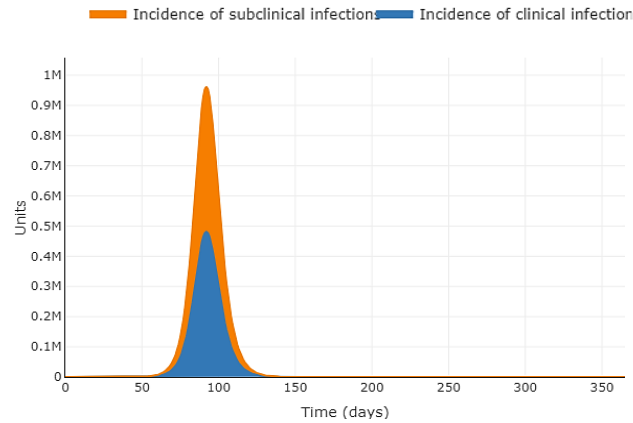


Εικόνα 2.1.3 Πορεία των κρουσμάτων μόλυνσης και των ατόμων που θεραπεύτηκαν.



Εικόνα 2.1.4 Πορεία των θανάτων και των εισαγωγών στα Νοσοκομεία.

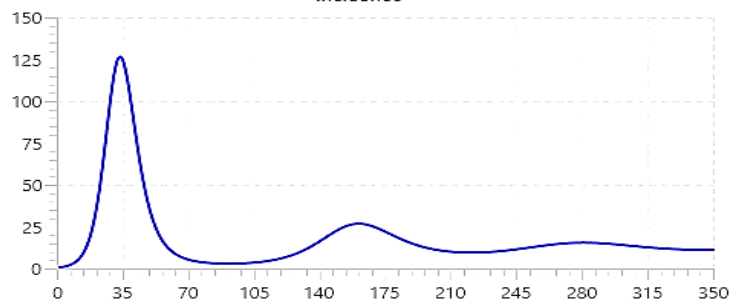
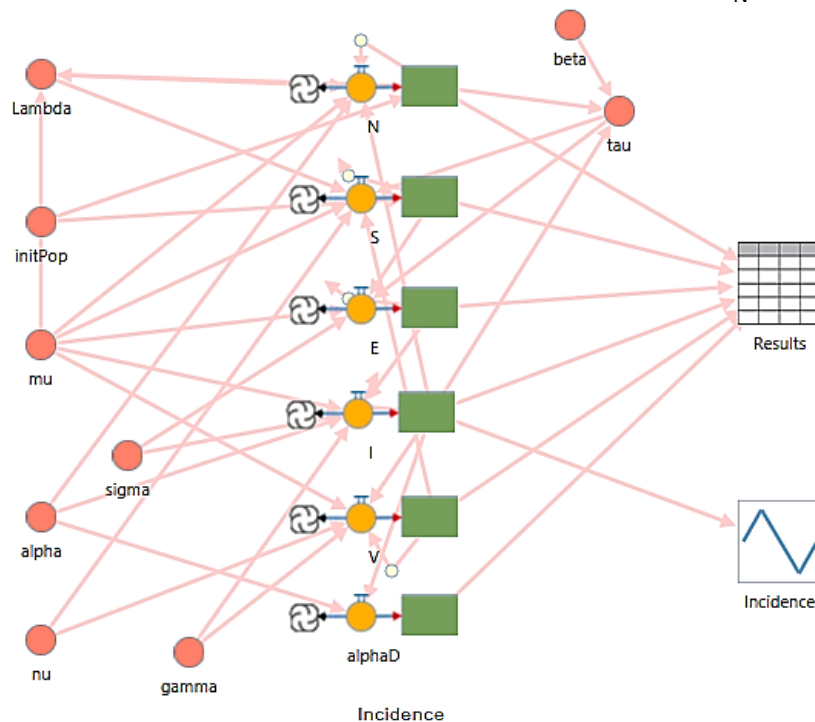
Παρατηρείται απότομη μείωση μετά από περίπου δύο μήνες και την 93^η ημέρα ο πληθυσμός των Ευαίσθητων και των Ανακτημένων ατόμων συμπίπτει. Εκείνη την περίοδο φαίνεται να αυξάνονται και οι απαιτήσεις σε Νοσοκομειακές κλίνες (οι περισσότερες εκτός ΜΕΘ) ενώ ο αριθμός των θανάτων σταθεροποιείται ύστερα από 6 μήνες.



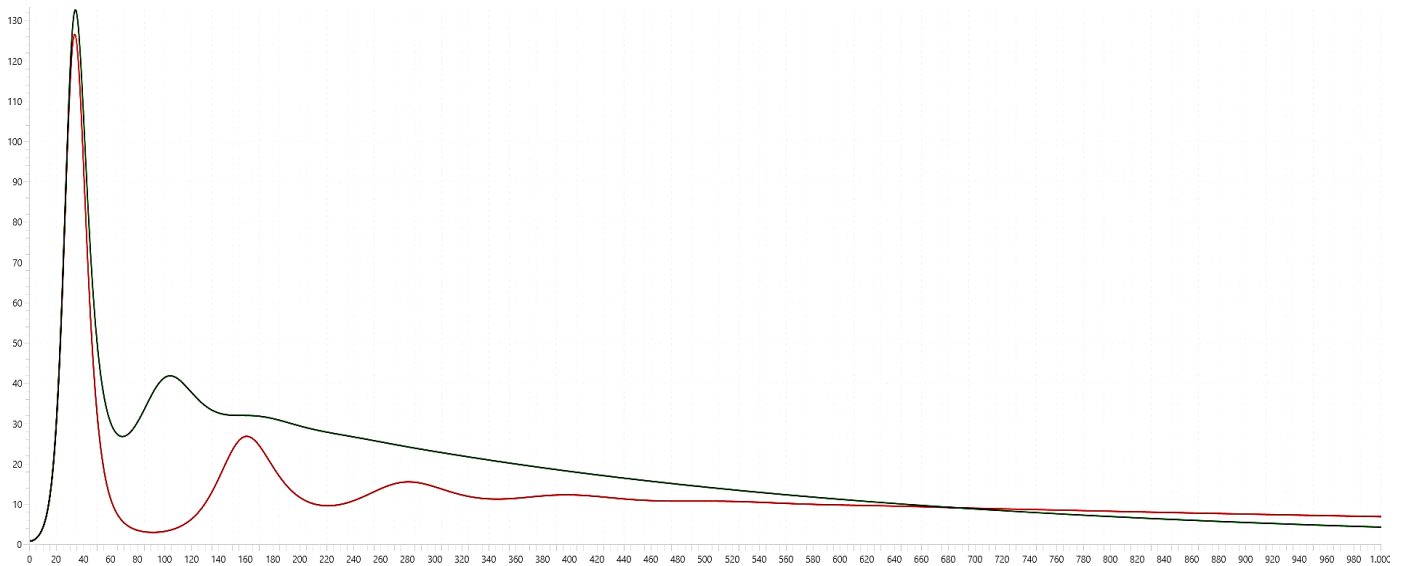
Εικόνα 2.1.5 Αναλογία υπο-κλινικών και κλινικών περιπτώσεων.

2.1.3 Numerus Model Builder – DASA

Το Numerus Model Builder αποτελεί λογισμικό για εύκολη κατασκευή ντετερμινιστικών (συνεχών και διακριτών) και στοχαστικών (διακριτών) μοντέλων SEIR. Σχετικά με το συνεχές ντετερμινιστικό μοντέλο, για να εξεταστεί η επίδραση της μετάδοσης β θα εκτελεστεί προσομοίωση για $\lambda = \mu N$ και $\tau = \frac{\beta I}{N}$.



Εικόνα 2.1.6 Διάγραμμα μοντέλου SEIV και απεικόνιση της μολυσματικής πορείας στο NMB. Ορίζονται οι παράμετροι εισόδου, οι εξισώσεις του συστήματος και οι δυναμικές μεταβλητές.



Εικόνα 2.1.7 Αρχικές συνθήκες $S(0)=999, I(0)=1, V=0, \mu=0.01, \alpha=0.05, \sigma=0.3$ για $\lambda(t)=\mu N(t)$ για $t \in [0, 1000]$. Αν $\beta=1$ και $\nu=0$ παρουσιάζει απότομη μείωση (κόκκινη γραμμή) ενώ για $\nu=0.02$ μεγαλύτερες τιμές (πράσινη γραμμή).

Υπενθυμίζεται ότι με ν συμβολίζεται η εξασθένιση της ανοσίας, επομένως όταν είναι μηδενική τα αποτελέσματα της $I(t)$ θα είναι ελάχιστα στην αρχή και ύστερα θα υπάρξει σχετική αύξηση.

Ωστόσο τα μοντέλα διακριτού χρόνου θεωρούνται αποτελεσματικότερα από τα συνεχή, καθώς δεν απαιτούν αριθμητική ολοκλήρωση και επικοινωνούν απευθείας με συνεχώς ανανεώσιμα δεδομένα όπως στην περίπτωση της γρίπης και του SARS. Περιγράφονται από τις εξισώσεις 2.1 – 2.4

$$\frac{dI}{dt} = -(\gamma + \alpha + \mu)I \text{ με } I(t+1) = I(t)e^{-(\gamma+\alpha+\mu)} \quad (2.1)$$

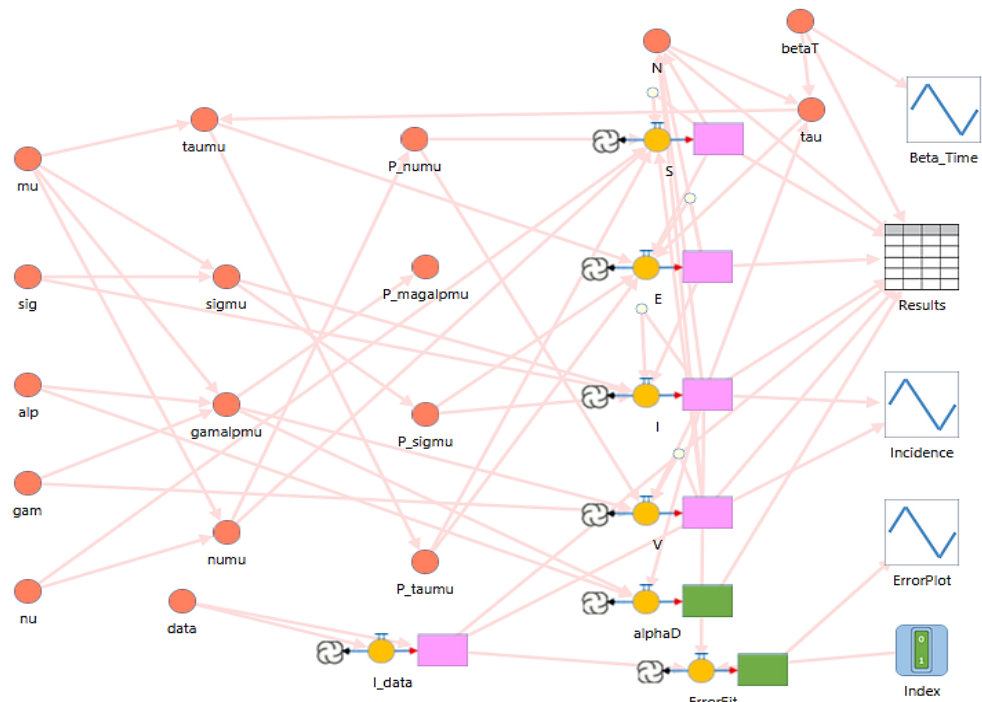
$$S(t+1) = \Lambda_t + p_{\nu|\mu}V(t) + S(t)(1 - p_{\tau_t+\mu}) \quad (2.2)$$

$$E(t+1) = p_{\tau_t|\mu}S(t) + E(t)(1 - p_{\sigma+\mu}) \quad (2.3)$$

$$I(t+1) = p_{\sigma|\mu}E(t) + I(t)(1 - p_{\gamma+\alpha+\mu}) \quad (2.4)$$

Τα μοντέλα συνεχών συστημάτων μπορούν να μετατραπούν στα αντίστοιχα στοχαστικά μέσω του αλγορίθμου Gillespie και να αντιπροσωπεύονται από $\hat{X} := \text{BINOMIAL}[n, p]$. Με \hat{X} η διωνυμική μεταβλητή που δηλώνει το πλήθος των φορών που εμφανίζεται κάποιο αποτέλεσμα σε n μονοπάτια, όταν η πιθανότητα να εμφανιστεί αυτό το αποτέλεσμα είναι p .

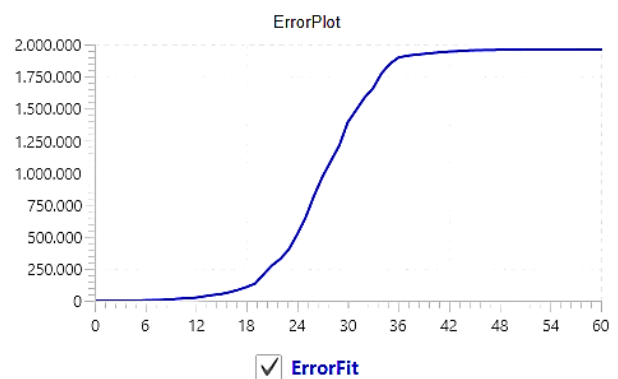
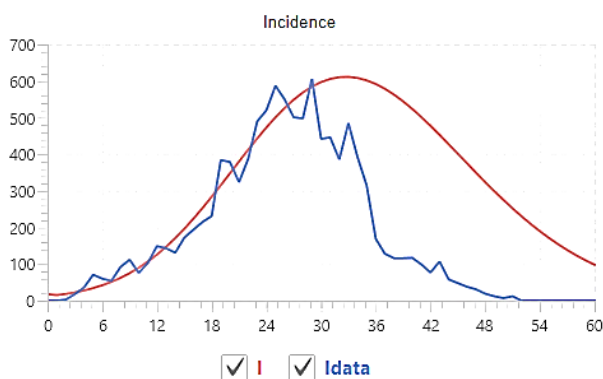
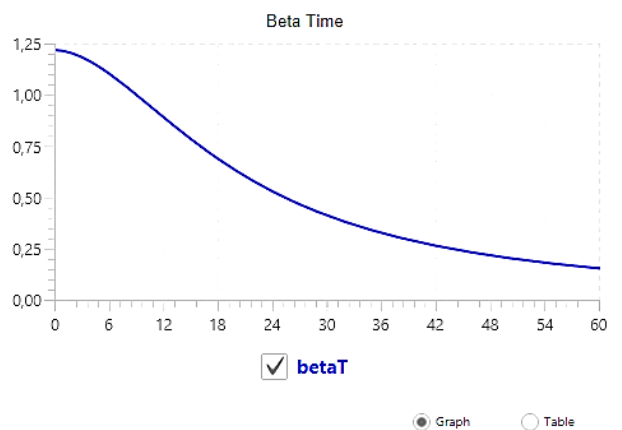
Μία μέθοδος προσαρμογής επιδημιολογικών μοντέλων με το Numerus Model Builder περιγράφεται στην Εικόνα 2.1.8. Οι δύο κύριες προσεγγίσεις για την προσαρμογή μοντέλων σε δεδομένα είναι η LSE (εφαρμογή ελαχίστων τετραγώνων) που ισοδυναμεί με την MLE (μέθοδος μέγιστης πιθανοφάνειας) όταν τα σφάλματα είναι λογικά ή την πλησιάζει όταν πρόκειται για μεγάλο μέγεθος δείγματος. Ακολουθεί το ντετερμινιστικό μοντέλο που προσαρμόστηκε στα εβδομαδιαία δεδομένα της Sierra Leone για τον ιό Ebola [6].



Εικόνα 2.1.8 Κατασκευή μοντέλου διακριτού χρόνου.

Results

Time	S	E	I	V	alphaD	I_data	N	betaT
49	613.206...	361.076...	299.296...	3.952.9...	2.639.5...	12	617.819...	0.21015
50	612.531...	328.386...	275.287...	4.020.5...	2.686.5...	7	617.155...	0.203806
51	611.863...	297.5656	252.226...	4.082.3...	2.729.7...	12	616.495...	0.197737
52	611.202...	268.679...	230.228...	4.138.6...	2.769.3...	0	615.840...	0.191929
53	610.547...	241.758...	209.379...	4.189.5...	2.805.5...	0	615.188...	0.186366
54	609.898...	216.801...	189.737...	4.235.4...	2.838.3...	0	614.540...	0.181037
55	609.255...	193.782...	171.341...	4.276.5...	2.868.1...	0	613.896...	0.175928
56	608.616...	172.652...	154.203...	4.313.2...	2.895.0...	0	613.256...	0.171028
57	607.981...	153.3476	138.321...	4.345.7...	2.919.2...	0	612.619...	0.166327
58	607.351...	135.786...	123.675...	4.374.5...	2.940.9...	0	611.985...	0.161815
59	606.724...	119.880...	110.232...	4.399.7...	2.960.3...	0	611.354...	0.15748
60	606.100...	105.530...	97.9500...	4.421.6...	2.977.6...	0	610.726...	0.153316



Εικόνα 2.1.9 Αποτελέσματα για τα δεδομένα της Sierra Leone. Στον πίνακα Incidence παρουσιάζονται τα πραγματικά δεδομένα σε σχέση με την MLE προσέγγιση.

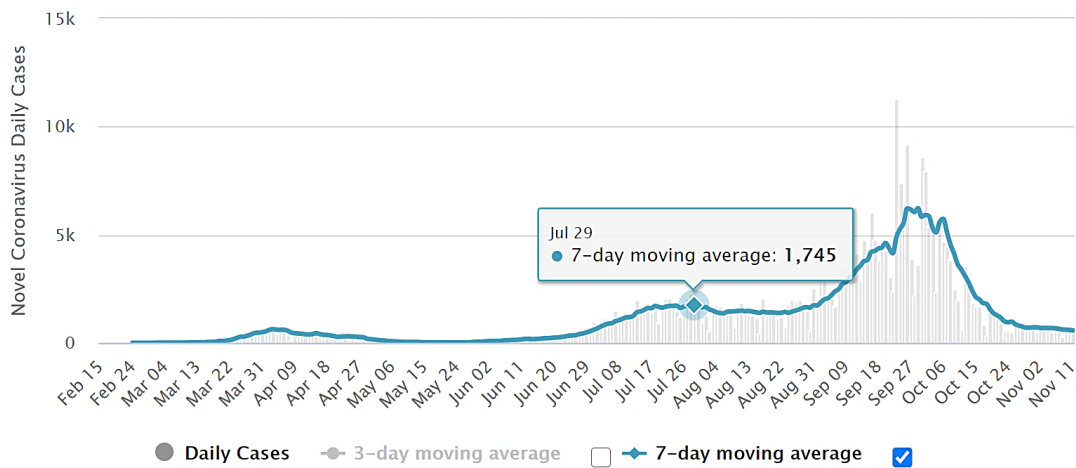
Πιο συγκεκριμένα, για την πανδημία του ιού SARS-CoV-2 αναπτύχθηκε το WebApp COVID-19 Numerus MB-DASA μια εφαρμογή προσομοίωσης για την παρακολούθηση της προόδου των κρουσμάτων και της θνητότητας. Τα καθημερινά δεδομένα μπορούν να εισαχθούν μέσω αρχείου(csv) για πρόβλεψη της πορείας υπό διάφορες συνθήκες. Βασίζεται σε μια προέκτασή του μοντέλου SEIR που ονομάζεται SCLAIIV (βλ. 1.3). Αποτελείται από την σελίδα ρυθμίσεων που περιλαμβάνει την δημιουργία, αποθήκευση, εισαγωγή και επεξεργασία των δεδομένων. Την σελίδα βελτιστοποίησης που επιλέγονται οι παράμετροι εισόδου του μοντέλου και εκτελείται πρόβλεψη Nelder-Mead, χρησιμοποιώντας την μέθοδο εκτίμησης μέγιστης πιθανοφάνειας (MLE). Υπάρχει ακόμα η επιλογή της MCMC (Markov Chain Monte Carlo) πρόβλεψης με επεξεργασία των δεδομένων.

Οι επιδημικοί παράμετροι, ορίζονται με τρεις τιμές που αντιστοιχούν στην ελάχιστη, στην προτεινόμενη και στην μέγιστη τιμή τους. Αναλυτικότερα απαρτίζονται από το μέγεθος του πληθυσμού(Neff), το ποσοστό επαφής (K), το μειωμένο ποσοστό μολυσματικότητας των ασυμπτωματικών(ϵ), την περίοδο μέχρι να ασθενήσουν (P_{suc}) και την περίοδο αποτροπής του ιού (P_{thw} , δηλαδή άτομα που ήρθαν σε επαφή με τον ιό αλλά επέστρεψαν στην Ευαίσθητη κατάσταση). Επιπλέον διακρίνονται τέσσερις περίοδοι, η λανθάνουσα (P_{lat}), η ασυμπτωματική(P_{asy}), η διάρκεια από την μόλυνση μέχρι την ανάρρωση(P_{rec}) καθώς και το διάστημα της ανοσίας(P_{imm}). Οι τιμές της αρχικής κατάστασης που απαιτούνται αναφέρονται στο πλήθος των συμπτωματικών (I_0), των εκτεθειμένων (C_0) καθώς και μιας εκτίμησης G_0 για τον προσδιορισμό των λανθάνων (L_0) και ασυμπτωματικών ατόμων (A_0).

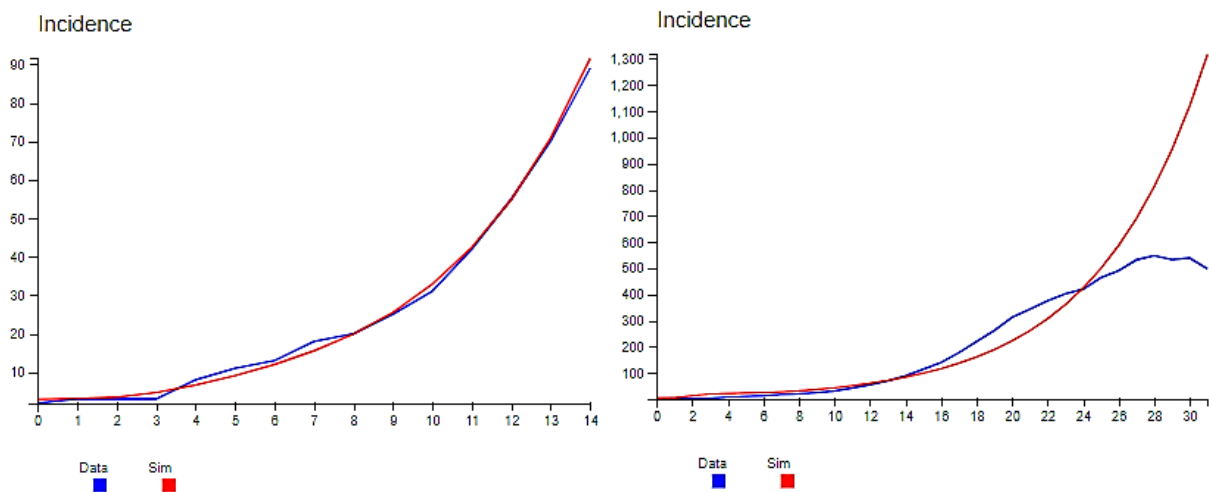
Τα Epidemic drivers, διαμορφώνουν την εξέλιξη της επιδημίας και χαρακτηρίζονται από έξι τιμές (Pre Onset Values/Onset Time/Initial Value/Final Value/Switch Time/Switch Steepness). Ενεργοποιούνται κατά την έναρξη είτε κατά την διάρκεια της προσομοίωσης, αλλιώς παραμένουν με την αρχική μηδενική τιμή. Το μέτρο της επίβλεψης (δ_{sur}) καθορίζει το ποσοστό των νέων περιπτώσεων που εντοπίζονται σε κάθε χρονική περίοδο. Η κοινωνική απόσταση (δ_{sod}) επηρεάζει τον ρυθμό ροής από την κατάσταση S στην S_r , καθώς είναι μια αλλαγή στην συμπεριφορά του πληθυσμού ενώ η κοινωνική χαλάρωση(δ_{sor}) καθορίζει την αντίστροφη μετάβαση. Η αρχική τιμή των δύο τελευταίων μέτρων όπως και της καραντίνας (δ_{qua}) θα πρέπει να είναι μηδενική. Η απομόνωση (δ_{iso}) αντιπροσωπεύει τον ρυθμό των συμπτωματικών ατόμων που είναι απομονωμένα στο σπίτι τους ή στο Νοσοκομείο. Ο εμβολιασμός (δ_{vac}), θα έχει τιμή διάφορη του μηδενός μόνο στην περίπτωση που ξεκινά πρόγραμμα εμβολιασμού. Η Μολυσματικότητα(δ_{vir}) αναμένεται να κινείται στο 0,01 όταν τα ποσοστά θνητότητας είναι στο 10% και ο συντελεστής μείωσης ποσοστού επαφής, δηλώνει το βαθμό στον οποίον τα κοινωνικά αποστασιοποιημένα άτομα έχουν ελαττώσει την έκθεση τους (1: καμία μείωση, 0: πλήρης μείωση). Παράμετροι που σχετίζονται με τον χρόνο της ανάλυσης, είναι το διάστημα που πραγματοποιείται η επιδημία T_{fit} , το μέγεθος δεδομένων και η χρονική στιγμή έναρξης/τερματισμού της προσομοίωσης.

Στο τμήμα της Βελτιστοποίησης επιλέγονται οι παράμετροι που θα συμπεριληφθούν στην προσομοίωση καθώς και οι λεπτομέρειες της διαδικασίας. Στις λεπτομέρειες συγκαταλέγεται το Fit Range καθώς και το Wt: Incidence/Deaths με τιμή 0 για να

αντιπροσωπεύει μόνο την καμπύλη για την συχνότητα περιστατικών, με 1 για την καμπύλη θνητότητας και με κάθε ενδιάμεση τιμή παράγονται και οι δύο καμπύλες. Επίσης παρέχεται το σύνολο των μέτρων-οδηγών που προαναφέρθηκαν, οι επαναλήψεις που εκτελέστηκαν και η απόλυτη τιμή του σφάλματος[7]. Μελετήθηκε η εν λόγω εφαρμογή στην πορεία της επιδημίας του Ισραήλ για διάστημα 137 ημερών.

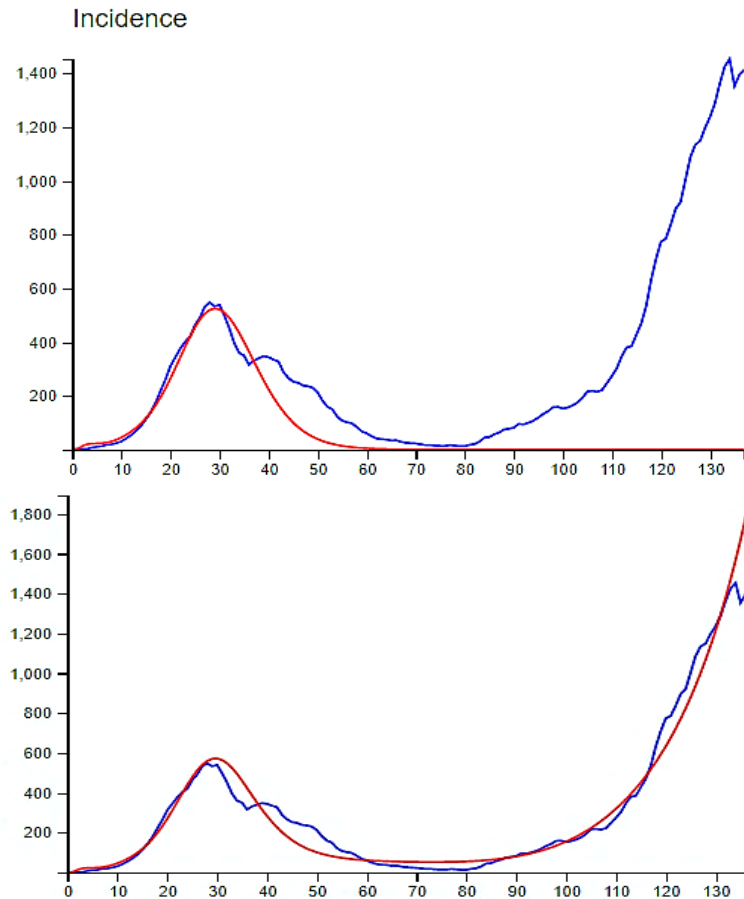


Εικόνα 2.1.10 Εξέλιξη της νόσου COVID-19 στο Ισραήλ με ομαλοποιημένα δεδομένα κατά μια εβδομάδα.



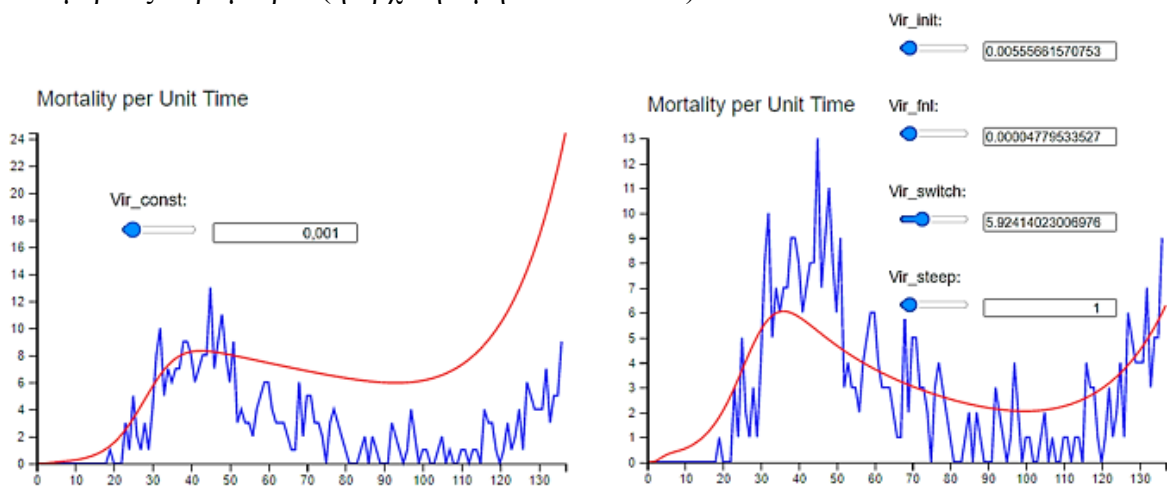
Εικόνα 2.1.11 Η πορεία των δεδομένων και η εκτίμηση για τις 14 και 31 ημέρες αντίστοιχα.

Για τις πρώτες 14 ημέρες, τα δεδομένα (μπλε γραμμή) και η εκτίμηση του μοντέλου (κόκκινη γραμμή) συμφωνούν ενώ στην συνέχεια παρατηρείται σταθεροποίηση και σχετική πτώση των δεδομένων ενώ το μοντέλο εκτιμά εκθετική πορεία.



Εικόνα 2.1.12 Εφαρμογή MLE για τις 137 ημέρες με ενεργό το μέτρο της κοινωνικής απόστασης. Η δεύτερη καμπύλη παριστάνει την εξέλιξη της επιδημίας με επιπλέον παράμετρο, την κοινωνική χαλάρωση.

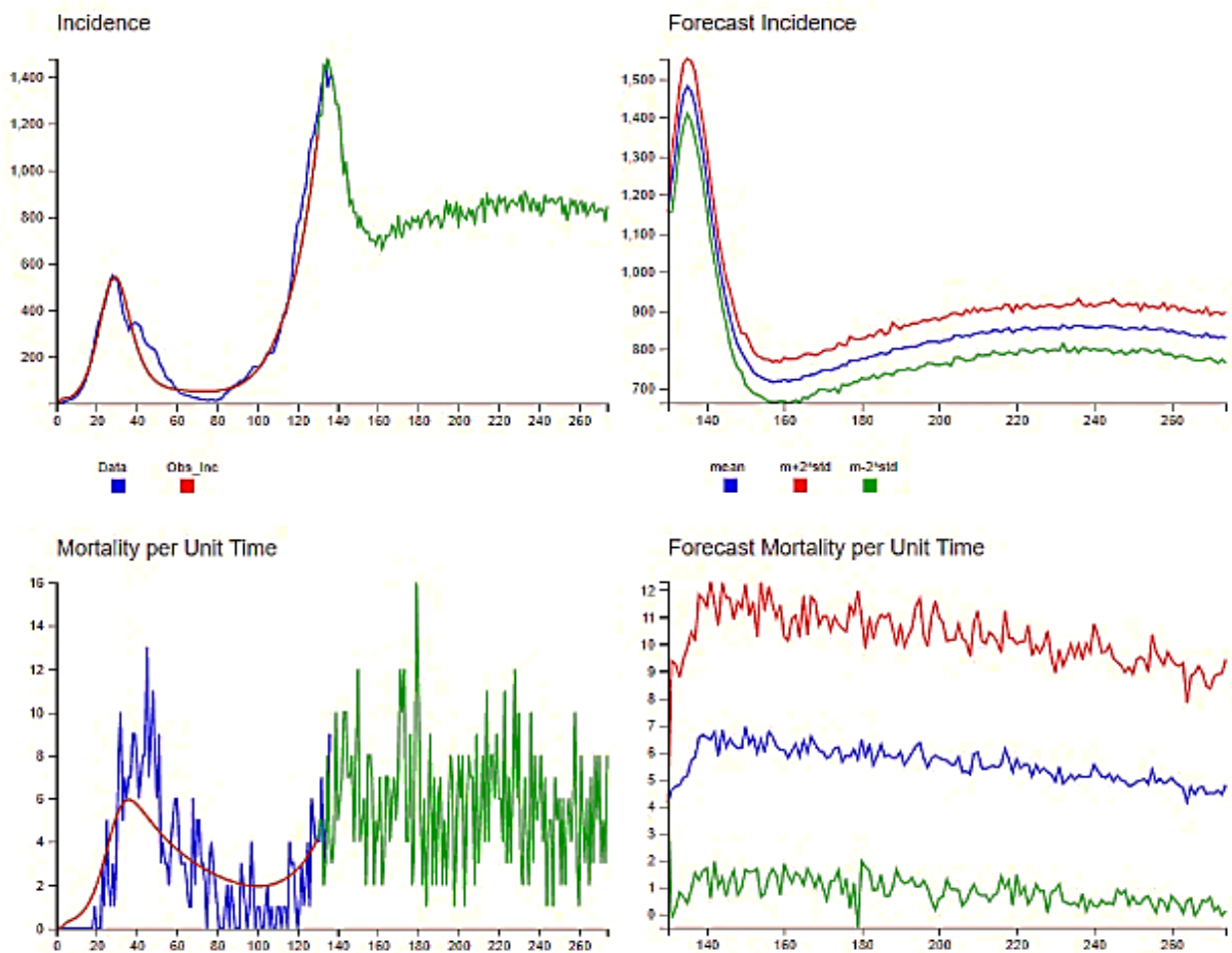
Μετά από την άρση του μέτρου στην Εικόνα 2.1.12 παρατηρείται πως τα δεδομένα και η εκτίμηση ακολουθούν ανοδική πορεία. Για τις καμπύλες θνητότητας επιλέχθηκε $Wt:Incidence/Deaths$ ίσο με 1 και ενεργοποιήθηκε η μολυσματικότητα δ_{vir} όπως και επιμέρους παράμετροι (η αρχική τιμή είναι πάντα 0).



Εικόνα 2.1.13 Έκβαση της θνητότητα με σταθερή τιμή και με ενεργές τις επιμέρους μεταβλητές αντίστοιχα.

Κατά την προσομοίωση η τιμή της μολυσματικότητας είναι σταθερή ($Vir_const=0,001$) στην πρώτη γραφική απεικόνιση. Διακρίνεται συμφωνία εκτίμησης-δεδομένων μέχρι την 50^η ημέρα, αλλά στην συνέχεια υπερβαίνει τα δεδομένα. Σε αντίθεση με την αριστερή καμπύλη, στην οποία επιτυγχάνεται καλύτερη προσαρμογή λόγω ενεργοποίησης επιμέρους παραμέτρων για τον καλύτερο προσδιορισμό της πορείας της θνητότητας.

Η σελίδα πρόβλεψης διαθέτει την εκτέλεση της προσομοίωσης με δύο σύνολα δεδομένων. Αρχικά με το Ντετερμινιστικό μοντέλο που αναλύθηκε και με στοχαστική λειτουργία για μια εκτέλεση είτε για επαναλαμβανόμενες. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα και με ενεργή την κοινωνική αποστασιοποίηση, την κοινωνική χαλάρωση και τους παράγοντες της θνητότητας εξάγεται εκτίμηση για το Ισραήλ. Συγκεκριμένα, απεικονίζεται μια στοχαστική πρόβλεψη από την 130^η ημέρα έως την 274^η και μειώνεται η παράμετρος SocRel_fnl από 0,1 σε 0,015. Η αλλαγή αυτή αντιπροσωπεύει μείωση 85% στο τελικό ποσοστό κοινωνικής χαλάρωσης.



Εικόνα 2.1.14 Εκτέλεση στοχαστική πρόβλεψης.

Οι πράσινες καμπύλες στην γραφική απεικόνιση των περιστατικών και της θνητότητας αποτελούν την στοχαστική πρόβλεψη για το επόμενο διάστημα. Οι απεικονίσεις στο δεξί μέρος αντιπροσωπεύουν την μέση τυπική απόκλιση που δημιουργείται από τις 100 επαναλήψεις [21].

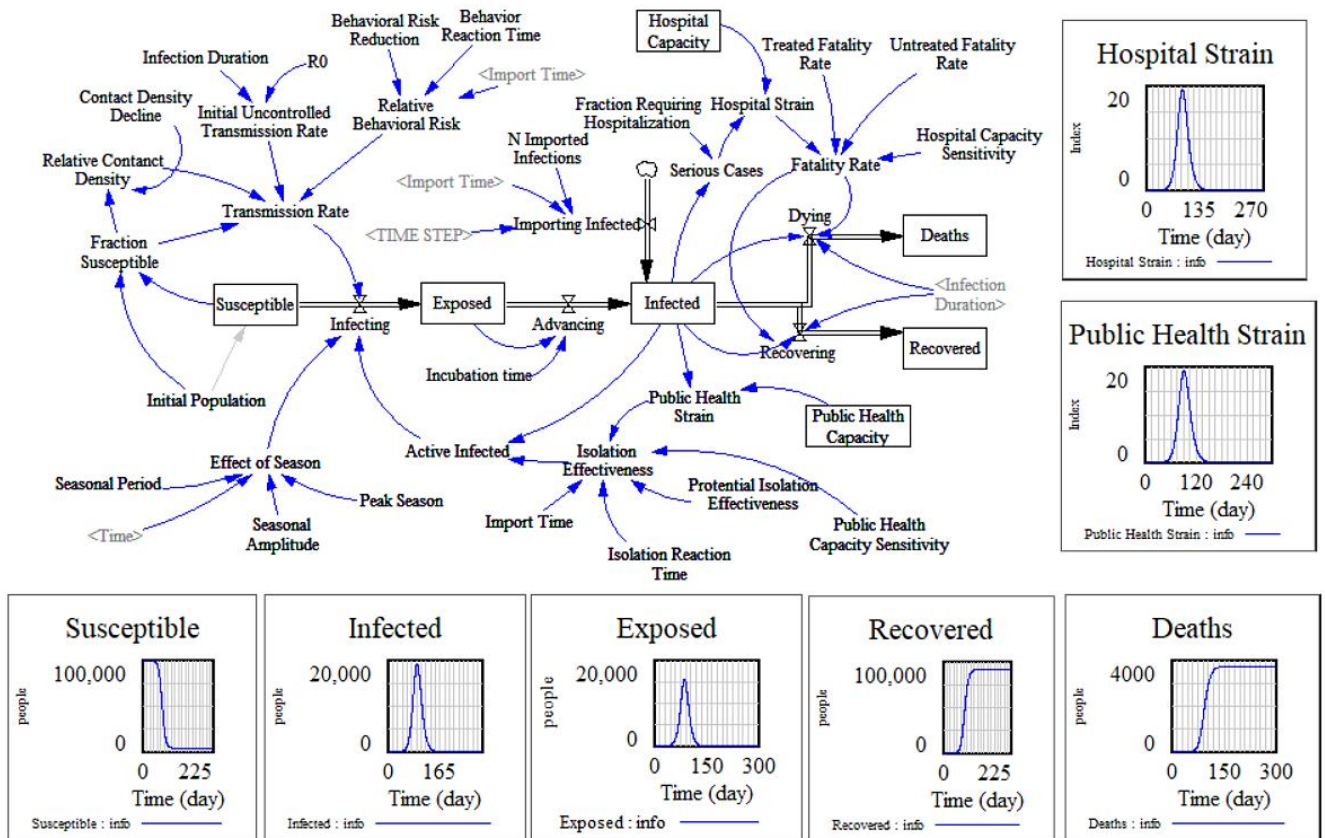
2.1.4 Vensim PLE

Πρόκειται για ένα λογισμικό μοντελοποίησης δυναμικών συστημάτων με μεγάλη ευελιξία στις παραμέτρους που δύναται να χρησιμοποιήσει. Βασίζεται στο μαθηματικό μοντέλο SEIR θεωρώντας, ότι τα άτομα που ανάρρωσαν απέκτησαν ανοσία και δεν υπάρχει επαναμόλυνση.

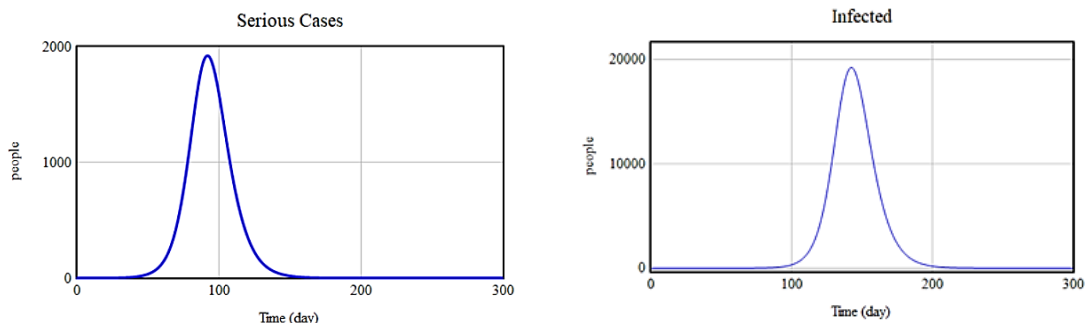
Σημαντικοί παράμετροι εισόδου αποτελούν το ποσοστό μείωσης κινδύνου λόγω της συμπεριφοράς (κοινωνική απόσταση, συχνό πλύσιμο χεριών κ.α.) και μείωση της πυκνότητας επαφών, καθώς μολύνονται έμμεσα άτομα του ευρύτερου κύκλου επαφών. Επιπλέον, η χωρητικότητα του Νοσοκομείου και οι δυνατότητες της Δημόσιας Υγείας εκφραζόμενες ως πλήθος σοβαρών περιπτώσεων που μπορούν να αντιμετωπιστούν(με βάση κλίνες, προσωπικό κ.α.), ποσοστό που χρήζει νοσηλείας καθημερινά και η ευαισθησία ως προς την απόδοση των ικανοτήτων της Δημόσιας Υγείας, λόγω περιορισμένης χωρητικότητας. Άλλες παράμετροι είναι η περίοδος επώασης, αιχμής και η διάρκεια μόλυνσης η οποία για διευκόλυνση θεωρείται ίδια για σοβαρές και ήπιες περιπτώσεις, αν και δεν αντιπροσωπεύει την πραγματικότητα. Άλλοι παράμετροι, είναι η χρονική διάρκεια μέχρι την απομόνωση που αναφέρεται στο σύνολο των ημερών από την εμφάνιση του πρώτου κρούσματος έως την εφαρμογή μέτρων για την διασφάλιση της δημόσιας υγείας και η αποτελεσματικότητα της. Κύριες προσθήκες είναι το R_0 , η εποχική διακύμανση και το ποσοστό θνητότητας με επαρκή υγειονομική περίθαλψη αλλά και στην περίπτωση που υπάρχει η ελάχιστη φροντίδα ασθενών λόγω του μεγάλου αριθμού εισαγωγών.

Στην συνέχεια περιγράφονται ορισμένες εξισώσεις αλληλεπιδράσεων όπως η κατάσταση $Active\ Infected = Infected * (1 - Isolation\ Effectiveness)$ που αντιπροσωπεύει τον αποτελεσματικό αριθμό μολύνσεων μετά την εφαρμογή μέτρων για την μείωση της μεταδοτικότητας. Το $Hospital\ Strain = Serious\ Cases / Hospital\ Capacity$ και το $Public\ Health\ Strain = Infected / Public\ Health\ Capacity$ για την κατάσταση των Νοσοκομείων και την επιβάρυνση του Συστήματος Δημόσιας Υγείας (εκφράζεται ως το σύνολο των ασθενών σε σχέση με τις δυνατότητές του). Τέλος, η εισαγωγή μολυσμένων ατόμων συμβαίνει μία φορά κατά την διάρκεια της προσομοίωσης με καθορισμένη τιμή $Importing\ Infected = N\ Imported\ Infections * PULSE(Import\ Time, TIME\ STEP) / TIME\ STEP$.

Εφαρμόστηκε προσομοίωση για την έρευνα στο Bozeman MT των Ηνωμένων Πολιτειών για ένα έτος με βήμα 0,25 και πρώτη εμφάνιση του ιού την 10^η ημέρα [22].



Εικόνα 2.1.15 Παράμετροι εισαγωγής και αποτελέσματα διαγραμμάτων.



Εικόνα 2.1.16 Αριστερά παρουσιάζεται η πορεία των κρίσιμων περιπτώσεων μόλυνσης και δεξιά των ενεργά μολυσμένων ατόμων κατά την διάρκεια ενός έτους.

Ο πρώτος θάνατος καταγράφεται την 40^η ημέρα της προσομοίωσης και μέχρι το τέλος εκτιμά ότι θα έχουν αναρρώσει περισσότερα από 9.200 άτομα.

2.1.5 COVID-19 Scenarios

Η εφαρμογή COVID-19 Scenarios αναπτύχθηκε ως εργαλείο σχεδιασμού για την τρέχουσα πανδημία. Εφαρμόζεται απλό μαθηματικό μοντέλο SIR με επιπλέον κατηγορίες, όπως για άτομα σε σοβαρή κατάσταση που χρειάζονται νοσηλεία ή σε κρίσιμες περιπτώσεις που μπορεί να οδηγήσουν και σε θάνατο (βλ. 1.3). Οι παράμετροι που χρησιμοποιεί το μοντέλο χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Υπάρχει το σύνολο που σχετίζεται με τον πληθυσμό της χώρας ενδιαφέροντος, των

επιδημιολογικών στοιχείων και των μέτρων που εφαρμόζονται για την μείωση της μεταδοτικότητας.

Στοιχεία που ενημερώνονται απευθείας με την επιλογή της χώρας είναι ο πληθυσμός, ο οροεπιπολασμός (τμήμα πληθυσμού που είναι άνοσο στον ιό και υπολογίζεται από τον αριθμό του επιβεβαιωμένων θανάτων και το ποσοστό θνητότητας) και η ηλικιακή κατανομή. Επίσης σχετικά με το Σύστημα Υγειονομικής Περίθαλψης, συμπληρώνεται ο αρχικός αριθμός των περιστατικών, οι καθημερινές εισαγωγές και μολύνσεις, η διαθεσιμότητα Νοσοκομειακών κλινών (απλές, ΜΕΘ, ΜΑΦ-Μονάδα αυξημένης φροντίδα) που πιθανόν να διαφέρουν από αυτές που αντιστοιχούν αποκλειστικά για την θεραπεία της Covid-19. Η διάρκεια της προσομοίωσης δηλώνεται με την ημερομηνία έναρξης/λήξης και ο αριθμός επαναλήψεων συνιστάται υψηλός ώστε να παράγονται ακριβέστερα αποτελέσματα (αναπόφευκτα αυξάνεται και ο χρόνος της εκτέλεσης).

Οι παράμετροι της επιδημιολογίας καθορίζουν τον ρυθμό ανάπτυξης, την εποχική διακύμανση και την διάρκεια νοσηλείας. Αναλυτικότερα περιλαμβάνουν, τον ετήσιο μέσο όρο του αναπαραγωγικού αριθμού, τον μήνα αιχμής με την μέγιστη μεταδοτικότητα, την περίοδο επώασης και την μολυσματική. Επιπρόσθετα στοιχεία είναι η μέση διάρκεια παραμονή στο Νοσοκομείο και σε ΜΕΘ όπως και το πρόβλημα της διαθεσιμότητας (πολλαπλασιαστικός παράγοντας της θνητότητας για ασθενείς που χρειάστηκαν και δεν τους παρείχαν διαμονή στην ΜΕΘ, έναντι σε αυτούς που είχαν πρόσβαση).

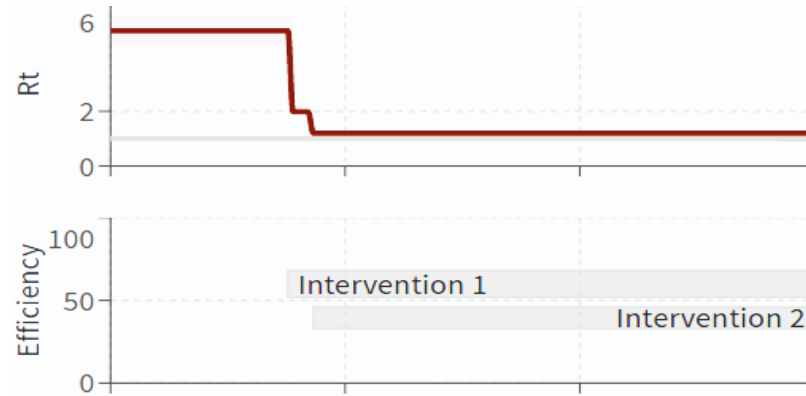
Υπάρχει η δυνατότητα εφαρμογής παρεμβάσεων διαφορετικών περιόδων και η αποτελεσματικότητά τους καθορίζεται ως μια ακολουθία από πολλαπλασιαστικές μειώσεις του βασικού ρυθμού ανάπτυξης. Κάθε παρέμβαση έχει ένα μοναδικό όνομα, ένα χρονικό διάστημα εφαρμογής και μια σειρά πιθανών αποτελεσμάτων. Εκτελείται προσομοίωση για τα δεδομένα της Νέας Υόρκης [5].

Age group	Age distributio n	Confirmed % total	Severe % of confirmed	Palliative % of severe	Critical % of severe	Fatal % of critical	Fatal % of all infections	Isolated % total
0-9	884945	5	1	0	5	30	0	0
10-19	834866	5	3	0	10	30	0	0
20-29	1039727	10	3	0	10	30	0.01	0
30-39	1219227	15	3	0	15	30	0.02	0
40-49	1166590	20	6	0	20	30	0.07	0
50-59	1320623	25	10	0	25	40	0.25	0
60-69	977436	30	25	0	35	40	1.05	0
70-79	751994	40	35	0	45	50	3.15	0
80+	459214	50	50	0	55	50	6.88	0

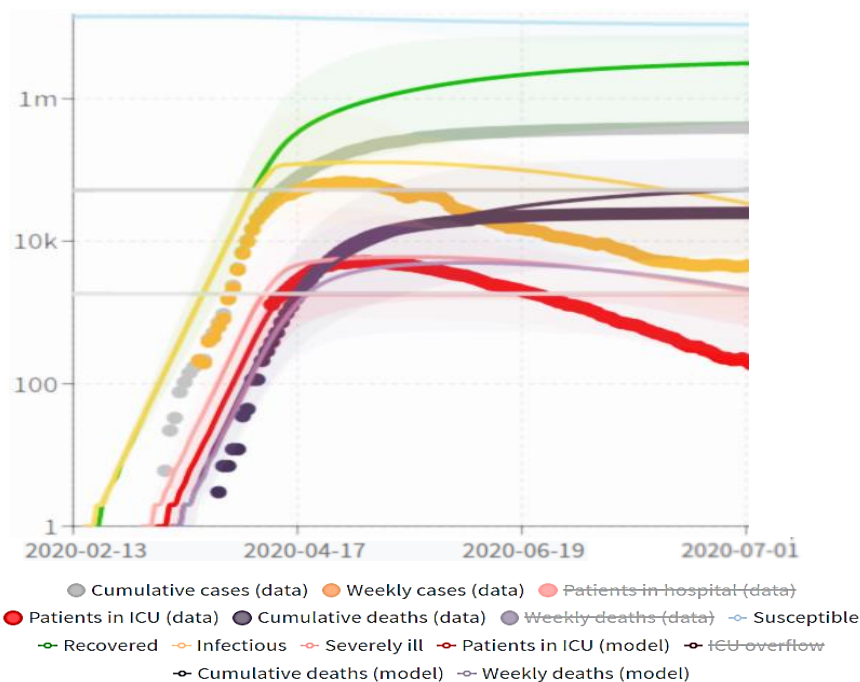
Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή και ποσοστό κάθε ομάδας σε διάφορες καταστάσεις [5].

Η στήλη «Confirmed» του Πίνακα 1. δηλώνει το ποσοστό της ηλικιακής ομάδας που νοσεί. Τα νεαρά άτομα συνήθως είναι ασυμπτωματικά οπότε είναι λιγότερες οι πιθανότητες να υποβληθούν σε δοκιμή ελέγχου (PCR). Οι επόμενες στήλες προσδιορίζουν το ποσοστό των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων που νοσούν σοβαρά

και απαιτούν ιατρική φροντίδα, το ποσοστό αυτών που χρειάζονται νοσηλεία στην ΜΕΘ και εκείνων που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση και είναι πιθανό να καταλήξουν σε θάνατο. Η στήλη «Isolated» μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό μέτρου απομόνωσης για συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες.



Εικόνα 2.1.17 Η γραφική παράσταση του R συναρτήσει του χρόνου. Η κόκκινη γραμμή αντιστοιχεί στην διάμεσο με όρια 20% και 80%. Η επόμενη γραφική δείχνει το μήκος και το πλάτος για τις εφαρμοζόμενες παρεμβάσεις.



Εικόνα 2.1.18 Η έγχρωμες γραμμές αντιστοιχούν στην μέση τροχιά ενώ η σκιασμένη περιοχή ορίζει το διάστημα εμπιστοσύνης.

2.1.6 ΙΗΜΕ

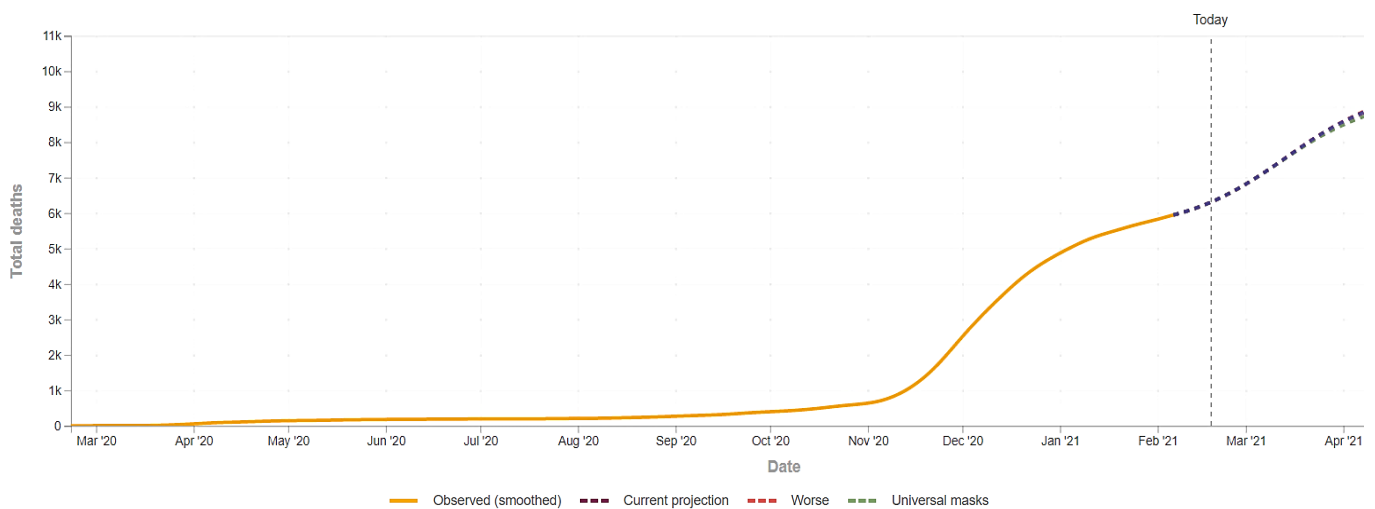
Το Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) χρησιμοποιεί ένα ντετερμινιστικό μοντέλο SEIR για μοντελοποίηση της εξάπλωσης της Covid-19. Ερευνά τον τρόπο που επηρεάζουν οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (NPIs) την πορεία της μετάδοσης και πως διαφορετικοί συνδυασμοί αυτών τροποποιούν την καμπύλη. Εφαρμόζονται τρία κύρια σενάρια, συγκεκριμένα όταν δεν ισχύουν πλέον

τα μέτρα κοινωνικής απόστασης (SDMs), όταν επαναφέρονται μετά από έναν καθορισμένο αριθμό ημερήσιων θανάτων και όταν γίνεται αποδεκτή η καθολική χρήση μάσκας (χρήση 95%) σε συνδυασμό με την επανέναρξη των παρεμβάσεων. Η επαναφορά των SDMs ξεκινάει όταν οι ημερήσιοι θάνατοι υπερβούν τους οκτώ για κάθε ένα εκατομμύριο πληθυσμό και θα έχουν διάρκεια έξι εβδομάδων. Τα πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μάσκας, επέτρεψαν την εφαρμογή της τελευταίας υπόθεσης ώστε να αξιολογηθούν τα οφέλη της σε επίπεδο πληθυσμού. Συμπεριλήφθηκαν επιπλέον σενάρια για καλύτερη κατανόηση και σύνταξη πολιτικής, το πρώτο θέτει 85% χρήση της μάσκας σε δημόσιους χώρους (εφαρμογή SDMs όπως στο κύριο σενάριο) και το δεύτερο καθολική χρήση της με απουσία επιπλέον παρεμβάσεων (NPIs). Επιπλέον διενεργούνται έλεγχοι ευαισθησίας και διαγνωστικοί έλεγχοι για την αξιολόγηση των συνδυασμών που χρησιμοποιούνται στις υποθέσεις. Οι τύποι αξιολόγησης μοντέλου που διατίθενται είναι η προγνωστική εγκυρότητα out-of-simple (OOS) και η διερεύνηση πιθανών αλλαγών στα αποτελέσματα που βασίζονται σε αλλαγμένες υποθέσεις. Εξετάζονται εναλλακτικά σενάρια όπως το βασικό μοντέλο χωρίς την συμμεταβλητή της μάσκας, της εποχικής μεταβλητότητας στις εισαγωγές με πνευμονία, της κινητικότητας, των δοκιμών ελέγχου είτε εφαρμόζοντας όλες τις παραμέτρους (με κατευθυντικό περιορισμό).

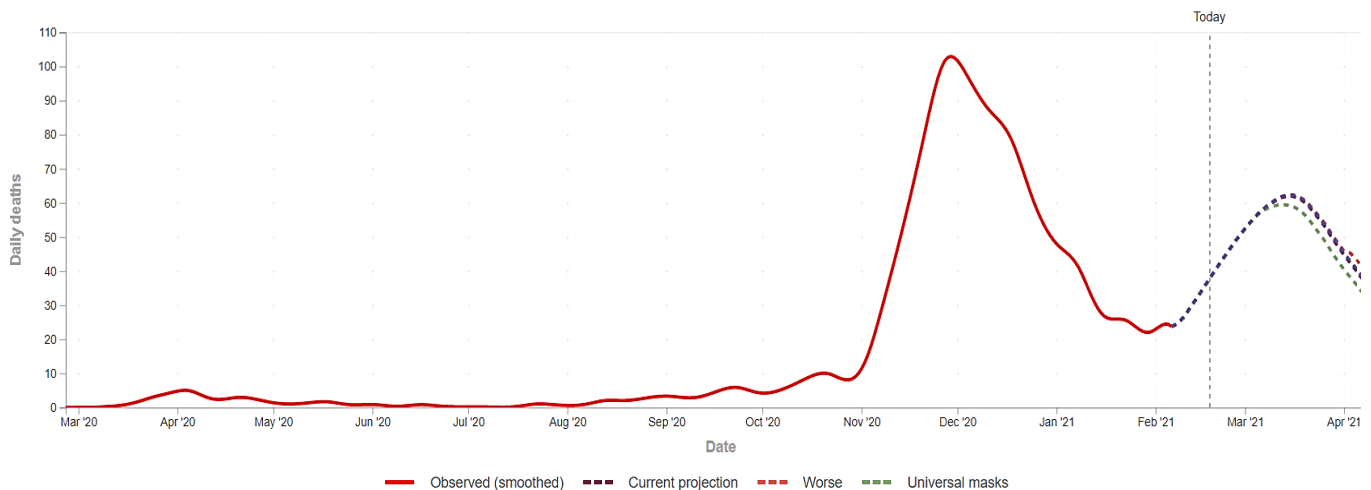
Η μελέτη υπολόγισε μείωση των μολύνσεων (από όλους τους ιούς του αναπνευστικού) με χρήση της μάσκας τουλάχιστον στο ένα τρίτο. Για τον προσδιορισμό της εποχικότητας και συγκεκριμένα για τις εισαγωγές με πνευμονία, που είναι μια συχνή κατάσταση λόγω του SARS-CoV-2 μοντελοποιήθηκε το ποσοστό θανάτων από πνευμονία σε μια δεδομένη εβδομάδα προς τον μέσο όρο των εβδομαδιαίων θανάτων. Η εποχικότητά είναι πιο έντονη σε τοποθεσίες που βρίσκονται μακριά από τον ισημερινό. Πιθανή εξήγηση έγκειται σε επίπεδο κλίματος (πχ. υγρασία) είτε λόγω της ανθρώπινης συμπεριφοράς (αφιερώνεται περισσότερος χρόνος σε εσωτερικούς χώρους). Με την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε οι αναλογίες που υπολογίστηκαν μεγαλύτερες του ενός(1) δηλώνουν τον αυξημένο αριθμό θανάτων από πνευμονία συγκριτικά με τον ετήσιο μέσο όρο εκείνης της εβδομάδας (βλ. Παράρτημα 6.5). Για χώρες που δεν υπήρχαν αντίστοιχα διαθέσιμα δεδομένα προστέθηκαν μοντέλα για την δημιουργία εκτιμήσεων. Σχετικά με τις δοκιμές για την COVID-19 είναι σημαντικό να υπάρχουν δεδομένα καθώς μπορούν να επηρεάσουν άμεσα και έμμεσα την πανδημία. Άμεσα, αφού το άτομο και οι επαφές του θα απομονωθούν και έμμεσα καθώς ο υψηλός αριθμός δοκιμών διασφαλίζει ακριβείς πληροφορίες για την σωστή χάραξη πολιτικής[23].

Να σημειωθεί πως η εφαρμογή των μοντέλων του IHME πραγματοποιείται για όλες τις χώρες και ενημερώνεται αυτόματα με τα τελευταία δεδομένα. Δηλαδή οι τιμές των παραμέτρων δεν δύναται να συμπληρωθούν από τον χρήστη. Η παραγόμενη εκτίμηση βασίζεται στις υποθέσεις της τρέχουσας πρόβλεψης (Current projection), της ταχείας εξάπλωσης λόγω μεταλλάξεων (Rapid variant spread), της σοβαρότερης περίπτωσης (Worse case) και της καθολικής εφαρμογής της μάσκας (Universal masks). Επιμέρους παράμετροι των υποθέσεων είναι η κινητικότητα, οι νέες παραλλαγές του ιού, ο εμβολιασμός και η χρήση μάσκας. Στην 'Current projection' και στην 'Universal masks' η κινητικότητα για το 25% του πληθυσμού που

εμβολιάστηκε, θεωρείται πως επανήλθε στα επίπεδα πριν το ξέσπασμα της πανδημίας και περιλαμβάνει το βρετανικό στέλεχος(B.1.1.7) το οποίο εξαπλώνεται σε περιοχές με περισσότερα από 100 περιστατικά. Η παράμετρος της κινητικότητας στην υπόθεση ‘Rapid variant spread’ είναι όμοια με της ‘Current projection’ ενώ αναφέρεται επιπλέον στην νοτιοαφρικανική μετάλλαξη (B.1.351). Η ‘Worse case’ θεωρεί πως το 100% του πληθυσμού που εμβολιάστηκε θα επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα κινητικότητας και περιλαμβάνει και τις δύο νέες μεταλλάξεις του ιού. Ο εμβολιασμός διενεργείται με τον αναμενόμενο ρυθμό στις υποθέσεις αλλά με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα για το αφρικανικό στέλεχος. Η χρήση της μάσκας παραμένει σταθερή και αυξάνεται στο 95% μόνο στο σενάριο ‘Universal masks’[23]. Επιλέχθηκε η Ελλάδα για να δημιουργηθούν εκτιμήσεις μέχρι τέλος Μαρτίου 2021 για τις λοιμώξεις, τους θανάτους και τις Νοσοκομειακές απαιτήσεις.



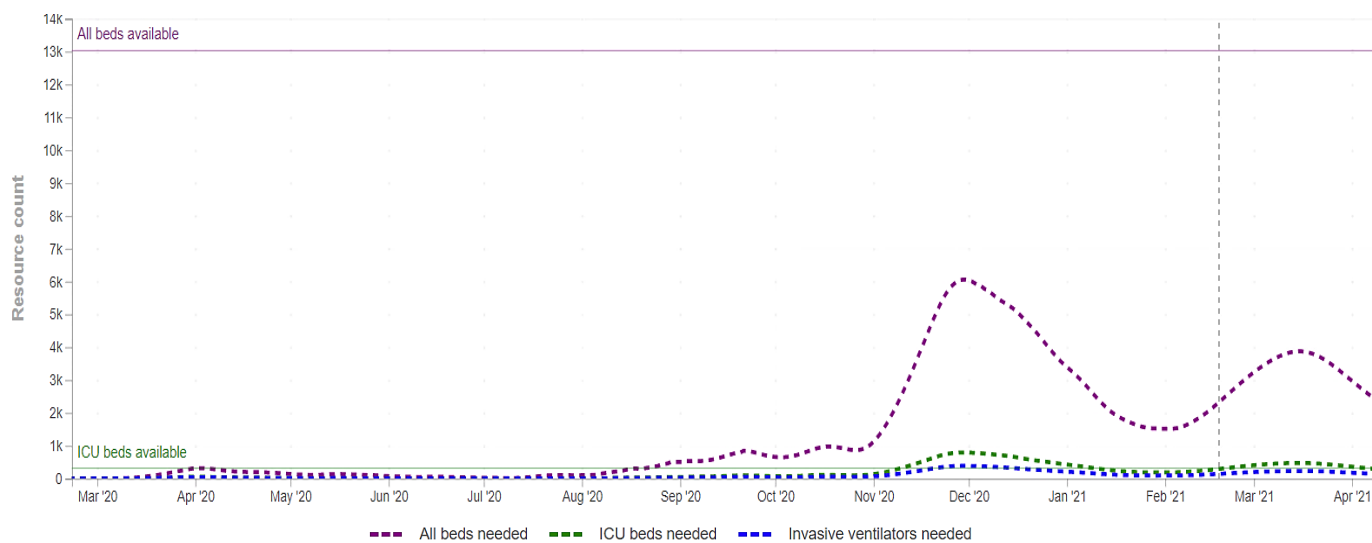
Εικόνα 2.1.19 Πορεία αθροιστικών θανάτων στην Ελλάδα.



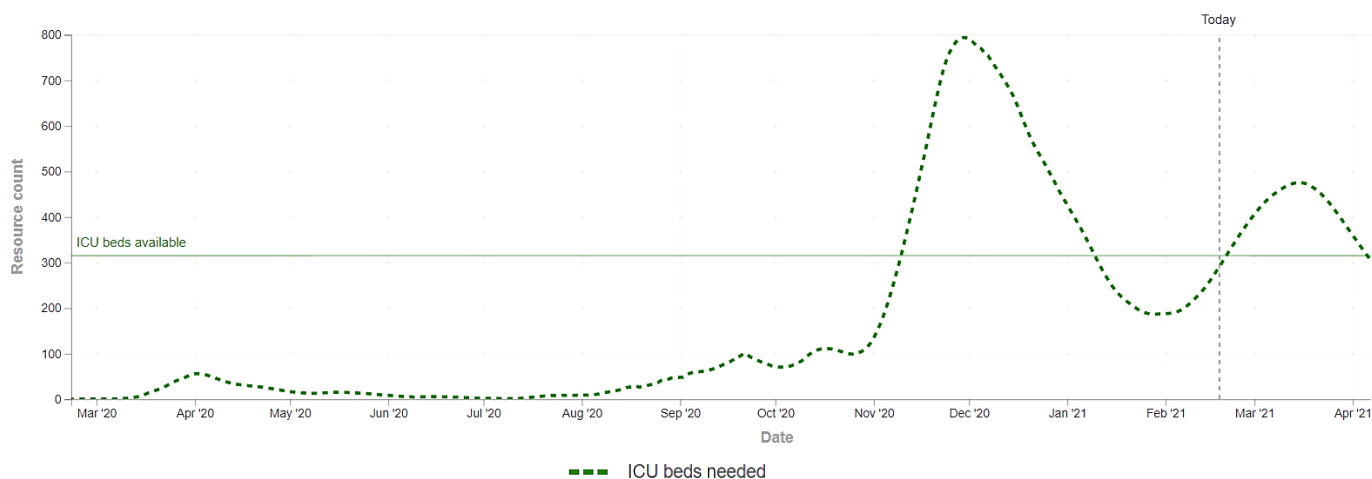
Εικόνα 2.1.20 Εκτίμηση των καθημερινών θανάτων στην Ελλάδα.

Η εκτιμήσεις των διαφορετικών υποθέσεων συμφωνούν για την πορεία των συνολικών θανάτων και υπολογίστηκαν περίπου οκτώ χιλιάδες μέχρι τέλος Μαρτίου.

Για τους ημερήσιους θανάτους το μοντέλο εκτιμά αύξηση τον Μάρτιο και σταδιακή πτώση της καμπύλης στο τέλος του μήνα. Παρατηρείται πως η χρήση της μάσκας επιφέρει μικρή μείωση αυτού του αριθμού.

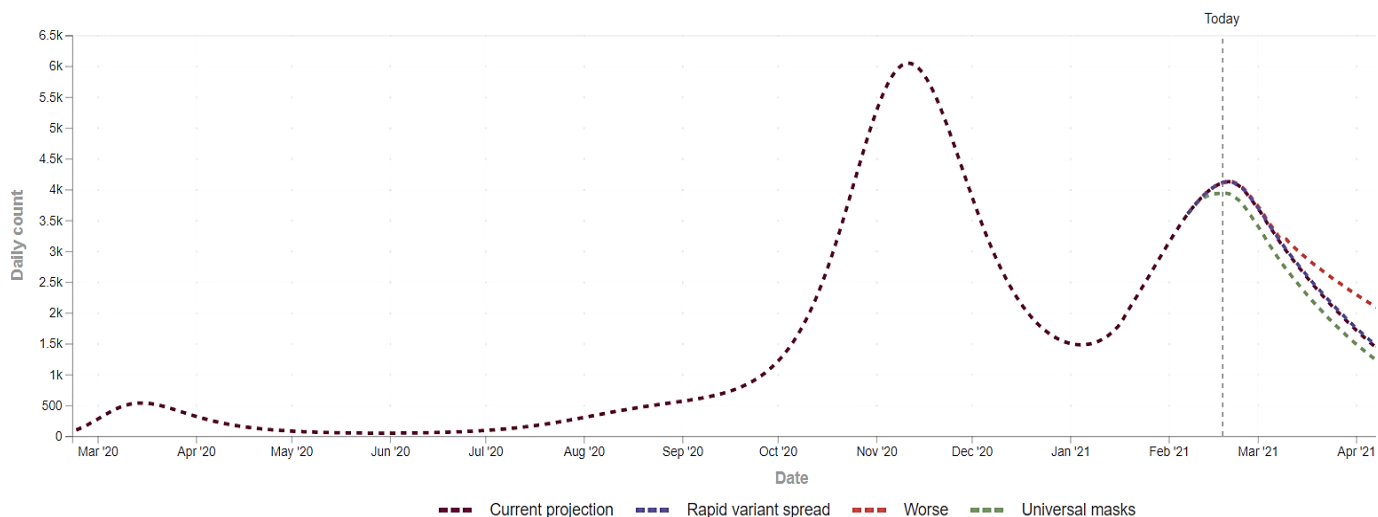


Εικόνα 2.1.21 Πρόβλεψη των Νοσοκομειακών απαιτήσεων σε κλίνες και μηχανισμό αναπνευστικής υποστήριξης.



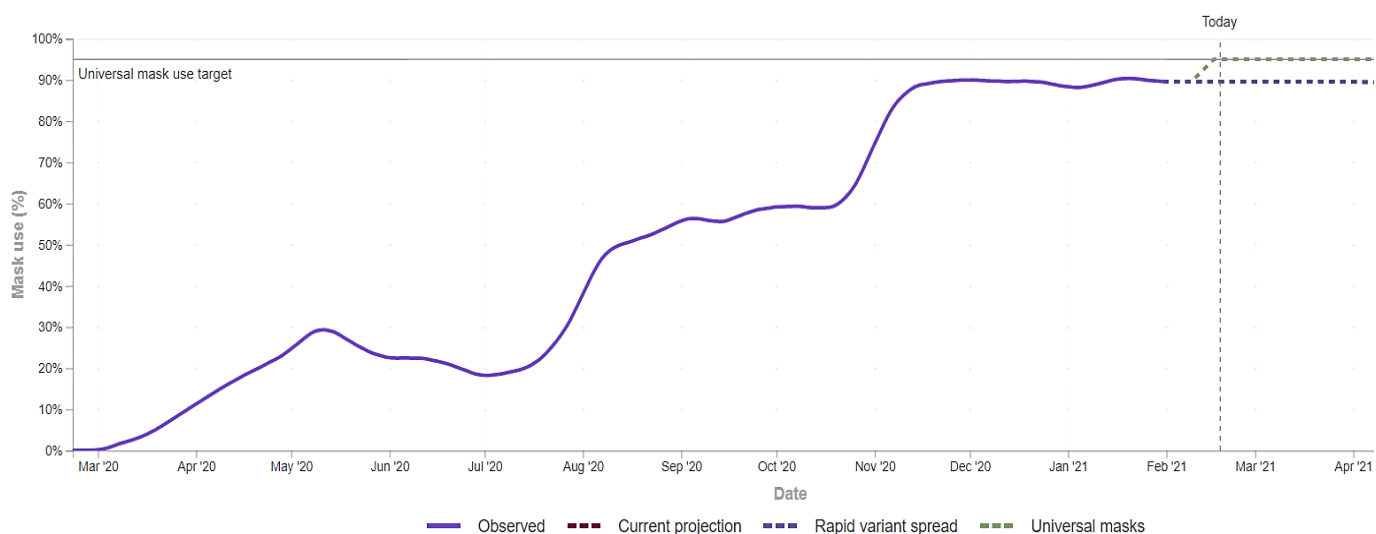
Εικόνα 2.1.22 Απαιτήσεις κλινών ΜΕΘ για την Ελλάδα.

Υπολογίστηκε αύξηση μετά τον Νοέμβριο στις συνολικές Νοσοκομειακές κλίνες που χρειάζονται για την θεραπεία ασθενών με Covid-19. Συγκεκριμένα αρχές Νοεμβρίου παρατηρείται πως οι απαιτήσεις σε κλίνες ΜΕΘ ξεπερνούν τις διαθέσιμες. Ωστόσο το σύνολο των διαθέσιμων κλινών ΜΕΘ θεωρείται σταθερό και μικρότερο από το πραγματικό, καθώς κατά την διάρκεια της πανδημίας έγιναν επιπλέον προσθήκες.



Εικόνα 2.1.23 Πρόβλεψη καθημερινών μολύνσεων.

Από την Εικόνα 2.1.23 φανερώνεται η διαφορετική πιθανή εξέλιξη των μολύνσεων ανάλογα το σενάριο που ακολουθείται. Στην πρόβλεψη παρουσιάζονται περίπου διπλάσια περιστατικά μόλυνσης την περίοδο του Νοεμβρίου από τα καταγεγραμμένα (βλ. Παράρτημα 6.5). Το πιο αισιόδοξο σενάριο αποτελεί το ‘Universal masks’ που υπολογίζει 1.535 περιπτώσεις και το πιο σοβαρό ‘Worse case’ 2.328 περιπτώσεις στο τέλος Μαρτίου.



Εικόνα 2.1.24 Διακυμάνσεις στην εφαρμογή της μάσκας κατά την εξέλιξη της πανδημίας.

Η χρήση της μάσκας το αρχικό διάστημα της πανδημίας δεν ήταν υποχρεωτική και δεν χρησιμοποιούνταν από το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Στην συνέχεια θεωρήθηκε ως απαραίτητο στοιχείο αρχικά για εξωτερικούς χώρους (από τον Αύγουστο 2020) και έπειτα και για εσωτερικούς. Σημειώθηκε σημαντική αύξηση στο ποσοστό εφαρμογής της από τον Οκτώβριο 2020.

2.2. Εκτίμηση του αναπαραγωγικού αριθμού (R_0)

Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής ορίζεται ως ο μέσος αριθμός δευτερογενών περιστατικών που προκαλούνται από ένα μολυσμένο άτομο και αποτελεί σημαντικό δείκτη μεταδοτικότητας. Διακρίνονται τρεις καταστάσεις που ισχύουν σε όλα τα επιδημιολογικά μοντέλα, συγκεκριμένα για $R < 1$ ακολουθείται φθίνουσα πορεία και δεν αποτελεί κίνδυνο εστίας, για $R = 1$ δηλαδή κάθε μολυσματικό άτομο μολύνει ένα ακόμη χαρακτηρίζει σταθερότητα και για $R > 1$ η μετάδοση διανύει εκθετική πορεία και υπάρχει κίνδυνος εξέλιξης σε επιδημία. Για αναδυόμενες λοιμώξεις, (όπως SARS, Covid-19) οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη μεταδοτικότητα περιορίζονται στις καθημερινές καταγραφές των μολύνσεων που αυξάνονται εκθετικά στην αρχική φάση. Επιπλέον η καταγραφή της τιμής του, συντελεί στον καθορισμό δραστικών στρατηγικών ελέγχου και πρόληψης. Η πιο κοινή μέθοδος για τον υπολογισμό της, είναι η μαθηματική προσέγγιση, μολονότι η στατιστική που χρησιμοποιεί την θεωρία πιθανοτήτων, προτιμάται συχνότερα τα τελευταία χρόνια. Συγκεκριμένα η στατιστική προσέγγιση, χρησιμοποιεί τα υπάρχοντα δεδομένα επίπτωσης και μια εκτίμηση του σειριακού διαστήματος (χρονική περίοδος από την πρωτογενή έως την δευτερογενή λοίμωξη). Οι θεμελιώδεις υποθέσεις που χαρακτηρίζουν τις μεθόδους, θεωρούν ότι το σειριακό διάστημα είναι στατιστικά ανεξάρτητο από τον αναπαραγωγικό αριθμό, ο οποίος ακολουθεί κατανομή Poisson. Ακόμη ερμηνεύουν την κοινωνία ως κλειστό πληθυσμό με ομοιογενή ανάμειξη και με πλήρη καταγραφή των μολύνσεων [24]. Περιγράφονται δύο πακέτα για την εκτίμηση του αναπαραγωγικού αριθμού το R_0 και το EpiEstim.

Το πακέτο R_0 για να προσδιορίσει το σειριακό διάστημα δημιουργεί μια σειριακή κατανομή και υπολογίζεται από την συνάρτηση «generation.time» καθώς είναι δύσκολο να παρατηρηθεί άμεσα. Οι παραμετρικές κατανομές 'gamma', 'Weibull' και 'lognormal' απαιτούν μέση τιμή και τυπική απόκλιση ενώ η 'empirical' χρειάζεται πλήρη περιγραφή της κατανομής. Μια συνάρτηση που διατίθεται για την εκτίμηση του σειριακού διαστήματος είναι η «est.GT» που βασίζεται στην μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας. Ο αριθμός αναπαραγωγής μπορεί υπολογιστεί για διαφορετικούς χρόνους, είτε στην αρχή είτε κατά την διάρκεια της επιδημίας (R_t). Το συγκεκριμένο πακέτο εφαρμόζει τις μεθόδους εκθετικής ανάπτυξης (EG), μέγιστης πιθανοφάνειας (ML), Bayesian (SB), time-dependant (TD) και ποσοστού προσβολής (AR).

Ο εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης (EG) συμβολίζεται με r και δηλώνει την μεταβολή του αριθμού των νέων περιπτώσεων στην μονάδα του χρόνου. Σχετίζεται με τον αναπαραγωγικό αριθμό μέσω της γραμμικής έκφρασης $R = 1 + rT_c$ (T_c :σειριακό διάστημα) και βασίζεται στο μοντέλο SEIR. Αναλυτικότερα υπολογίζεται ότι ισχύει:

$$R = \frac{1}{M(-r)} \quad (2.5)$$

με την συνάρτηση δημιουργίας ροής (moment-generating) [25,26]:

$$M_z = \int_{a=0}^{\infty} e^{-ra} g(a) da \quad \text{για } z = -r \quad (2.6)$$

Η μέθοδος Bayesian χρησιμοποιεί το μοντέλο SIR και δημιουργεί την έκφραση 2.7:

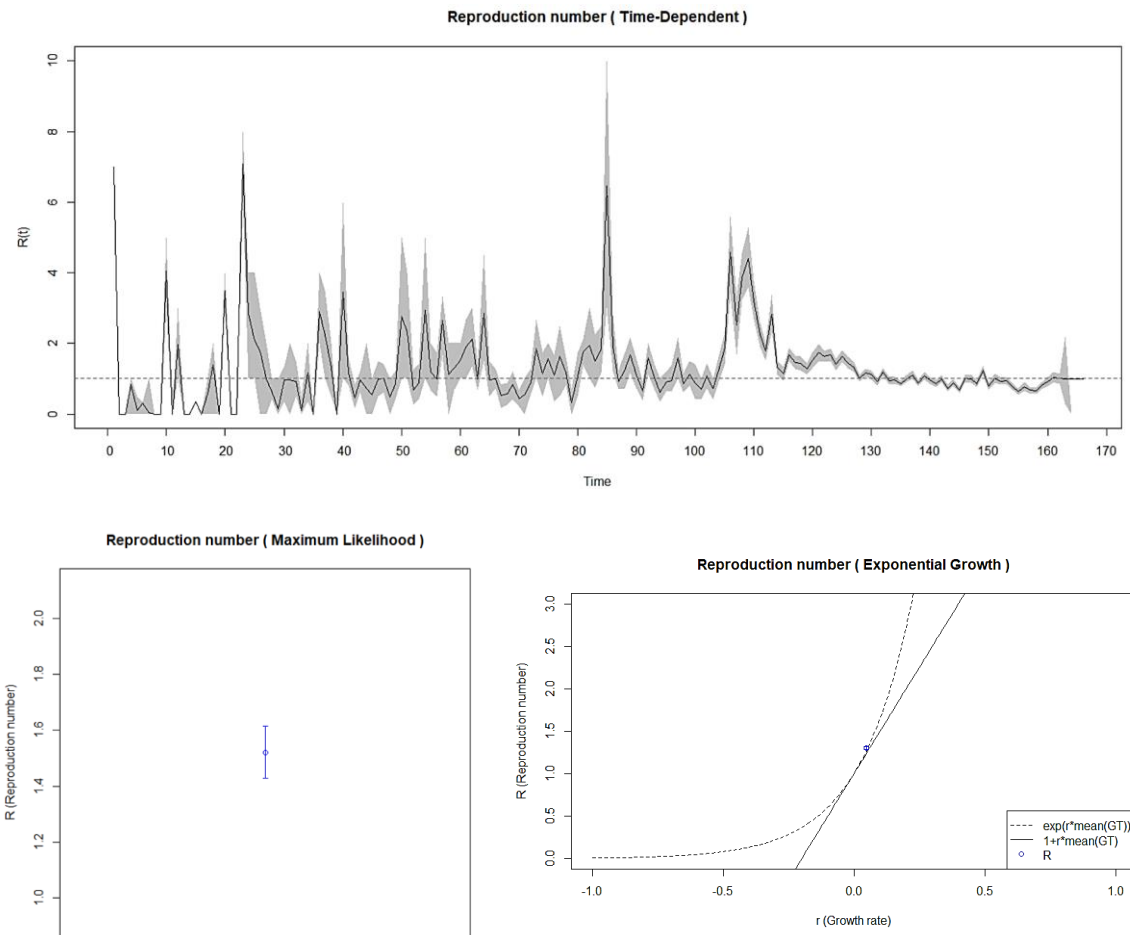
$$P(R_0 | N(0), \dots, N(t+1)) = \frac{P(N(t+1) | R_0, N(0), \dots, N(t))^{P(R_0)}}{P(N(0), \dots, N(t+1))} \quad (2.7)$$

Η προσέγγιση αυτή δεν απαιτεί το σειριακό διάστημα και θεωρεί ότι η μολυσματική περίοδος κατανέμεται εκθετικά. Η εκτίμηση του αναπαραγωγικού αριθμού μέσω της μέγιστης πιθανοφάνειας (ML) προϋποθέτει ότι η ανάλυση της επιδημίας ξεκινάει από το πρώτο περιστατικό, σε αντίθετη περίπτωση θα υπερεκτιμηθεί. Αν είναι γνωστό το σειριακό διάστημα τότε ομαδοποιούνται τα δεδομένα καθημερινών μολύνσεων και εκτιμάται ο αριθμός αναπαραγωγής μέσω του χρόνου. Στην περίπτωση που είναι άγνωστο, χρησιμοποιείται η ‘gamma’ κατανομή για τον υπολογισμό του R. Μια σχέση που συνδέει το R₀ με το AR (ποσοστό του πληθυσμού που μολύνθηκε) περιγράφεται από την 2.7.

$$R_0 = \frac{\log\left(\frac{1-AR}{S_0}\right)}{AR-(1-S_0)} \quad (2.8)$$

με S₀ το ποσοστό του αρχικού πληθυσμού. Επίσης η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε από ένα μοντέλο SIR.

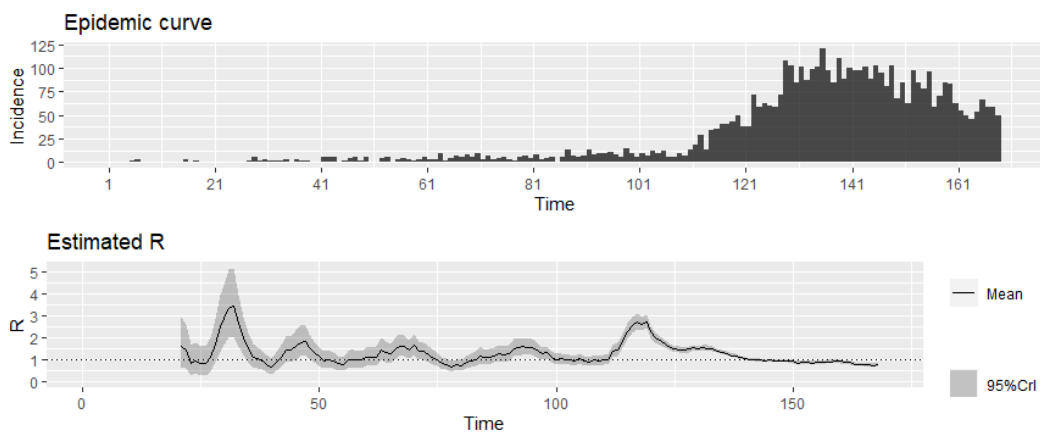
Το πακέτο εκτιμά ακόμη, την ανάλυση της ευαισθησίας (συνάρτηση «sensitivity.analysis») υπολογίζοντας την στατιστική απόκλισης R-squared για ένα εύρος χρόνου που επιλέγεται. Από την τιμή του R-squared δηλώνεται η περίοδος καλύτερης προσαρμογής του μοντέλου ανάλυσης με τα δεδομένα [26]. Με βάση τα στοιχεία της Ελλάδας για το χρονικό διάστημα από Ιούλιο μέχρι τον Δεκέμβρη, παράχθηκε εκτίμηση της τιμής R χρησιμοποιώντας την μέθοδο εκθετικής ανάπτυξης, μέγιστης πιθανοφάνειας και εξαρτώμενο από την χρόνο. Σημειώνεται πως τα δεδομένα αντιστοιχούσαν στους καθημερινούς θανάτους από Covid-19 καθώς λόγω μεγάλου ποσοστού ασυμπτωματικών περιπτώσεων δεν δύναται να υπολογιστεί ο πραγματικός αριθμός μολύνσεων με ακρίβεια [24,26].



Εικόνα 2.2.1 Εκτίμηση της τιμής R με τις μεθόδους TD, ML και EG αντίστοιχα.

Το πακέτο EpiEstim χρειάζεται τα δεδομένα συχνότητας εμφάνισης και την κατανομή του σειριακού διαστήματος για τον υπολογισμό του R κατά την διάρκεια επιδημίας. Η προσέγγιση εμφανίζει κύριο μειονέκτημα στην right censored καθώς για την εκτίμηση του R_t απαιτούνται δεδομένα επίπτωσης για μεγάλη περίοδο ύστερα από τον χρόνο t (έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για την διόρθωση του). Επίσης δύναται να εντοπίσει αλλαγές στον αριθμό αναπαραγωγής που μπορεί να οφείλονται στην εφαρμογή μέτρων ελέγχου και εξάγει ακριβή αποτελέσματα. Οι εκτιμήσεις της μεθόδου είναι αρκετά ευαίσθητες ως προς το πλήθος των δεδομένων και χρησιμοποιώντας μεγάλο αριθμό επιτυγχάνεται καλύτερη αξιοπιστία στο διάστημα εμπιστοσύνης, επομένως ακριβέστερη εκτίμηση. Διεξάγονται αρκετές υποθέσεις για το αποτέλεσμα της εκτίμησης, όπως ότι η μολυσματικότητα έπεται των συμπτωμάτων (δεν ισχύει για όλες τις ασθένειες), ότι καταγράφηκαν όλες οι περιπτώσεις μόλυνσης με κανένα εισαγόμενο κρούσμα και η σταθερή κατανομή του σειριακού διαστήματος [27]. Ωστόσο σε πολλές ασθένειες που μελετήθηκαν όπως η νόσος SARS, η υπόθεση πως όλα τα άτομα θα εμφανίσουν κλινικά συμπτώματα δεν είναι αντιπροσωπευτική και ελέγχθηκε η επίδραση της στην εκτίμηση. Μετά την επεξεργασία του μοντέλου (κάθε μολυσμένο άτομο έχει 0,5 πιθανότητα να αναφέρεται στα δεδομένα άρα να εμφανίσει συμπτώματα) τα αποτελέσματα δεν ήταν απόλυτα ακριβείς. Έλεγχος χρειάστηκε και για την μεταβολή του σειριακού διαστήματος λόγω εφαρμογής

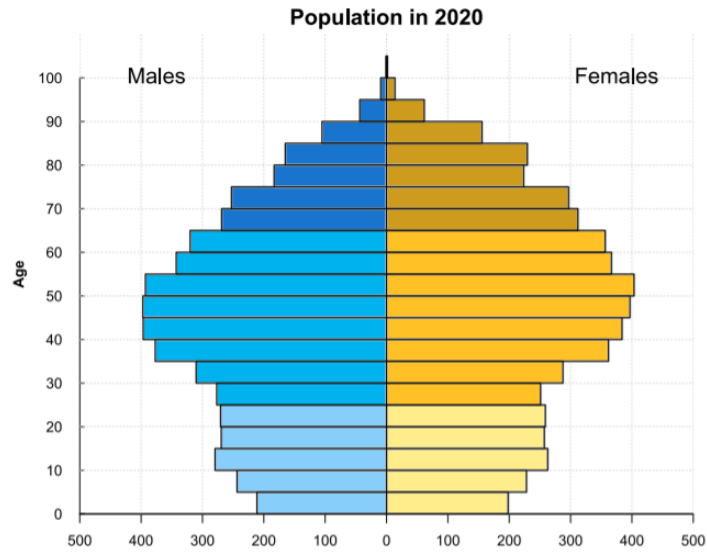
μέτρων ελέγχου(για SARS), χρησιμοποιήθηκε μια κατανομή Weibull πριν και μια αφού εφαρμόστηκε το μέτρο. Οι εκτιμήσεις που παρήχθησαν δεν ήταν απόλυτα ακριβείς (χαμηλότερες)[28]. Υλοποιήθηκε μία εκτίμηση για την πορεία του R στην Ελλάδα για διάστημα πέντε μηνών.



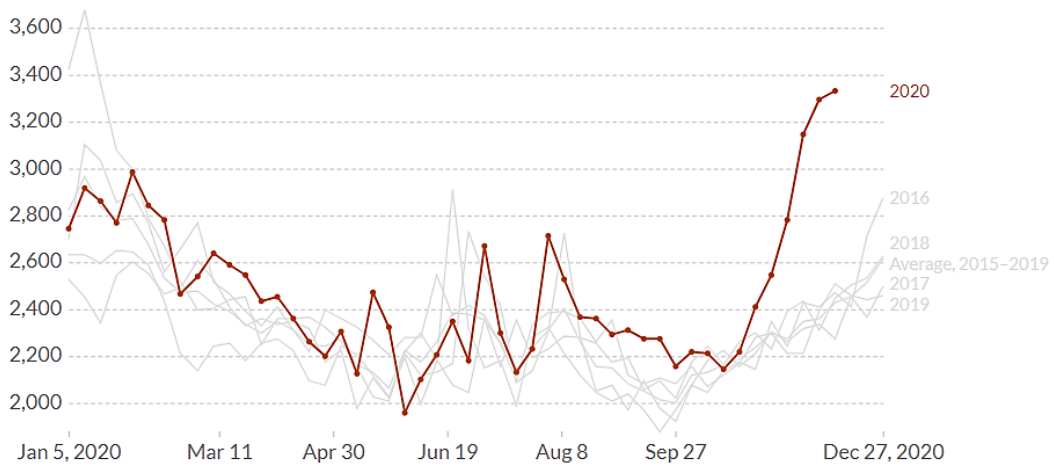
Εικόνα 2.2.2 Επιδημική καμπύλη και εκτίμηση του R με το πακέτο EpiEstim.

2.3. Δεδομένα επιδημίας για τον Ελληνικό πληθυσμό

Ο πληθυσμός της Ελλάδας αποτελείται από 10.423.054 κατοίκους εκ των οποίων οι 3.761.810 στον Νομό Αττικής. Σύμφωνα με τα στοιχεία του 2019 τα κρούσματα λοιμωδών νοσημάτων μειώθηκαν κατά 20,7% ενώ συγκεκριμένα ο ιός της γρίπη παρουσίασε αύξηση. Οι θάνατοι που καταγράφηκαν τις πρώτες 49 εβδομάδες του 2020 αυξήθηκαν κατά 3,65% συγκριτικά με την αντίστοιχη περίοδο του 2019. Το μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρήθηκε την 47^η εβδομάδα με αύξηση 42,1% (16-11-2020 μέχρι 22-11-2020) σε σχέση με την αντίστοιχη περίοδο του 2019. Τα στοιχεία αυτά αναφέρονται στους καταγεγραμμένους θανάτους κατά την εν λόγω περίοδο, οι οποίοι προκλήθηκαν από διάφορες αιτίες συμπεριλαμβανομένων των θανάτων λόγω της πανδημίας Covid-19 [29]. Η νόσος Covid-19 που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 επιβεβαιώθηκε πρώτη φορά στην Ελλάδα 26-2-2020. Μέχρι την 15^η Δεκεμβρίου υπήρξαν 126.372 περιστατικά μόλυνσης, εκ των οποίων τα 5.143 (4,1%) θεωρούνται σχετικά με ταξίδι από το εξωτερικό, ενώ 36.203 (28,6%) σχετιζόνταν με επιβεβαιωμένο κρούσμα. Στο τέλος του έτους ο συνολικός αριθμός μολύνσεων ανερχόταν στους 138.850 ασθενείς και οι θάνατοι 4.838 [11,16].

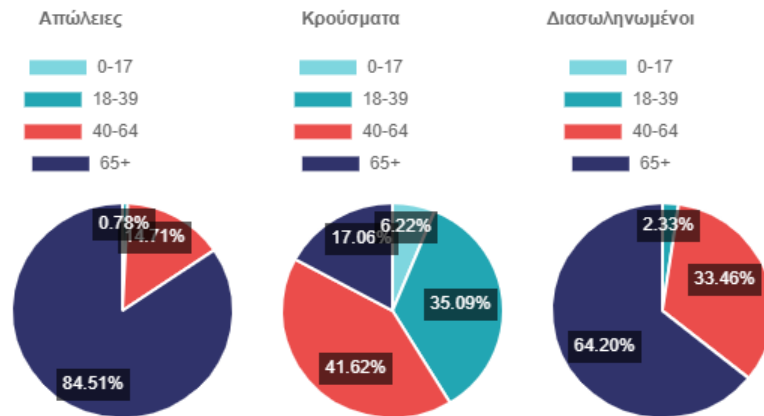


Εικόνα 2.3.1 Δημογραφική δομή του πληθυσμού της Ελλάδας ως προς το φύλο και την ηλικία [30].



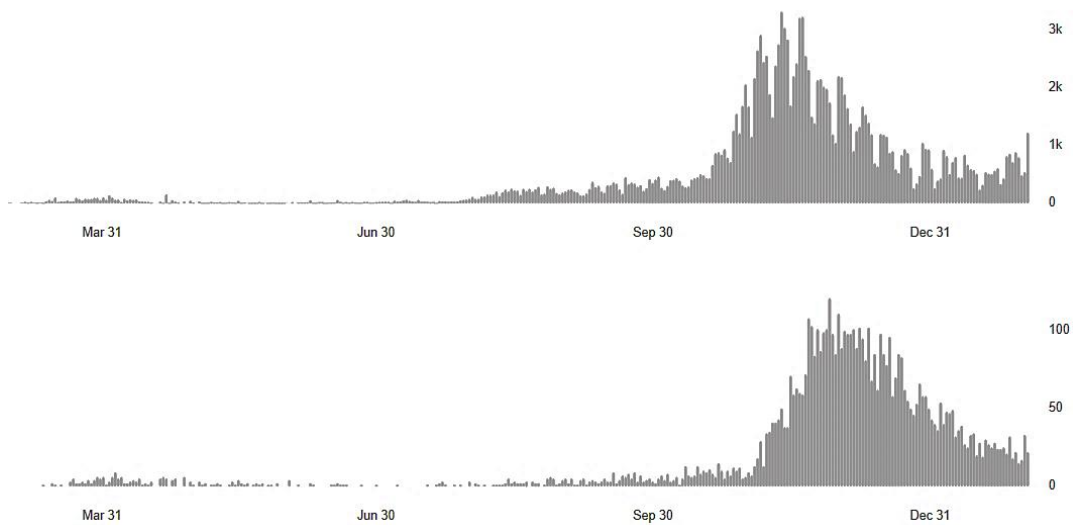
Εικόνα 2.3.2 Θνησιμότητα λόγω ασθενειών συγκριτικά με παλαιότερα έτη [31,32].

Οι άντρες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτοι στον ιό SARS-CoV-2 καθώς αποτελούν το 52% των μολύνσεων.

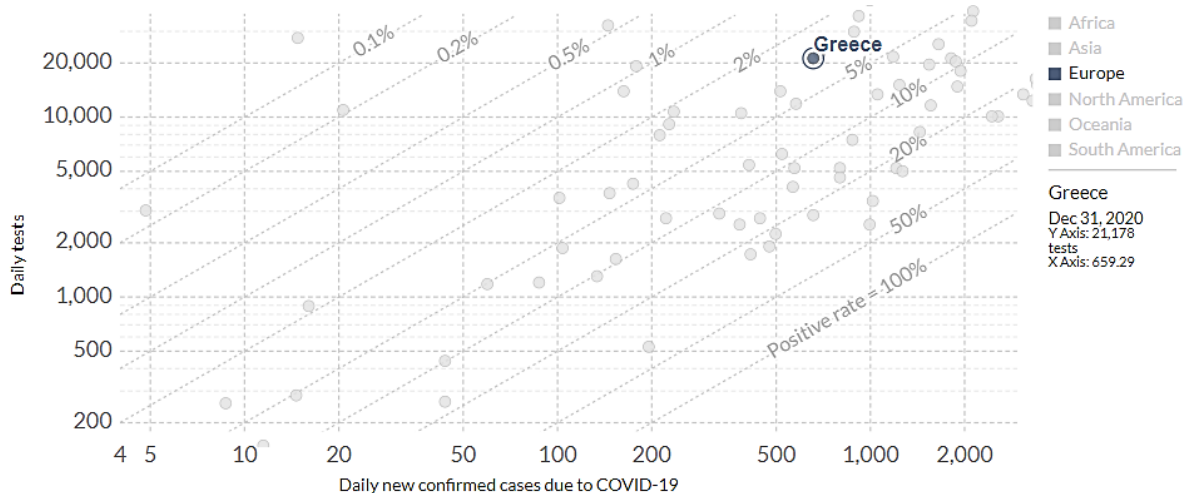


Εικόνα 2.3.3 Ηλικιακή κατανομή των περιστατικών μόλυνσης στην Ελλάδα (gongr).

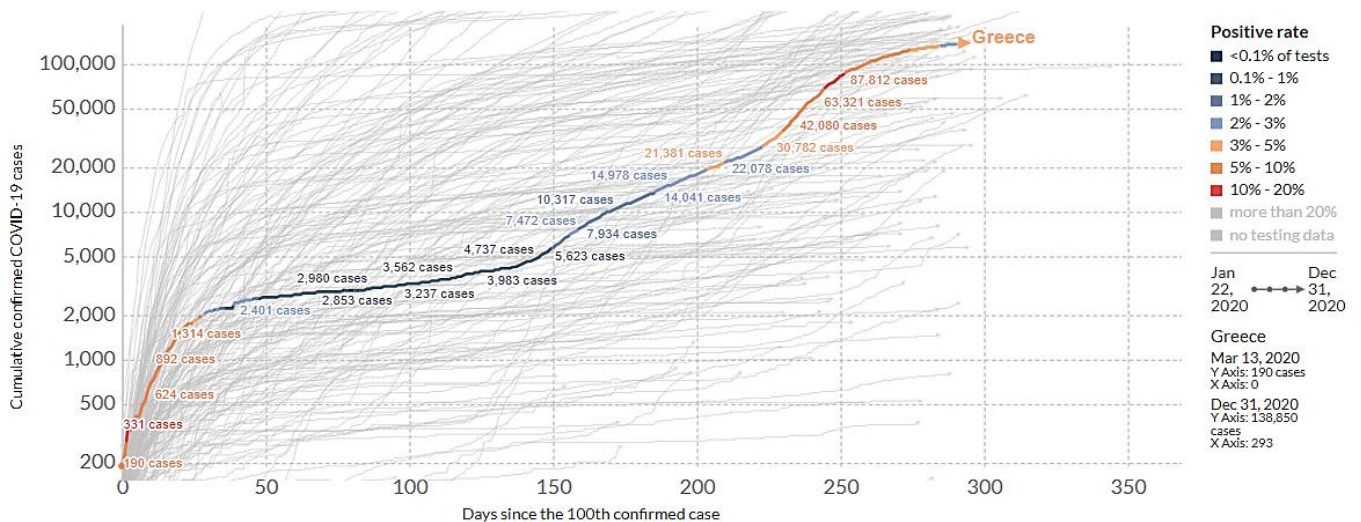
Σε σύντομο χρονικό διάστημα από το πρώτο επιβεβαιωμένο κρούσμα έγιναν εισηγήσεις για κοινωνική απόσταση και την εθελοντική αυτό-απομόνωση των ευπαθών ομάδων. Τον Μάρτιο πάρθηκαν έκτακτα μέτρα για την διασφάλιση της Δημόσιας Υγείας, ξεκινώντας από τον περιορισμό των μετακινήσεων και περαιτέρω αυστηρών μέτρων (κλείσιμο των Εκπαιδευτικών δομών όλων των βαθμίδων). Με την λήξη των μέτρων αποφασίστηκε και η επαναλειτουργία ορισμένων επιχειρήσεων. Η χρήση μάσκας από τους εργαζόμενους και από τους πολίτες στα μέσα μαζικής μεταφοράς (ΜΜΜ) και σε κλειστούς χώρους έγινε υποχρεωτική. Την 5^η Νοεμβρίου ανακοινώθηκε επαναφορά του μέτρου (καθολικός περιορισμός των μετακινήσεων) που τέθηκε σε ισχύ από 7 Νοεμβρίου 2020 και για τις επόμενες προσομοιώσεις θα θεωρηθεί ότι διήρκεσε έως τέλος Ιανουαρίου 2021.



Εικόνα 2.3.4 Καθημερινές επιβεβαιωμένες περιπτώσεις μόλυνσης και θανάτων αντίστοιχα [33].

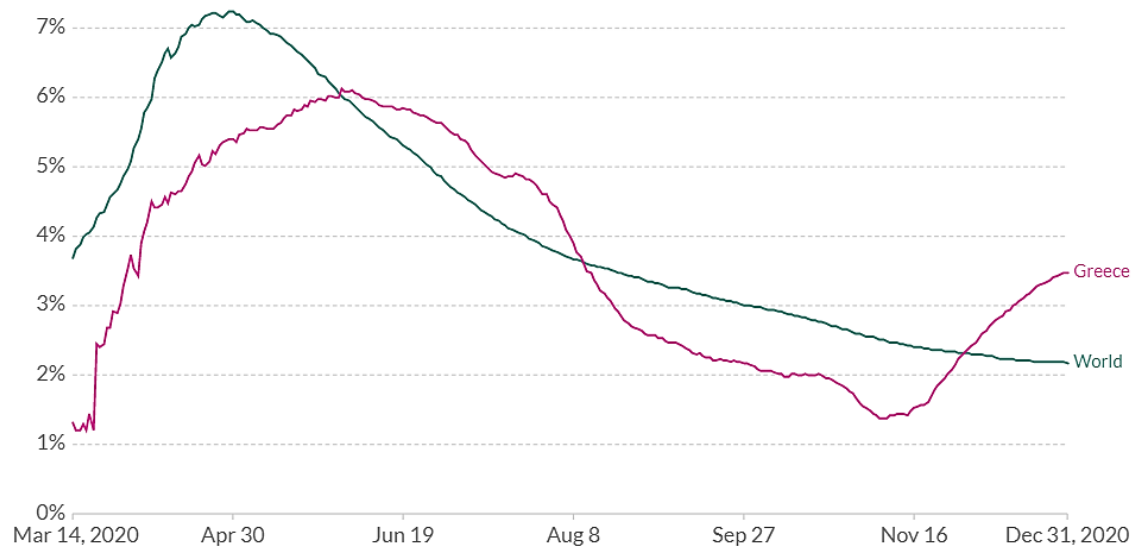


Εικόνα 2.3.5 Καθημερινές δοκιμές συγκριτικά με τα νέα επιβεβαιωμένα κρούσματα[11,31]



Εικόνα 2.3.6 Πορεία της επιδημίας στην Ελλάδα [31].

Σημειώθηκε ταχύτατος ρυθμός εξέλιξης της πανδημίας Covid-19 στην Ελλάδα για τους αρχικούς δύο μήνες. Στην συνέχεια ακολούθησε ένα διάστημα σχετικής σταθεροποίησης διάρκειας τεσσάρων μηνών και συνέχισε με αυξανόμενη πορεία.



Εικόνα 2.3.7 Διακυμάνσεις στο ποσοστό θνητότητας λόγω Covid-19 της Ελλάδας συγκριτικά με το παγκόσμιο ποσοστό[31].

Το μέγιστο ποσοστό θνητότητας στην Ελλάδα εντοπίστηκε τον Ιούνιο με τιμή 6% ενώ το παγκόσμιο ποσοστό έφτασε το 7% ως τον Απρίλιο. Συνολικά μέχρι το τέλος Δεκεμβρίου διενεργήθηκαν 2.803.026 έλεγχοι κλινικών δειγμάτων. Ο βασικός αναπαραγωγικός αριθμός θεωρήθηκε κατά μέσο όρο 2,2 και επιπλέον τιμές σημαντικών επιδημιολογικών παραμέτρων από Ελληνικές και Παγκόσμιες μελέτες καταγράφονται στον Πίνακα 2.

Παράμετρος	Μέση τιμή
Περίοδος επώασης	4 ημέρες
Λανθάνουσα περίοδος(μέση τιμή και διακύμανση)	5 και 1,9 ημέρες
Ρυθμός επαφής	3
Μολυσματική περίοδος	12 ημέρες
Διάρκεια νοσηλείας	12 ημέρες
Διαμονή σε ΜΕΘ-COVID	8-14 ημέρες
Ποσοστό μολυσματικότητας υπο-κλινικών περιπτώσεων	0,25
Συμπτωματική περίοδος	7 ημέρες
Ασυμπτωματική περίοδος	5 ημέρες
Ποσοστό Ασυμπτωματικών ασθενών	20%
Διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την νοσηλεία	5 ημέρες
Διάρκεια από την νοσηλεία έως τον θάνατο	15-21 ημέρες
Διαθέσιμες Νοσοκομειακές κλίνες COVID	7.093 κλίνες
Διαθέσιμες κλίνες ΜΕΘ-COVID	697 κλίνες
Σειριακό διάστημα	7- 8 ημέρες
Περίοδος από την πρώτη μόλυνση ως εφαρμογή μέτρων	26 ημέρες
Μέγιστη Μεταδοτικότητα	0,5 (τυπική απόκλιση 0,1)

Πίνακας 2. Τιμές παραμέτρων για την πανδημία στην Ελλάδα.

Έπειτα από προσθήκες κλινών ΜΕΘ έως 30-11-2020, ο συνολικός αριθμός ΜΕΘ-Covid ανέρχεται σε 697 που ανήκουν στο Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) και ακόμη 19 σε Στρατιωτικά Νοσοκομεία. Συνολικά ως το τέλος Δεκεμβρη αυξήθηκαν σε 748 σε όλη την επικράτεια και σε 229 στην Αττική. Σημειώνεται ότι στο ΕΣΥ υπάρχουν 45.900 Νοσοκομειακά κρεβάτια εκ των οποίων 19.500 είναι στην Αττική[16]. Η θνητότητα θεωρείται στο 1,6% κατά μέσο όρο αλλά κυμαίνεται από 1-3%. Επίσης παρατηρήθηκε πως υπήρχε συμμόρφωση των πολιτών ως προς τα μέτρα, το τελευταίο διάστημα του Μαΐου στην Αττική και συνολικά στην χώρα λίγο καιρό αργότερα.

2.3.1 Περιορισμοί των δεδομένων

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί σχετικά με τα ελληνικά στοιχεία που εμπίπτουν κυρίως στην ελλιπή γνώση για τα δεδομένα καθοριστικών καταστάσεων. Πιο συγκεκριμένα, το σύνολο των υποκλινικών περιπτώσεων δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια, καθώς αποτελούν ασυμπτωματικά άτομα είτε ασθενείς με ήπια συμπτώματα που παραμένουν σε κατ' οίκον απομόνωση. Επομένως και το σύνολο των ατόμων που θεραπεύτηκαν δεν εκφράζει τον πραγματικό αριθμό και κατά την πλειονότητα αναφέρεται σε άτομα που νοσηλεύτηκαν και πήραν εξιτήριο. Επιπλέον, οι συνολικές δοκιμές μοριακής ανάλυσης (PCR) είτε αντισωμάτων δεν διενεργήθηκαν με τον ίδιο ρυθμό σε όλη την διάρκεια της πανδημίας στην Ελλάδα (βλ. Παράρτημα 6.5), κατ' επέκταση το πλήθος των επιβεβαιωμένων μολύνσεων ενδεχομένως να ήταν διαφορετικό. Η εποχική διακύμανση και η διάρκεια της φυσικής ανοσίας είναι παράμετροι που δεν έχει υπολογιστεί με ακρίβεια ακόμη. Επίσης στο

αρχικό διάστημα της πανδημίας οι πληροφορίες για τις διαθέσιμες Νοσοκομειακές κλίνες Covid-19 δεν είχαν προσδιοριστεί επαρκώς.

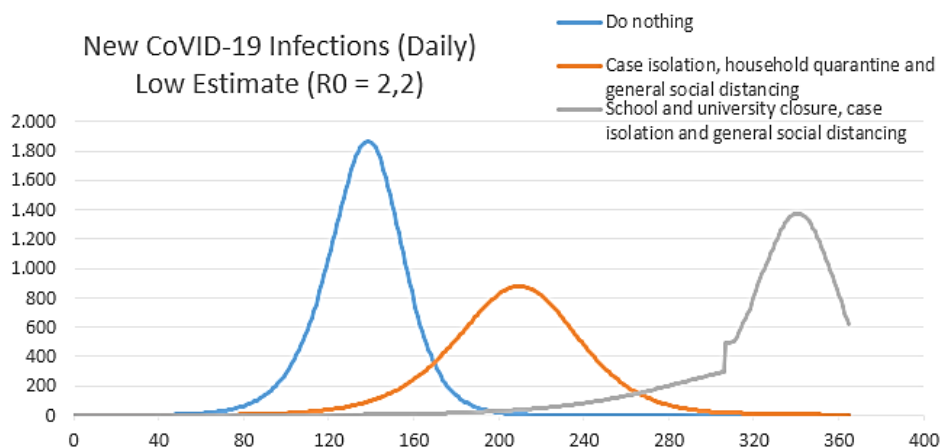
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Πραγματοποιήθηκε προσομοίωση για τα δεδομένα της Ελλάδας και της Αττικής με κάθε εργαλείο που προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο Υλικά και μέθοδοι. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αντιστοιχούν στην περίοδο από την αρχή της πανδημίας μέχρι το τέλος Δεκεμβρίου 2020. Το διάστημα που μελετήθηκε χωρίστηκε σε δύο επιμέρους διαστήματα λόγω των διαφορετικών περιόδων εφαρμογής μέτρων. Αρχικά εκτελέστηκε προσομοίωση από 26 Φεβρουαρίου μέχρι 31 Αυγούστου 2020. Κατά την περίοδο αυτή τέθηκε σε ισχύ καθολική απαγόρευση μετακινήσεων διάρκειας σαράντα δυο (42) ημερών από τις 23 Μαρτίου ως 4 Μαΐου 2020. Έπειτα επαναλήφθηκε πρόβλεψη της πορείας της νόσου, μέχρι 31 Μαρτίου 2021 με ενεργό διάστημα παρεμβάσεων ογδόντα έξι (86) ημερών. Για την εκτέλεση των προβλέψεων θεωρήθηκε πως το μέτρο ελέγχου του δεύτερου διαστήματος εφαρμόστηκε από 7 Νοεμβρίου ως 31 Ιανουαρίου 2021.

3.1. Μοντελοποίηση για τα δεδομένα της Ελλάδας

COVID19 Surge

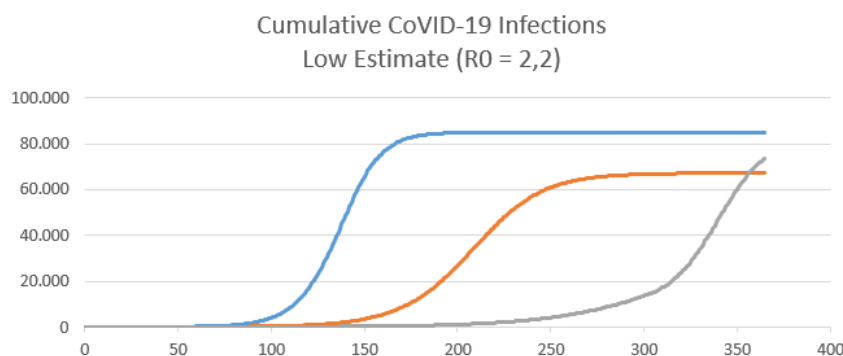
Οι εκτιμήσεις της εφαρμογής αποσκοπούν στην παρουσίαση της ενδεχόμενης εξέλιξης της νόσου εφαρμόζοντας μέτρα διαφορετικής αποτελεσματικότητας. Η προσομοίωση εκτελέστηκε από την 12^η Μαρτίου αλλά συνυπολογίστηκαν και τα κρούσματα 14 ημέρες πριν την έναρξη, δηλαδή από την εμφάνιση της πρώτης μόλυνσης. Οι επόμενες γραφικές παραστάσεις αφορούν ανά 100.000 κατοίκους της Ελλάδας και υλοποιούν μια πιθανή έκβαση της πορείας με την εφαρμογή μέτρων διαβαθμισμένης αυστηρότητας.



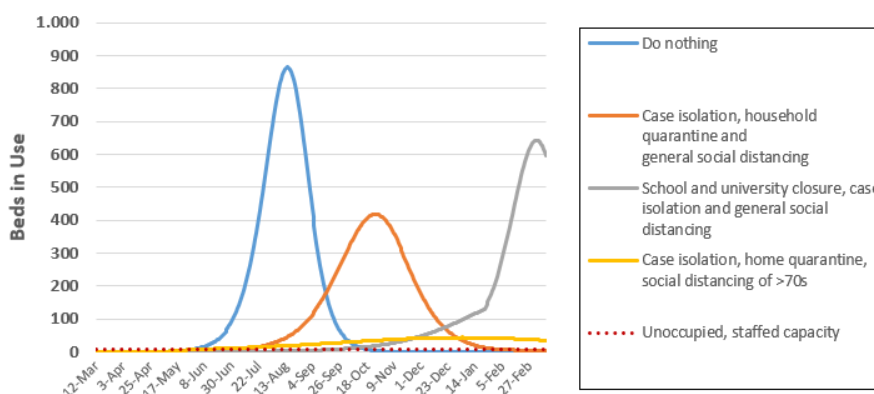
Εικόνα 3.1.1 Αναπαράσταση της εξέλιξης της επιδημίας εφαρμόζοντας διαφορετικές παρεμβάσεις.

Διευκρινίζεται πως το μέτρο ήπιας αυστηρότητας περιλαμβάνει την απομόνωση των κλινικών περιπτώσεων, την εθελοντική καραντίνα και την γενική κοινωνική αποστασιοποίηση (πορτοκαλί γραμμή της Εικόνα 3.1.1). Αντίθετα το μέτρο με το υψηλότερο ποσοστό αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει αναστολή λειτουργίας των Εκπαιδευτικών δομών, απομόνωση περιστατικών και την γενική κοινωνική αποστασιοποίηση (γκρι γραμμή).

Για τα ημερήσια κρούσματα, η εφαρμογή του πιο αυστηρού μέτρου παράτεινε την καμπύλη αλλά υπολόγισε υψηλότερο αριθμό μολύνσεων μετά την άρση του. Αντίθετα, φαίνεται πως το μέτρο που αφορά την κοινωνική απόσταση και εθελοντική καραντίνα μειώνει σημαντικά τις καθημερινές μολύνσεις και πιθανώς να οφείλεται στην έγκαιρη εφαρμογή του(στο πρώτο διάστημα μελέτης). Οποιοδήποτε πιο ισχυρό μέτρο εμφανίζει μεγάλη αποτελεσματικότητα και δεν διακρίνεται. Μέχρι τον Μάρτιο υπολογίζει ότι θα έχουν μολυνθεί περισσότεροι από έξι εκατομμύρια άνθρωποι του συνολικού πληθυσμού (σε όλες τις περιπτώσεις) συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών ατόμων.



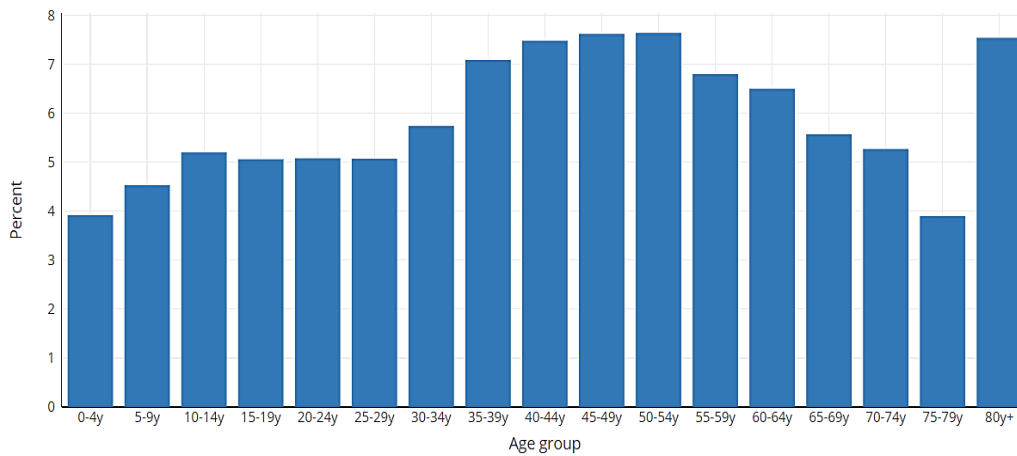
Εικόνα 3.1.2 Αθροιστικές μολύνσεις για ανά 100.000 κατοίκους της Ελλάδας.



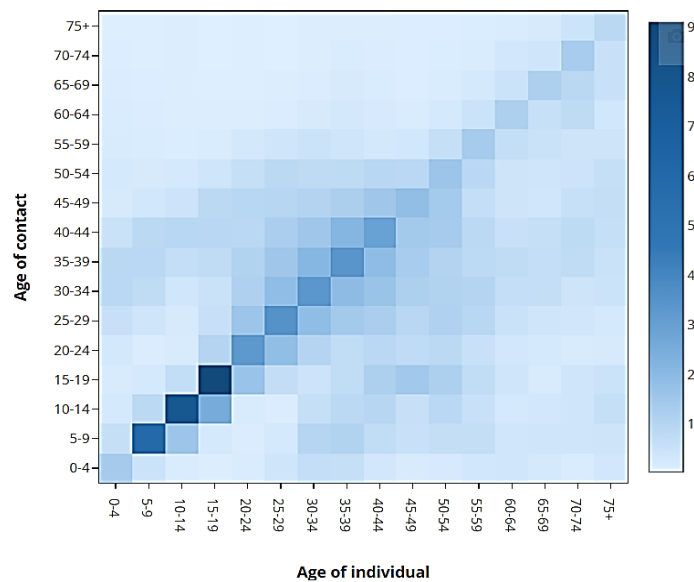
Εικόνα 3.1.3 Κατειλημμένες κλίνες ΜΕΘ-COVID.

Στο τέλος του Ιανουαρίου 2021 περίπου 200 κλίνες ΜΕΘ θα είναι δεσμευμένες και στην συνέχεια αυξάνονται (περισσότερες από 600) σύμφωνα με την ισχυρότερη υπόθεση. Στην περίπτωση του ηπιότερου μέτρου, ο υψηλότερος αριθμός απαιτήσεων για κλίνες ΜΕΘ-Covid παρατηρείται τον Οκτώβριο και ανέρχονται σε 400 για εκατό χιλιάδες κατοίκους. Αντίστοιχη κατάσταση επικρατεί και στις κλίνες εκτός ΜΕΘ και για την διαθεσιμότητα των μηχανισμών αναπνευστικής υποστήριξης (βλ. Παράρτημα 6.1). Οι συνολικές εισαγωγές στις ΜΕΘ-COVID είναι 1.998 με έξαρση τον Φεβρουάριο 2021, δηλαδή μετά την λήξη του δεύτερου μέτρου. Στην περίπτωση που δεν εφαρμοζόταν καμία παρέμβαση, η μέγιστη ζήτηση για μηχανική αναπνευστική υποστήριξη θα ήταν αρχές Αυγούστου όπως και η καθημερινές εισαγωγές σε Νοσοκομειακές κλίνες(εκτός ΜΕΘ). Επομένως σύμφωνα με το μοντέλο θα είχε μολυνθεί περίπου το 85% του συνολικού πληθυσμού της Ελλάδας εάν δεν είχε τεθεί κάποιο μέτρο.

Epidemix

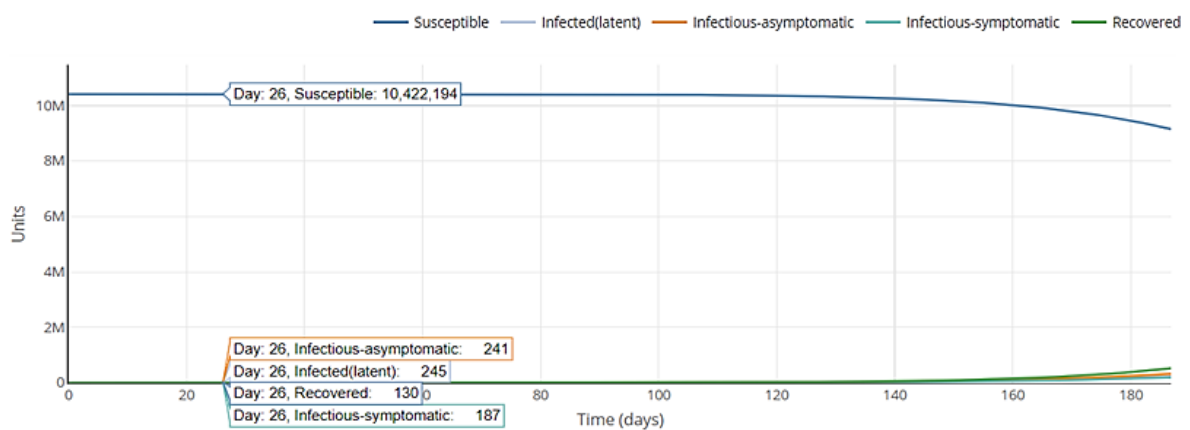


Εικόνα 3.1.4. Ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού της Ελλάδας.

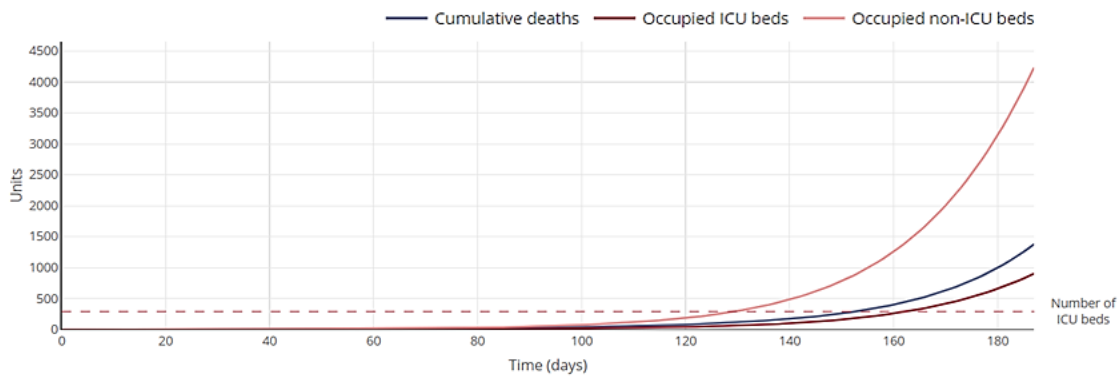


Εικόνα 3.1.5. Μέσος όρος επαφών μεταξύ των ηλικιακών κατηγοριών.

Λαμβάνοντας υπόψη την ηλικιακή κατανομή και τον τρόπο που επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου πραγματοποιήθηκε μοντελοποίηση για τον πληθυσμό της Ελλάδας.

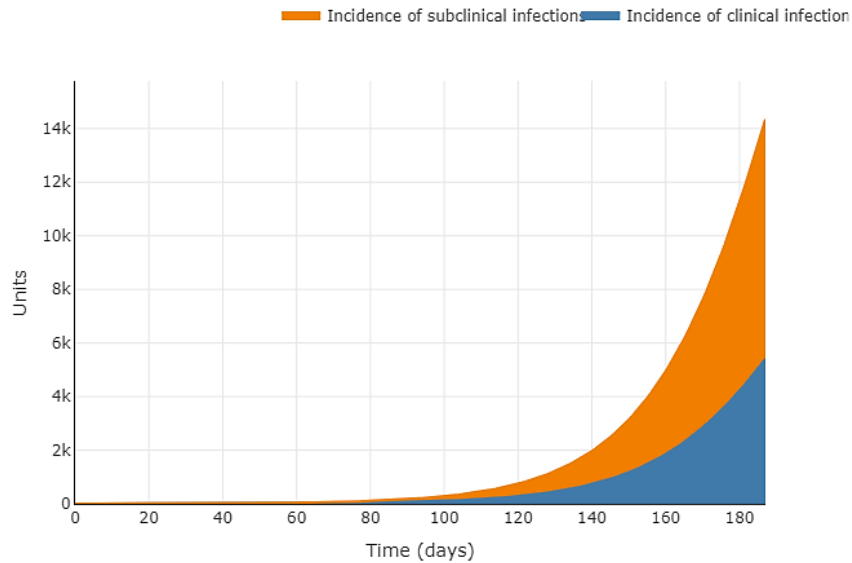


Εικόνα 3.1.6 Εκτίμηση τη πορείας των μολύνσεων για το αρχικό διάστημα.



Εικόνα 3.1.7 Καθημερινές εισαγωγές στα Νοσοκομεία και οι αθροιστικοί θάνατοι.

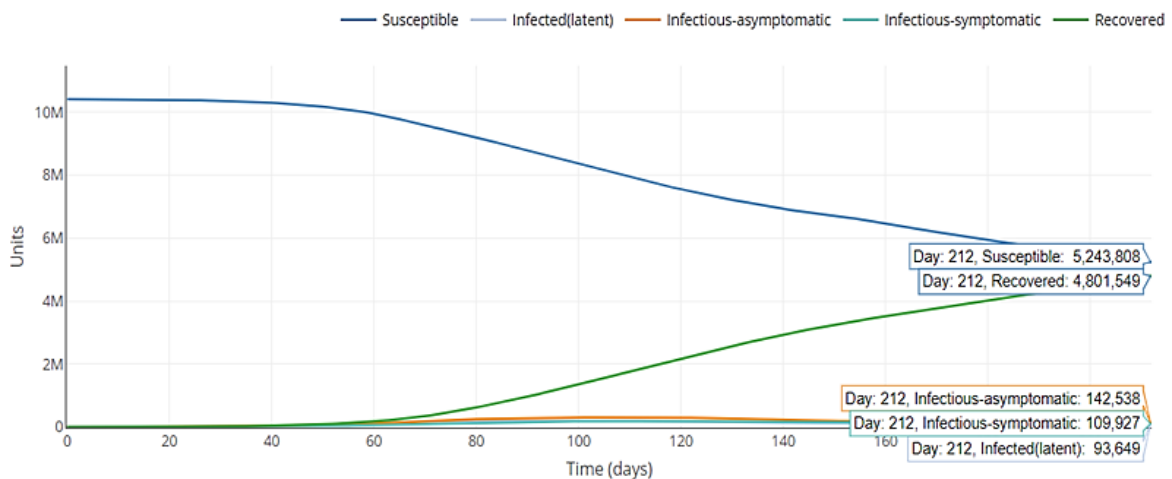
Οι περιορισμοί τέθηκαν σε εφαρμογή την 23^η Μαρτίου καθώς ως τότε εκτιμήθηκαν 428 μολύνσεις (συμπτωματικές και ασυμπτωματικές περιπτώσεις) και 130 άτομα θα έχουν αναρρώσει σύμφωνα με την Εικόνα 3.1.6. Κατά την περίοδο που είναι ενεργό το μέτρο της κοινωνικής απόστασης ο ευπαθής πληθυσμός μειώθηκε κατά 3.978 άτομα εκ των οποίων οι 2.050 θεραπεύτηκαν και 15 κατέληξαν. Μέχρι τις 4 Μαΐου που σταμάτησε η εφαρμογή του, οι ενεργές μολύνσεις (Συνολικά κρούσματα – Συνολικοί θάνατοι – Άτομα που θεραπεύτηκαν) υπολογίστηκαν 1.889 που αντιστοιχούν σε 753 συμπτωματικές και 1.136 ασυμπτωματικές. Στην συνέχεια, τις πρώτες ημέρες του Μαΐου παρατηρήθηκε σταθεροποίηση και ύστερα αύξηση των περιστατικών μέχρι τέλος του μήνα (95^η ημέρα) με 2.721 συμπτωματικές και 4.403 ασυμπτωματικές περιπτώσεις. Γνωρίζοντας ότι οι επιβεβαιωμένες μολύνσεις ως την λήξη των μέτρων ήταν 2.632 και μέχρι 31 Μαΐου ανέρχονταν σε 2.917 (που στην πλειονότητα τους ήταν συμπτωματικές περιπτώσεις), φαίνεται πως η εκτίμηση παρεκκλίνει ύστερα από την άρση των μέτρων. Οι κλίνες ΜΕΘ που υπολογίστηκε ότι χρειάστηκαν ως την άρση του μέτρου ήταν 15 και οι θάνατοι ανέρχονταν στους 36. Μέχρι τον Ιούλιο οι εκτιμήσεις συμφωνούν με τα δεδομένα, αλλά στην συνέχεια υπολογίζει ραγδαία αύξηση στις νοσηλείες εκτός ΜΕΘ. Το σύνολο των διαθέσιμων κλινών για ασθενείς με Covid-19 δεν ήταν γνωστό αυτή την χρονική περίοδο, ωστόσο υπήρχαν δεσμευμένες 2.300 κλίνες για την αντιμετώπιση απλών νοσηλειών κορονοϊού.



Εικόνα 3.1.8 Αναλογία υπο-κλινικών και κλινικών περιπτώσεων στο αρχικό διάστημα.

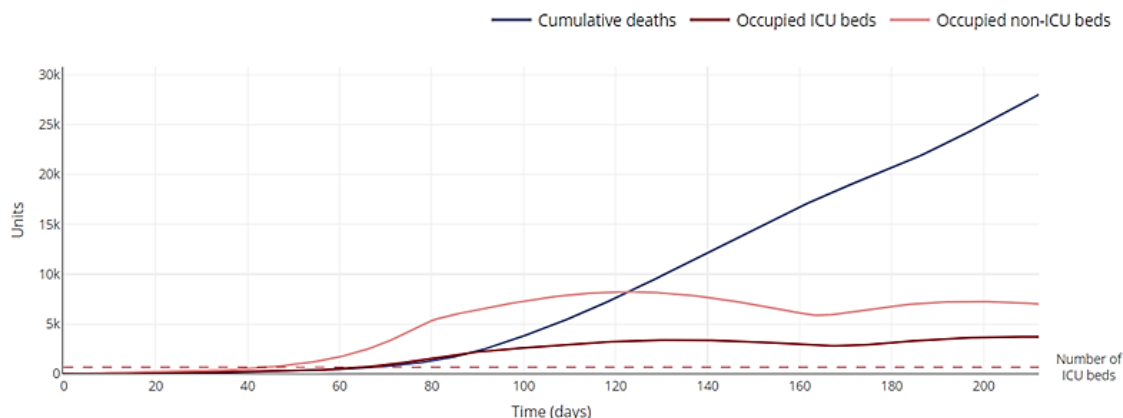
Οι υπο-κλινικές περιπτώσεις αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των συνολικών μολύνσεων. Η περίοδος έξαρσης θεωρεί ότι ήταν στο τέλος του Αυγούστου. Μέχρι τον Σεπτέμβριο τα δείγματα που ελέγχονταν ημερησίως αυξήθηκαν κατά μέσο όρο σε 14 χιλιάδες .

Στην συνέχεια υλοποιήθηκαν εκτιμήσεις για το διάστημα από τον Σεπτέμβρη μέχρι 31 Μαρτίου 2021.



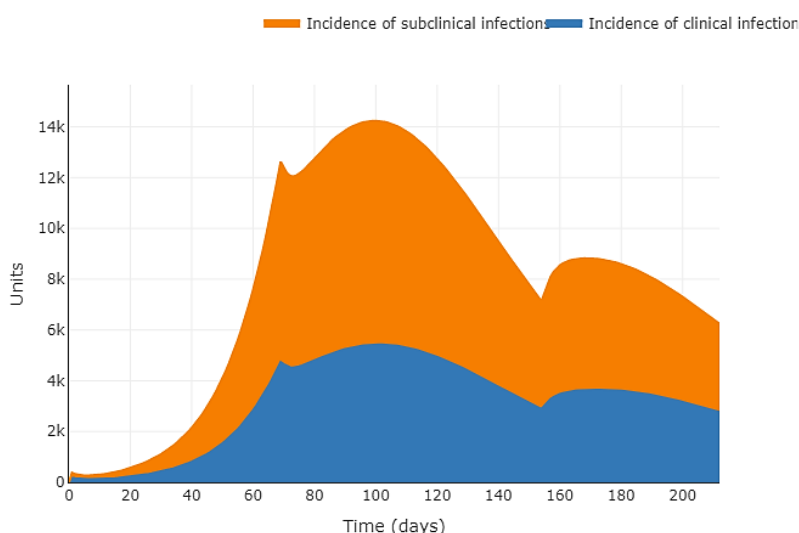
Εικόνα 3.1.9 Πρόβλεψη της πορείας της νόσου μέχρι το τέλος Μαρτίου.

Μέχρι 31 Ιανουαρίου οι συμπτωματικές περιπτώσεις υπολογίζονται σε 126 χιλιάδες και οι ασυμπτωματικές αποτελούν το 44,7% των συνολικών μολύνσεων. Περισσότεροι από 4 εκατομμύρια άτομα θα έχουν αναρρώσει στο τέλος του Φεβρουαρίου και οι ενεργές κλινικές μολύνσεις θα αυξηθούν περίπου σε 129 χιλιάδες. Στο τέλος της προσομοίωσης εμφανίζεται μείωση των ενεργών μολύνσεων.



Εικόνα 3.1.10 Μετά τον Δεκέμβρη εμφανίζεται μείωση στο σύνολο των νοσηλευμένων εκτός ΜΕΘ και σταθεροποίηση του αριθμού στη ΜΕΘ.

Ο αριθμός των συνολικών θανάτων αποκλίνουν από τους καταγεγραμμένους μέχρι το τέλος του Δεκέμβρη (περίπου κατά 2.000) και στην συνέχεια αυξάνονται μέχρι τους 20.000 στο τέλος Φεβρουαρίου. Οι εισαγωγές στην ΜΕΘ διατηρούν σταθερή πορεία ενώ οι νοσηλείες σε απλές κλίνες εμφανίζουν μικρή αύξηση μετά τον Φεβρουάριο.

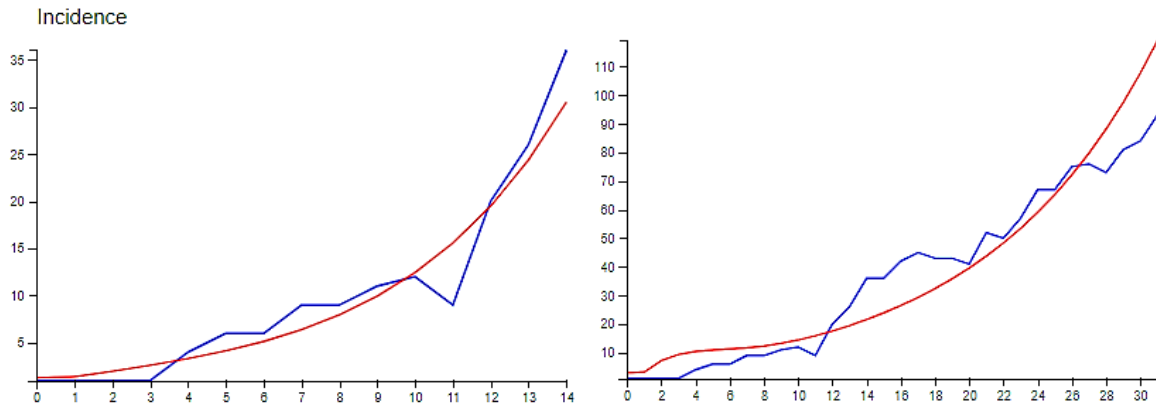


Εικόνα 3.1.11 Αναλογία υποκλινικών και κλινικών καταστάσεων στο δεύτερο διάστημα.

Οι περισσότερες καθημερινές μολύνσεις παρατηρήθηκαν το πρώτο διάστημα του Δεκέμβρη και σταδιακά μειώθηκαν. Ωστόσο με την άρση των μέτρων την 153^η ημέρα ακολούθησε έξαρση των περιστατικών.

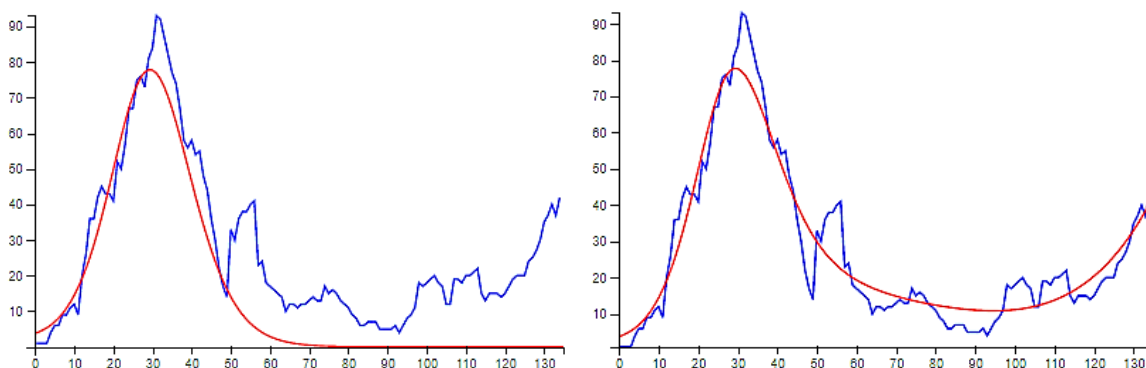
Numerus Model Builder Data and Simulation Analyses Covid-19

Στο NMB-DASA χρησιμοποιήθηκαν καθημερινά δεδομένα περιπτώσεων μόλυνσης (ομαλοποιημένα κατά 7 ημέρες) και θανάτων.



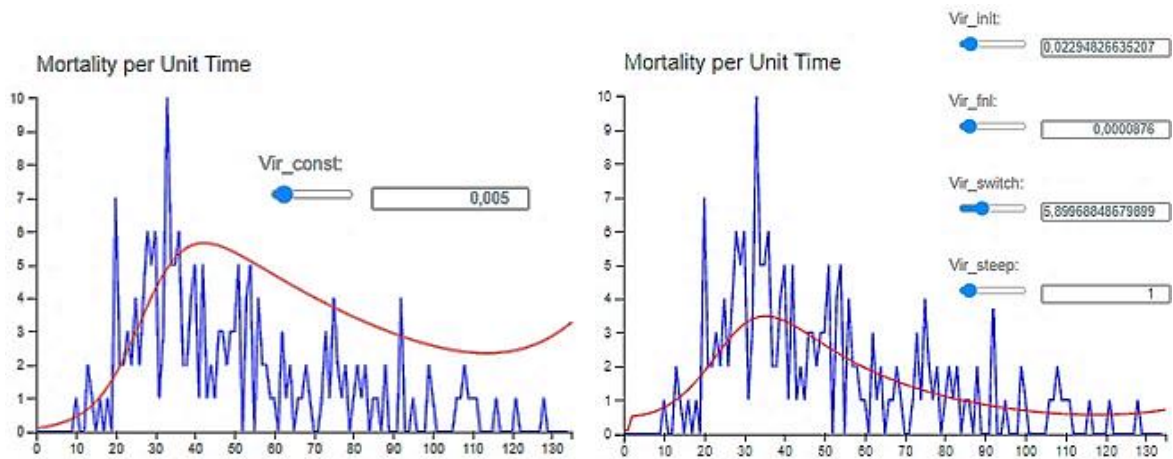
Εικόνα 3.1.12 Εξέλιξη της επιδημίας για τις πρώτες δύο εβδομάδες και έναν μήνα αντίστοιχα.

Η συνολική χρονική περίοδος των μολύνσεων διακρίνεται σε τρεις φάσεις. Το διάστημα από την πρωταρχική εμφάνιση του ιού μέχρι 22 Μαρτίου αποτελεί την πρώτη φάση, κατά την οποία δεν είχε εφαρμοστεί κανένα μέτρο, εκτός από τοπικές παρεμβάσεις και υπάρχει εκθετική αύξηση των κρουσμάτων. Η δεύτερη φάση συνεχίζει από 23 Μαρτίου, που τέθηκε σε ισχύ καθολικός περιορισμός μετακινήσεων μέχρι την άρση του όπου οι μολύνσεις μειώνονται. Η τελευταία φάση από την 4^η Μαΐου και έπειτα αντιστοιχεί στην περίοδο της «κοινωνικής χαλάρωσης» και εμφανίζει έξαρση των κρουσμάτων.



Εικόνα 3.1.13 . Γραφική παράσταση της πορείας μετάδοσης με ενεργοποιημένη την κοινωνική απόσταση (αριστερή απεικόνιση) και επιπλέον την κοινωνική χαλάρωση(δεξιά απεικόνιση).

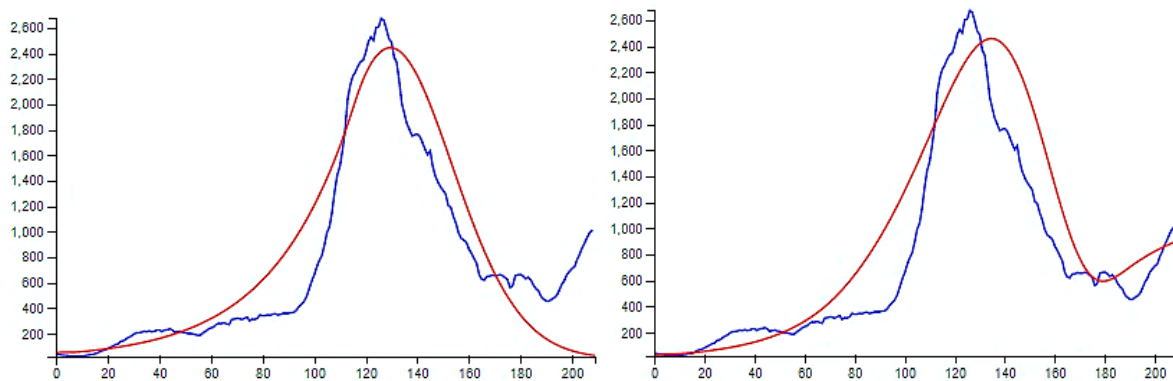
Η εκτίμηση του μοντέλου συμφωνεί με τα επιβεβαιωμένα περιστατικά καθ' όλη την διάρκεια της προσομοίωσης. Το ποσοστό θνητότητας χαρακτηρίζεται από την παράμετρο της μολυσματικότητας, η οποία αρχικά είχε υπολογιστεί 0,5%.



Εικόνα 3.1.14 Πορεία θνητότητας στην Ελλάδα με σταθερή τιμή και με ενεργές επιπλέον παραμέτρους.

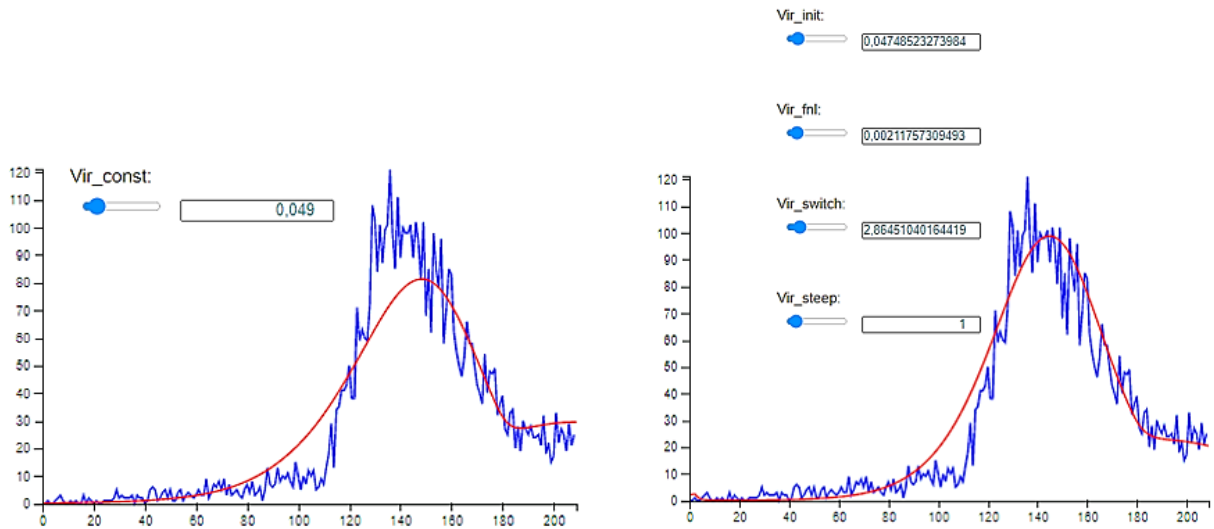
Ο ρυθμός των θανάτων από την 2^η εβδομάδα του Απριλίου ακολουθεί φθίνουσα πορεία. Στην περίπτωση εισαγωγής επιπρόσθετων παραμέτρων για πιο αντιπροσωπευτική τιμή μολυσματικότητας παράγεται ακριβέστερο αποτέλεσμα με καλύτερη προσαρμογή.

Τα επόμενα γραφήματα παρουσιάζουν εκτιμήσεις σχετικά με το ακόλουθο διάστημα και έναρξη του μέτρου την 7^η Νοεμβρίου με συνολική ισχύ μέχρι τέλος Ιανουαρίου.



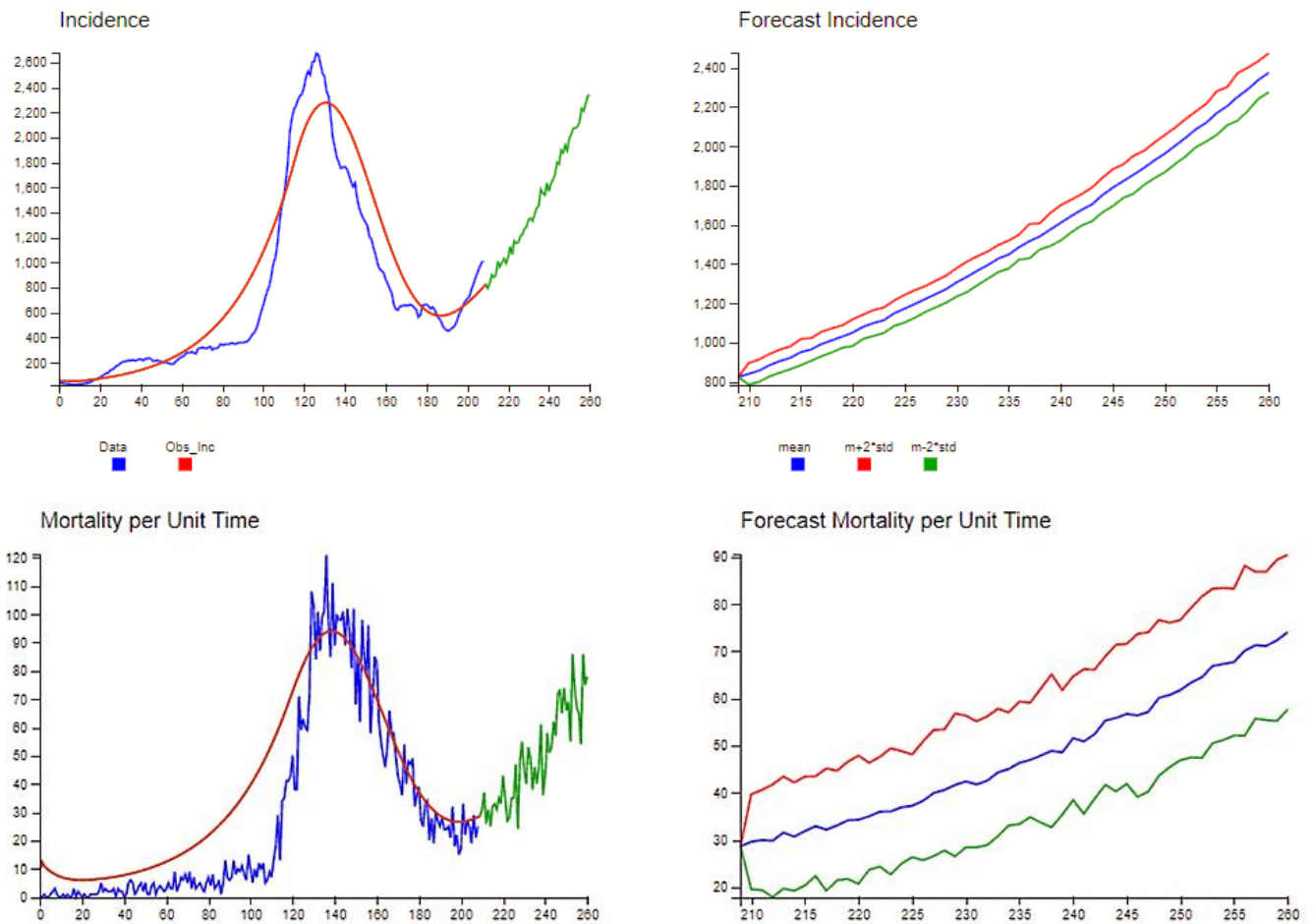
Εικόνα 3.1.15 Η πρόοδος της νόσου με ενεργό το μέτρο της κοινωνικής απόστασης μέχρι τέλος Ιανουαρίου (αριστερή γραφική παράσταση) και επιπλέον ενεργή παράμετρο την κοινωνική χαλάρωση (δεξιά γραφική παράσταση) έπειτα την άρση του μέτρου.

Το Numerus MB εκτιμά μεγαλύτερο πλάτος καμπύλης από αυτή των δεδομένων, επομένως μεγαλύτερης διάρκειας. Διακρίνεται απότομη άνοδος στο τέλος της προσομοίωσης καθώς αφορά το στάδιο της κοινωνικής χαλάρωσης και πιθανόν να υπάρξει αύξηση των λοιμώξεων. Το ποσοστό θνητότητας στην αρχή της περιόδου που μελετάται ήταν σε υψηλό επίπεδο και ισοδυναμούσε με 4,9%.



Εικόνα 3.1.16 Πορεία της θνητότητας με σταθερή παράμετρο για την αρχή της περιόδου και με ενεργεί την μεταβλητή της μολυσματικότητας αντίστοιχα.

Η καμπύλη που δημιουργείται προσαρμόζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια όταν δεν θεωρείται σταθερή η μολυσματικότητα, αλλά καθορίζεται από επιπλέον παραμέτρους. Για να παραχθεί όσο το δυνατόν καλύτερη εκτίμηση θα πρέπει το μοντέλο αν συμβαδίζει με τα υπάρχοντα δεδομένα.

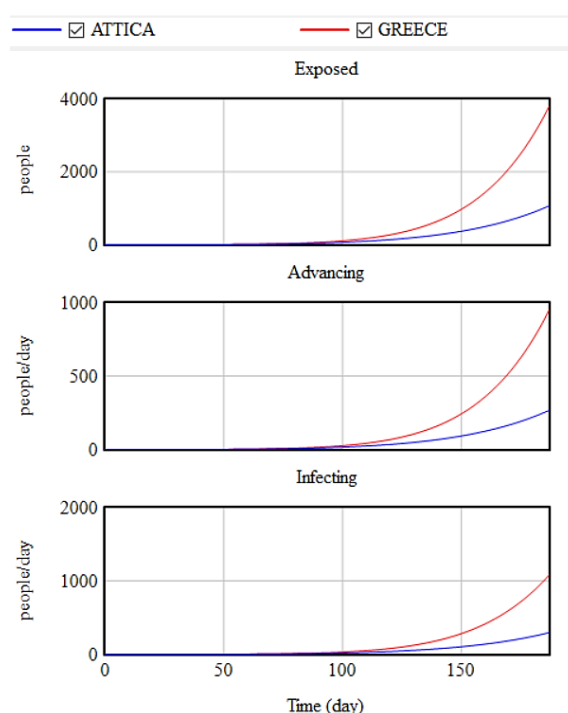


Εικόνα 3.1.17 Στοχαστικό μοντέλο πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου μέχρι τον 31 Μαρτίου 2021.

Η πρόβλεψη που δημιούργησε για τους επόμενους τρεις μήνες Εικόνα 3.1.17 εκτιμά έξαρση των περιστατικών μόλυνσης και της θνητότητας.

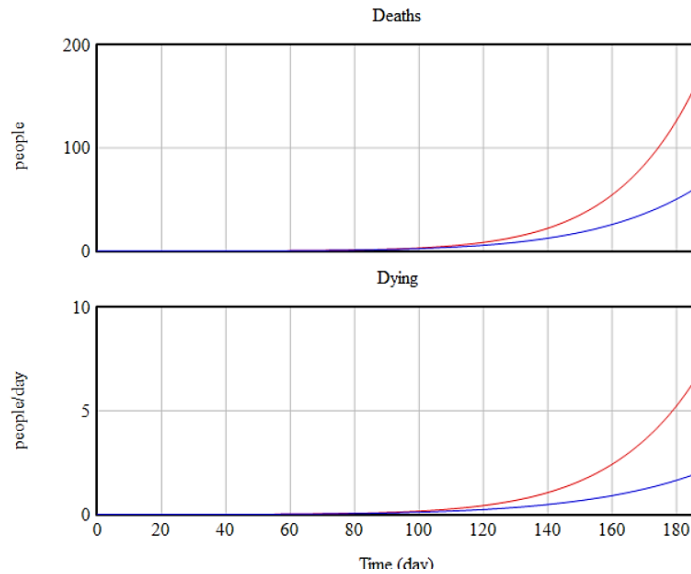
Vensim PLE

Το Vensim PLE εκτελεί παράλληλα προσομοίωση για την Ελλάδα και την Αττική. Επίσης ως απλοποίηση θεωρεί ότι η κατηγορία Exposed αποτελεί την εκτίμηση του ασυμπτωματικού πληθυσμού, καθώς αντιστοιχεί στα άτομα που εκτέθηκαν στο ιό και με το πέρασ του χρόνου επώασης δεν εμφάνισαν συμπτώματα της νόσου. Αρχικά η προσομοίωση διενεργήθηκε για το πρώτο διάστημα (26 Φεβρουαρίου ως 31 Αυγούστου 2020) με επιβολή καθολικών μέτρων 26 ημέρες μετά την εμφάνιση του πρώτου κρούσματος.



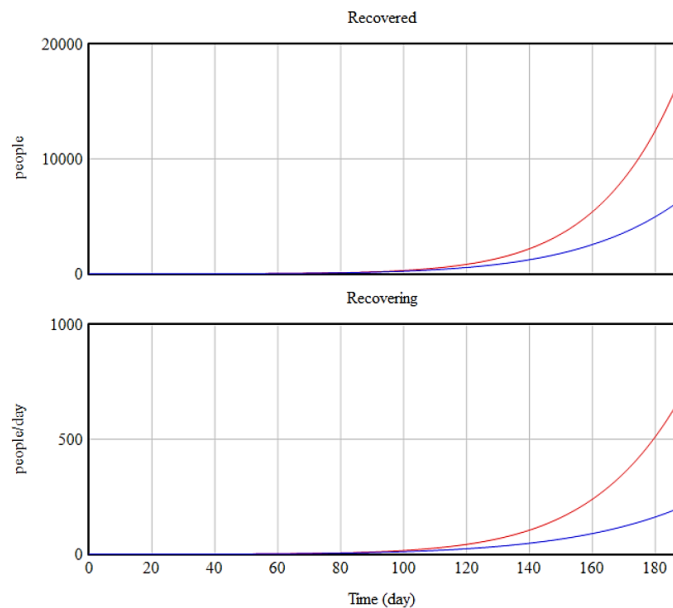
Εικόνα 3.1.18 Ασυμπτωματικός πληθυσμός, ρυθμός μετάβασης στην μολυσμένη κατάσταση και σύνολο ενεργών περιπτώσεων για το αρχικό διάστημα μελέτης.

Ο πληθυσμός των ασυμπτωματικών μέχρι το τέλος του Αυγούστου στην Ελλάδα υπολογίστηκε 4 χιλιάδες από τους οποίους οι 1.000 βρίσκονται στην Αττική. Η κατάσταση Advancing αντιπροσωπεύει την αναλογία των ατόμων που έχουν εκτεθεί τον μολυσματικό παράγοντα και μετά την περίοδο επώασης εμφανίζουν συμπτώματα. Στην Ελλάδα θεωρεί πως μέχρι το τέλος της προσομοίωσης θα εντοπίζονται 900 άτομα κάθε ημέρα που θα μεταβαίνουν στην μολυσματική κατάσταση. Η παράσταση Infecting, που αντιστοιχεί στα ενεργά κρούσματα μαζί με τις νέες καθημερινές περιπτώσεις έκθεσης, εκτιμά περισσότερα από χίλια άτομα για την χώρα και λιγότερα από 400 για την Αττική.



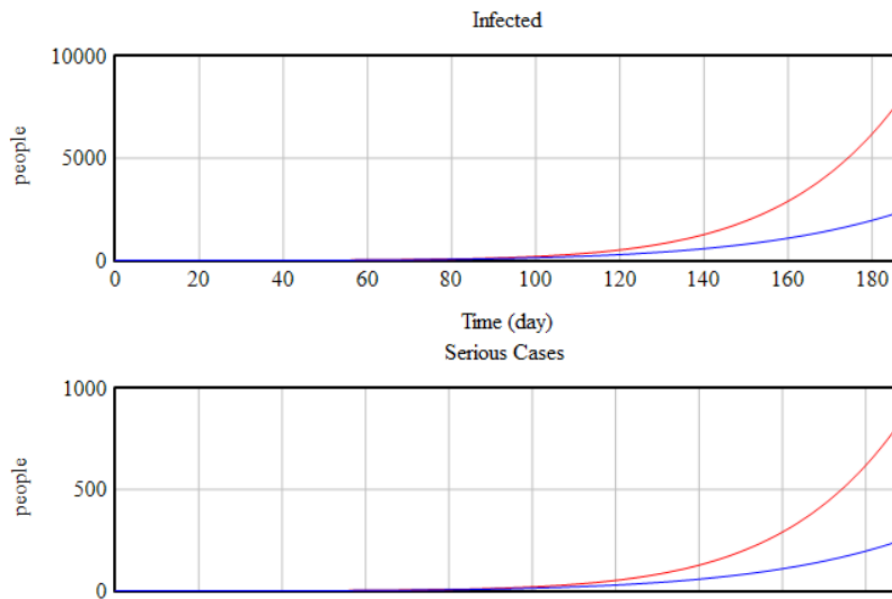
Εικόνα 3.1.19 Αθροιστικοί θάνατοι και θνητότητα στην Ελλάδα και στην Αττική για το αρχικό διάστημα μελέτης.

Η εκτίμηση των συνολικών θανάτων μέχρι το τέλος του Αυγούστου απέκλινε από τους καταγεγραμμένους στην Ελλάδα όσο και στην Αττική. Συγκεκριμένα η εκτιμώμενη τιμή είναι 36,3% μικρότερη με βάση τα δεδομένα θανάτων για την Ελλάδα και μικρότερο ποσοστό σφάλματος για την Αττική.



Εικόνα 3.1.20 Πλήθος ατόμων που ανάρρωσαν και ρυθμός ανάρρωσης για την Ελλάδα και την Αττική στο αρχικό διάστημα μελέτης.

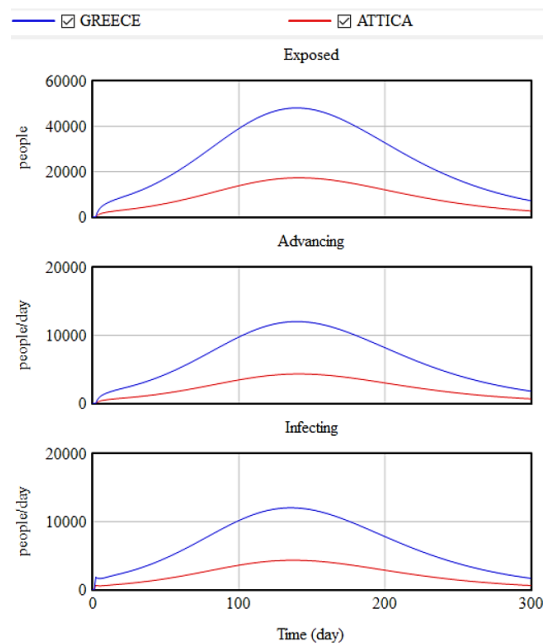
Συνολικά υπολογίστηκε ότι θεραπεύτηκαν περισσότεροι από 16 χιλιάδες και 6 χιλιάδες, στην Ελλάδα και στην Αττική αντίστοιχα. Υπολογίζει πως καθημερινά αναρρώνουν περίπου 600 ασθενείς (δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικά διαθέσιμα δεδομένα για την αξιολόγηση του ρυθμού ανάρρωσης).



Εικόνα 3.1.21 Εξέλιξη συμπτωματικών ασθενών σε Ελλάδα και Αττική και οι συνολικές σοβαρές περιπτώσεις ασθενών στο αρχικό διάστημα μελέτης.

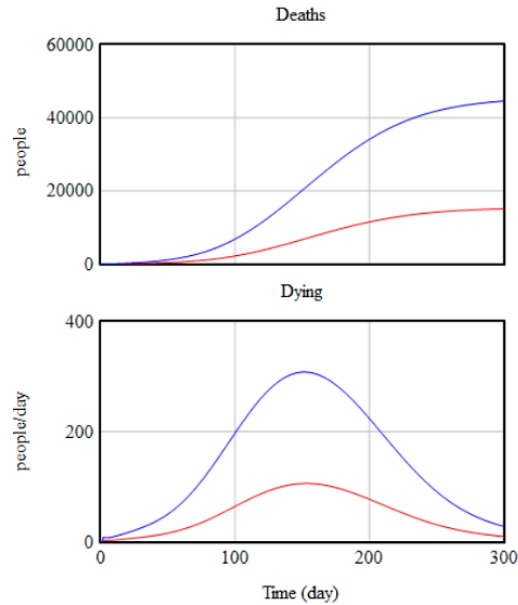
Το Vensim στο τέλος της προσομοίωσης υπολογίζει για την Ελλάδα λιγότερους από 8 χιλιάδες συμπτωματικούς ενώ για την Αττική περίπου 2.600 ασθενείς. Το σύνολο των μολύνσεων που καταγράφηκαν (συμπτωματικές και ασυμπτωματικές περιπτώσεις) στην Ελλάδα την συγκεκριμένη περίοδο ήταν περίπου 11.500 και στην Αττική 3.600 αντίστοιχα. Οι τιμές της εκτίμησης συμφωνούν με τα επιβεβαιωμένα κρούσματα χωρίς να υπάρχει σαφής διαχωρισμός των κλινικών και υποκλινικών περιπτώσεων στα δεδομένα.

Η προσομοίωση επαναλαμβάνεται για το επόμενο διάστημα, από τον Σεπτέμβρη μέχρι τέλος Μαρτίου(212^η ημέρα).



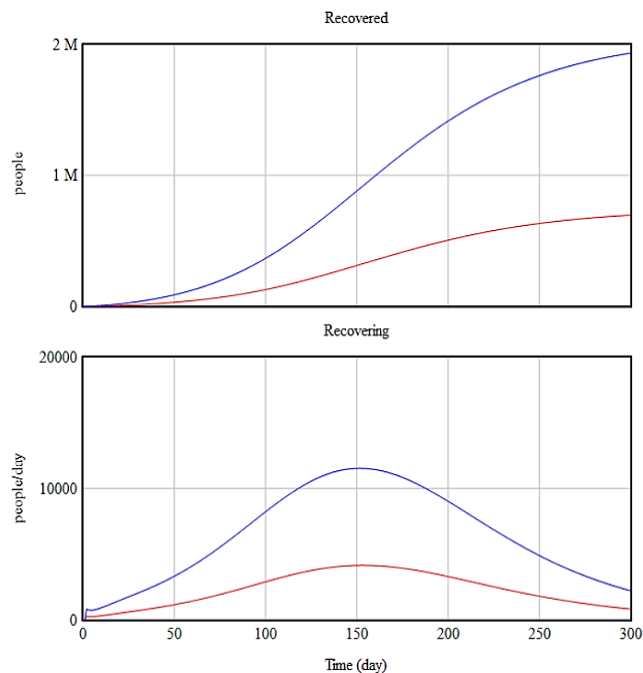
Εικόνα 3.1.22 Ασυμπτωματικός πληθυσμός, ρυθμός μετάβασης στην μολυσμένη κατάσταση και σύνολο ενεργών περιπτώσεων για το δεύτερο διάστημα μελέτης.

Το πλήθος των ασυμπτωματικών παρουσιάζει μείωση στο τέλος του Φεβρουαρίου (181^η ημέρα) στην Ελλάδα και στην Αττική με σταθερό ρυθμό. Μέχρι 31 Μαρτίου φαίνεται να είναι περισσότερες από 30 χιλιάδες οι ασυμπτωματικοί ασθενείς στην χώρα. Οι καθημερινές μολύνσεις έχουν μειωθεί σημαντικά την 212^η ημέρα και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος.



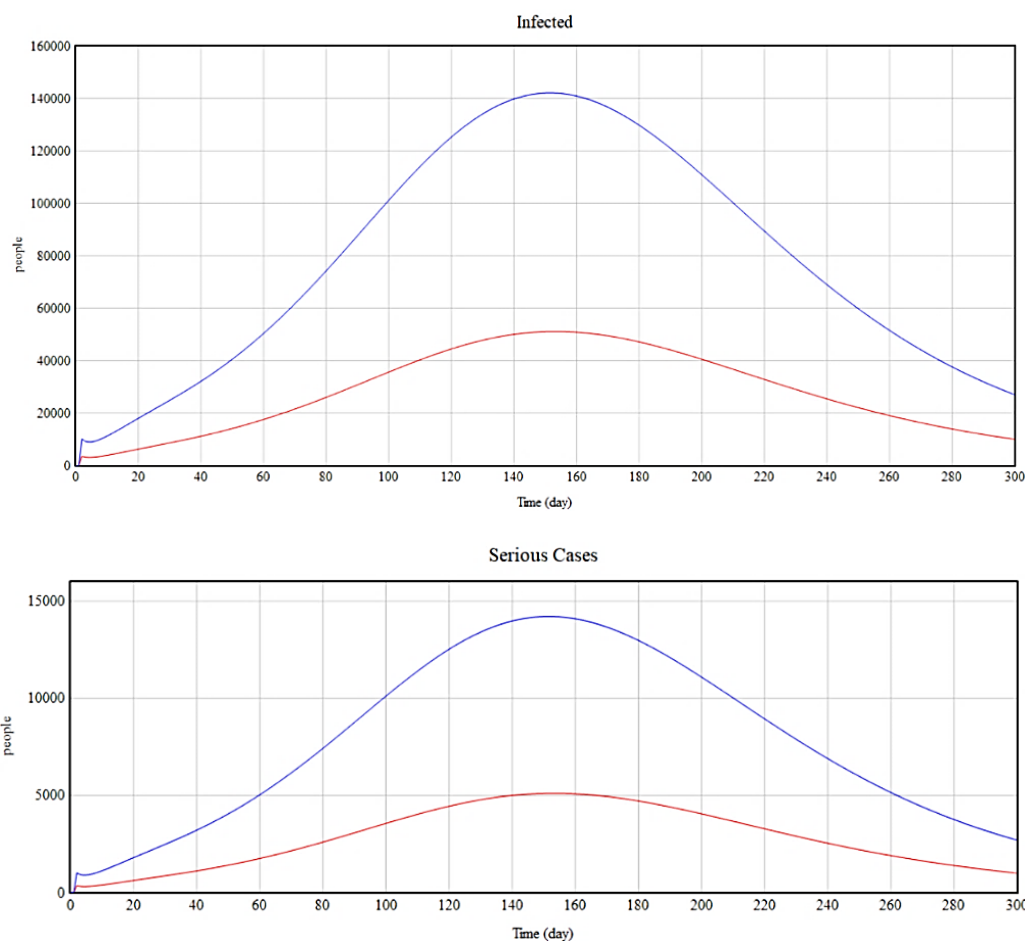
Εικόνα 3.1.23 Αθροιστικοί θάνατοι και πορεία θνητότητας στην Ελλάδα και στην Αττική για το δεύτερο διάστημα μελέτης.

Η εκτίμηση των θανάτων στην Ελλάδα μέχρι αρχές Ιανουαρίου υπερβαίνει τα πραγματικά δεδομένα σχεδόν στο διπλάσιο. Στην Αττική εκτιμάται μέχρι τέλος Μαρτίου περίπου 12.300 θάνατοι ενώ στην Ελλάδα υπολογίζονται σχεδόν 200 ημερήσιοι θάνατοι.



Εικόνα 3.1.24 Πλήθος ατόμων που ανάρρωσαν και ρυθμός ανάρρωσης για την Ελλάδα και την Αττική στο δεύτερο διάστημα μελέτης.

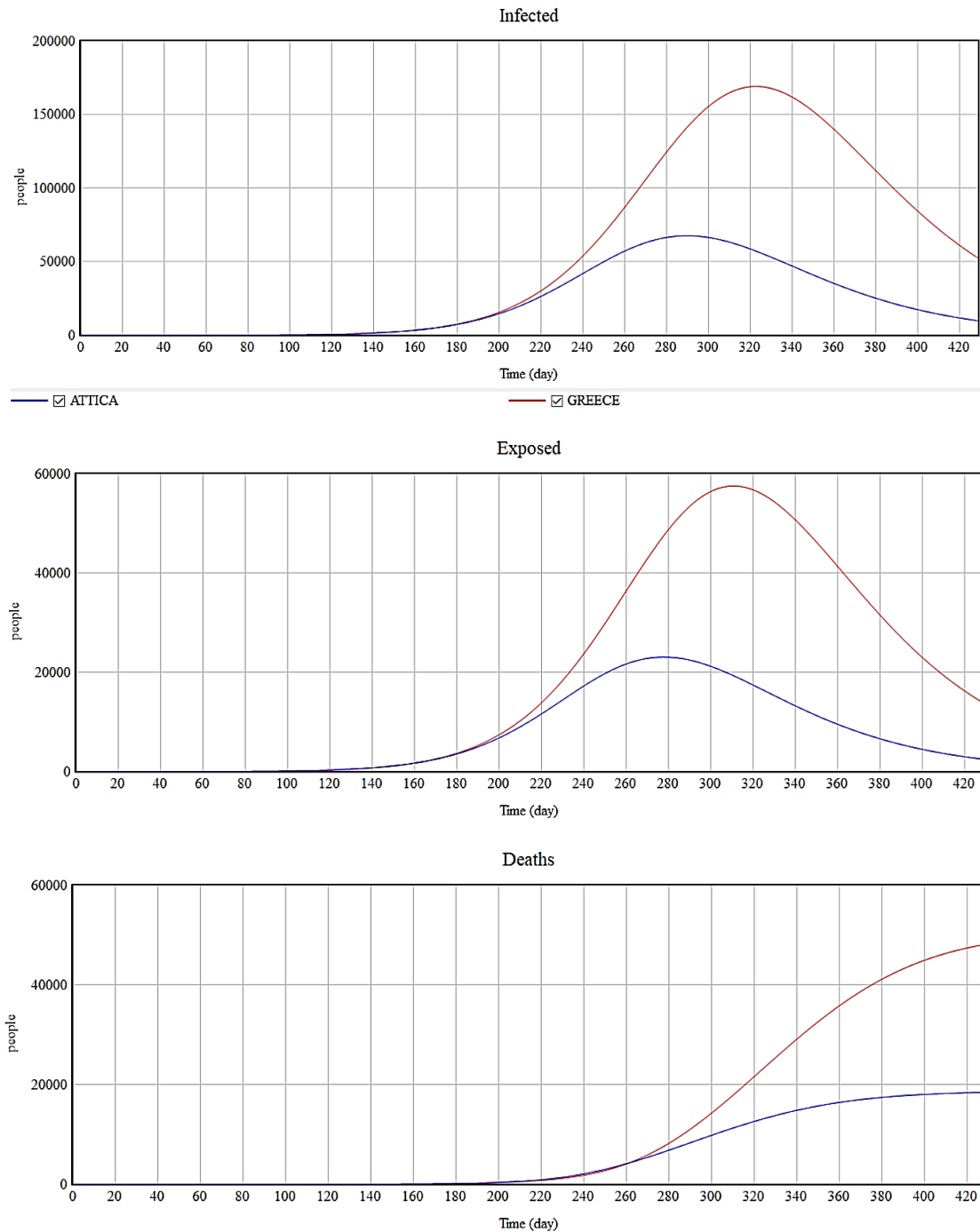
Την 31^η Μαρτίου υπολογίζει πως θα έχουν αναρρώσει συνολικά 1,5 εκατομμύρια άνθρωποι και αντίστοιχα 540.000 στην Αττική.



Εικόνα 3.1.25 Εξέλιξη συμπτωματικών ασθενών σε Ελλάδα και Αττική και οι συνολικές σοβαρές περιπτώσεις ασθενών στο δεύτερο διάστημα μελέτης.

Έξαρση των συμπτωματικών παρατηρείται τον Ιανουάριο ενώ κατά τον Φεβρουαρίου μειώνονται σημαντικά τα περιστατικά. Στο διάστημα αυτό οι σοβαρές περιπτώσεις ασθενών εκτιμώνται 5 χιλιάδες ανά ημέρα στην Αττική. Οι κλινικές μολύνσεις στο τέλος του Μαρτίου υπολογίζονται περίπου στις 100 χιλιάδες σε όλη την Ελλάδα. Το σύνολο των συμπτωματικών ασθενών στην Αττική την 1^η Μαρτίου(182^η ημέρα της προσομοίωσης) υπολογίζεται σε 46 χιλιάδες και μετά από έναν μήνα ελαττώθηκε κατά 13%.

Συμπληρωματικά, αποτελέσματα από το πρώτο περιστατικό μόλυνσης μέχρι το τέλος Απριλίου 2021 παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.1.26 .

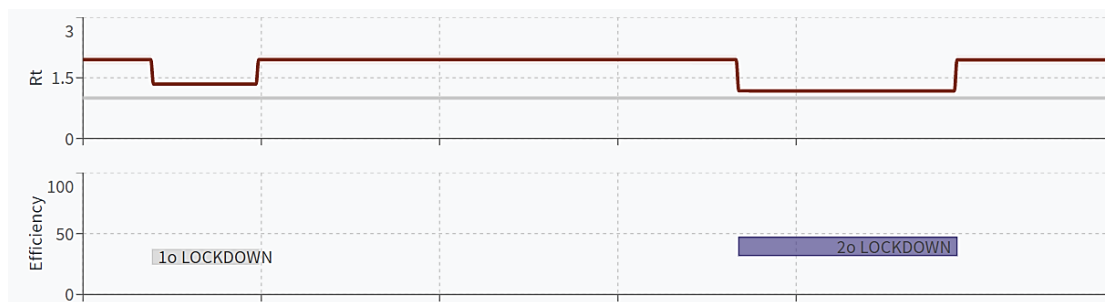


Εικόνα 3.1.26 Καμπύλες αναπαράστασης των μολυσματικών, ασυμπτωματικών και των αθροιστικών θανάτων για την συνολική περίοδο μελέτης.

Από τις αρχές του Δεκεμβρίου παρουσιάζεται ο μέγιστος αριθμός κλινικών και υποκλινικών περιπτώσεων και στο τέλος Ιανουαρίου αρχίζει η πτώση της καμπύλης. Σχετικά με τους θανάτους, η Αττική φαίνεται να διατηρεί σταθερό αριθμό από τον Απρίλιο και έπειτα.

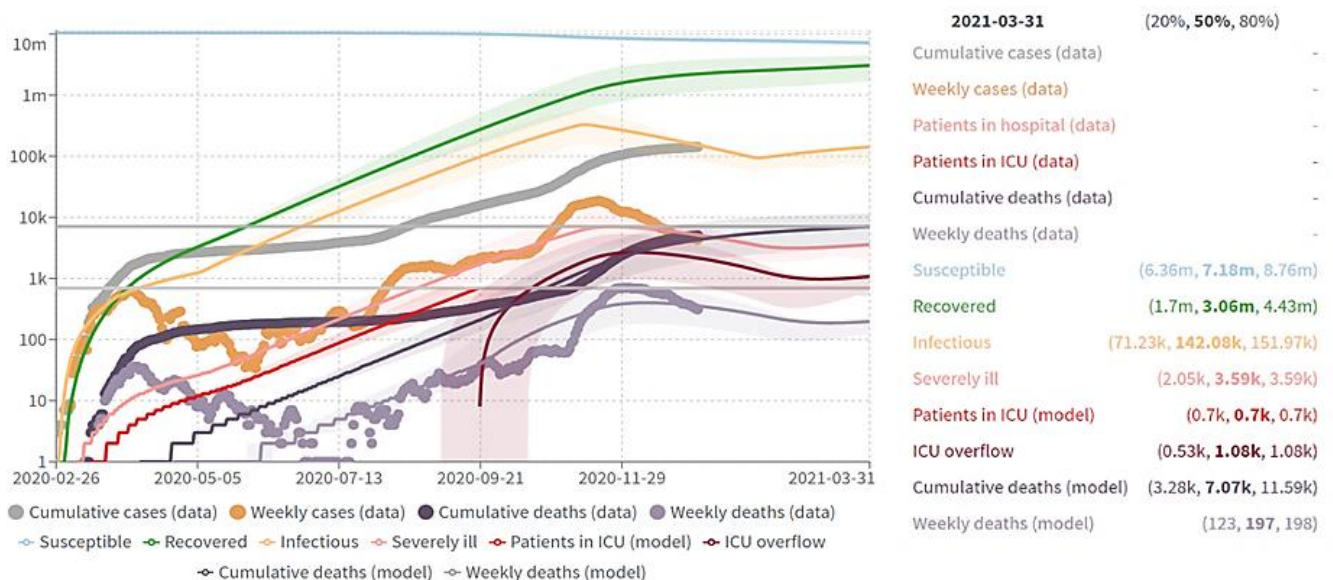
COVID-19 Scenarios

Η προσομοίωση με το COVID19 Scenarios περιλαμβάνει και τις δύο περιόδους περιορισμών (του Μαρτίου και του Νοεμβρίου) για να υπολογίσει την πιθανή πορεία εξάπλωσης του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα. Λόγω αβεβαιότητας του ποσοστού επίδρασης της εποχιακής διακύμανσης θεωρείται μηδέν. Το χρονικό διάστημα, εκτός των ημερών που επιβλήθηκαν μέτρα, υπήρξαν παρεμβάσεις για την τήρηση των κοινωνικών αποστάσεων. Εν τούτοις, δεν είναι γνωστά τέτοια δεδομένα για κάθε ηλικιακή ομάδα αλλά εφαρμόζεται απομάκρυνση των ηλικιωμένων ατόμων σε ποσοστό 34% καθώς όσοι διέμεναν σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων καθώς τηρούσαν αυστηρά μέτρα [18].



Εικόνα 3.1.27 Πορεία του R_t και αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου.

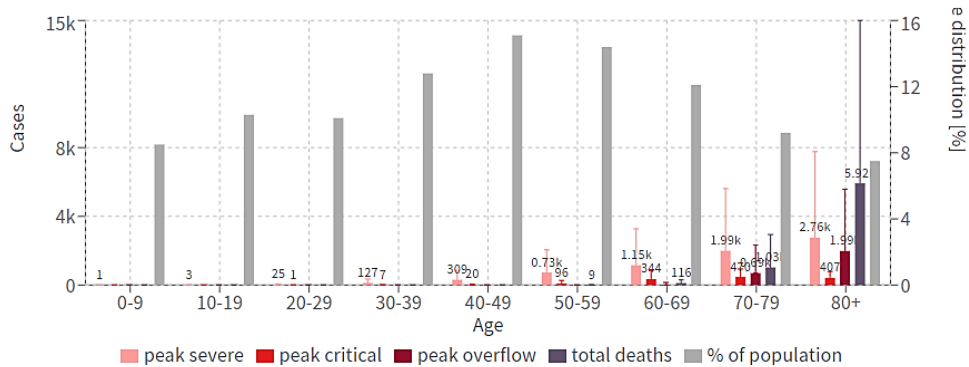
Η μεγαλύτερη διάρκεια της δεύτερης περιόδου παρεμβάσεων, επέφερε σημαντική μείωση της παραμέτρου R_t .



Εικόνα 3.1.28 Εξέλιξη της πανδημίας από την πρώτη μόλυνση μέχρι 31 Μαρτίου.

Την 1^η Ιανουαρίου 2021 τα μολυσμένα άτομα εκτιμήθηκαν 165,12 χιλιάδες και μέχρι την 1^η Φεβρουαρίου ελαττώθηκαν σε 97,06 χιλιάδες. Σε σοβαρή κατάσταση υπολογίστηκαν τρεις χιλιάδες ασθενείς και 700 νοσηλευμένοι σε κλίνες ΜΕΘ. Οι αθροιστικοί θάνατοι ως τότε εκτιμήθηκαν 5.410 με 265 εβδομαδιαία. Από τον

Μάρτιο υπολογίστηκε μείωση των σοβαρών περιστατικών αλλά αύξηση των κρουσμάτων μόλυνσης και των θανάτων. Μέχρι το τέλος του Μαρτίου επήλθε περαιτέρω αύξηση αυτών, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε ΜΕΘ διατηρήθηκε σταθερός.



Εικόνα 3.1.29 Κατανομή των μολύνσεων σε σχέση με την ηλικία.

Οι περισσότεροι θάνατοι αντιστοιχούν σε ηλικιωμένους και συγκεκριμένα σε άτομα άνω των ογδόντα ετών.



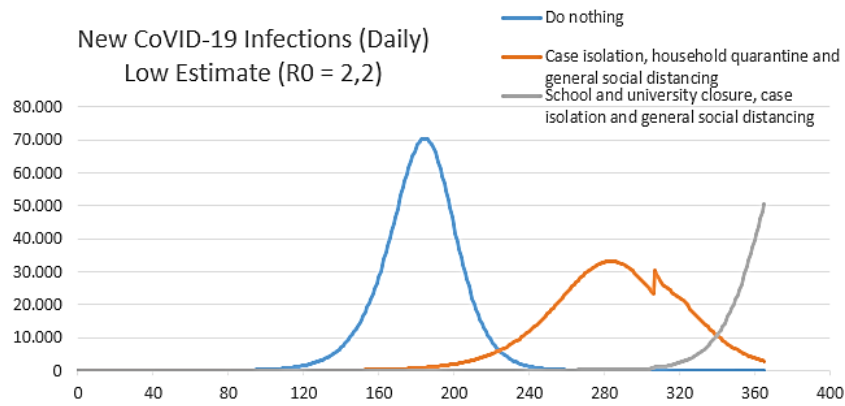
Εικόνα 3.1.30 Συνολικά στοιχεία για το διάστημα της προσομοίωσης.

3.2. Μοντελοποίηση για τα δεδομένα της Αττικής

Σημειώνεται πως οι μολύνσεις της Αττικής αποτελούν περίπου το 66% των επιβεβαιωμένων περιπτώσεων της χώρας.

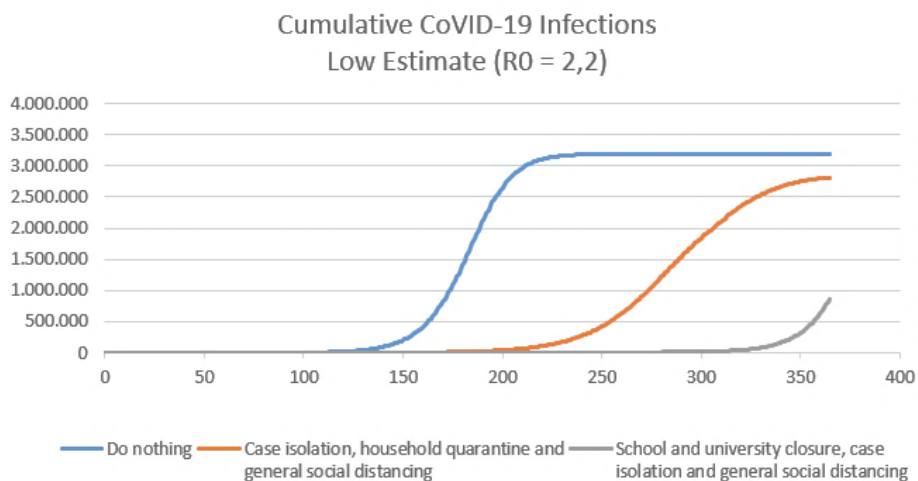
COVID19Surge

Για τον πληθυσμό της Αττικής εφαρμόζονται μέτρα διαφορετικής αποτελεσματικότητας για την πιθανή έκβαση μέχρι τον Μάρτιο. Εκτελέστηκε από την 12^η Μαρτίου και συνυπολογίστηκαν τα κρούσματα 14 ημέρες πριν την έναρξη.



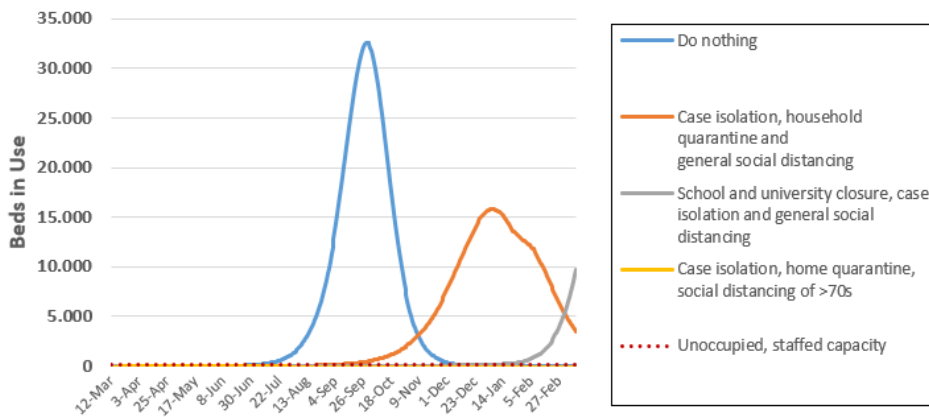
Εικόνα 3.2.1 Πορεία καθημερινών μολύνσεων με εφαρμογή μέτρων.

Η εφαρμογή των μέτρων καθυστέρησε την έξαρση των μολύνσεων και μείωσε τα κρούσματα σημαντικά. Οι αθροιστικές μολύνσεις (Εικόνα 3.2.2) υπολογίζεται ότι θα ανέρχονταν τις 58.000 στο τέλος Ιανουαρίου και ύστερα θα παρουσίαζαν σημαντική αύξηση, ενώ θα ξεπερνούσαν τα 2 εκατομμύρια εάν εφαρμοζόταν μόνο το μέτρο ήπιας αυστηρότητάς. Οι αθροιστικές εκτιμήσεις περιλαμβάνει κλινικές και υποκλινικές περιπτώσεις.



Εικόνα 3.2.2 Αθροιστικές μολύνσεις με εφαρμογή διαφορετικών μέτρων.

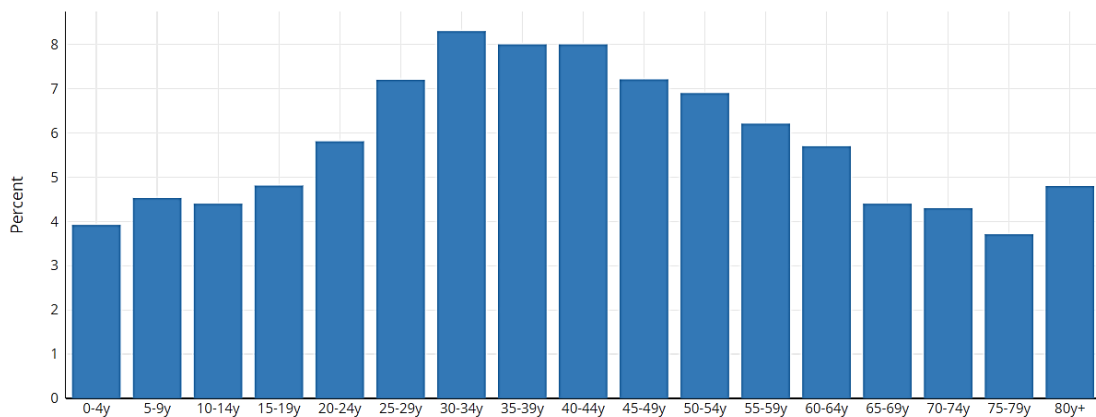
Οι αθροιστικές μολύνσεις στην Αττική ξεπερνούν τις 500.000 μέχρι τον Μάρτιο 2021 με εφαρμογή του αυστηρού μέτρου. Ενώ αποκλειστικά με την πρώτη παρέμβαση θα είχε μολυνθεί σχεδόν ολόκληρος ο πληθυσμός.



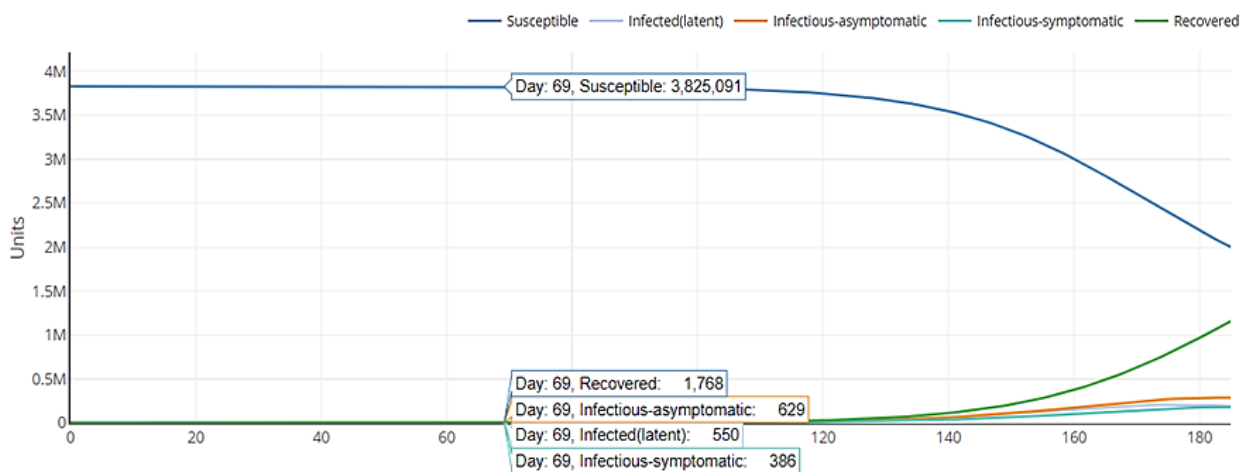
Εικόνα 3.2.3 Κατειλημμένες κλίνες ΜΕΘ-COVID στην Αττική.

Η καμπύλη των εισαγωγών στην ΜΕΘ, παρουσιάζει εκθετική αύξηση όταν τα μέτρα δεν ισχύουν πλέον και συνολικά σε όλη την προσομοίωση υπολογίζει 14.534 εισαγωγές στην ΜΕΘ-Covid. Οι απαιτήσεις σε απλές κλίνες είναι περισσότερες λόγω του πρώτου μέτρου ελέγχου (βλ. Παράρτημα 6.1).

Epidemix

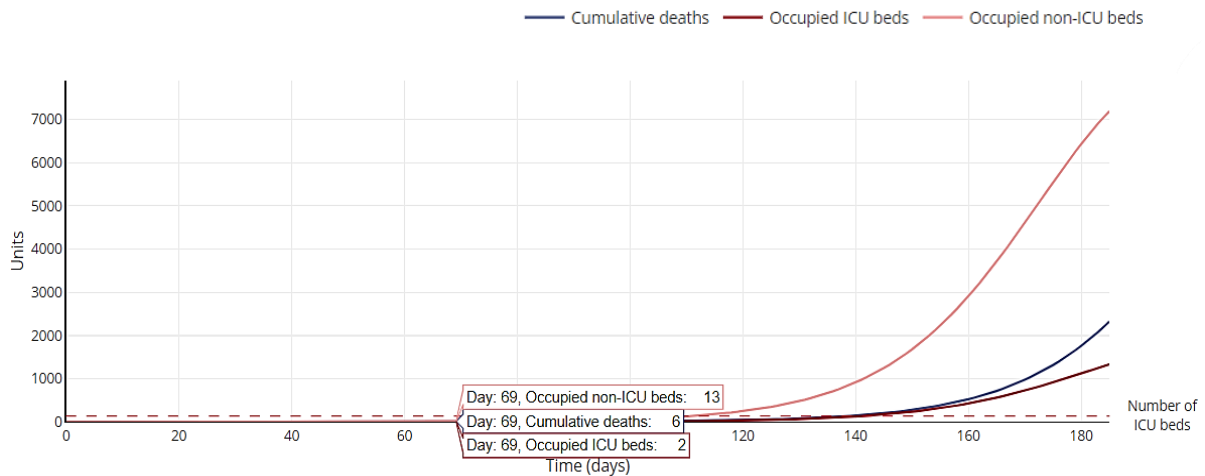


Εικόνα 3.2.4. Ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού της Αττικής.



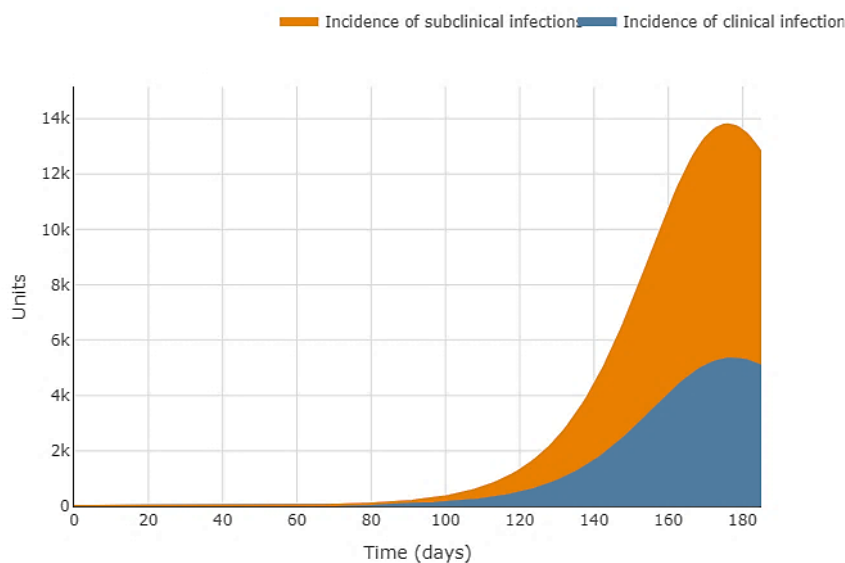
Εικόνα 3.2.5 Εκτίμηση της πορείας των μολύνσεων στην Αττική.

Με το πέρας των μέτρων (69^η ημέρα αντιστοιχεί στην 5^η Μαΐου), το μοντέλο εκτιμά συνολικές μολύνσεις στην Αττική περίπου τρεις χιλιάδες (συμπεριλαμβανομένων και των ατόμων που ανάρρωσαν). Την δεδομένη περίοδο στην Αττική είχαν επιβεβαιωθεί συνολικά 1.496 και στην πλειονότητα τους αντιστοιχούσαν σε συμπτωματικούς ασθενείς καθώς δεν διενεργούνταν μεγάλος αριθμός δοκιμών ώστε να εντοπιστούν οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις. Στην συνέχεια υπάρχει αύξηση των μολύνσεων και ως το τέλος του καλοκαιριού αποκλίνει, αφού το σύνολο των συμπτωματικών ξεπερνά τους 180 χιλιάδες ασθενείς.



Εικόνα 3.2.6 Πορεία των θανάτων και των εισαγωγών στα Νοσοκομεία.

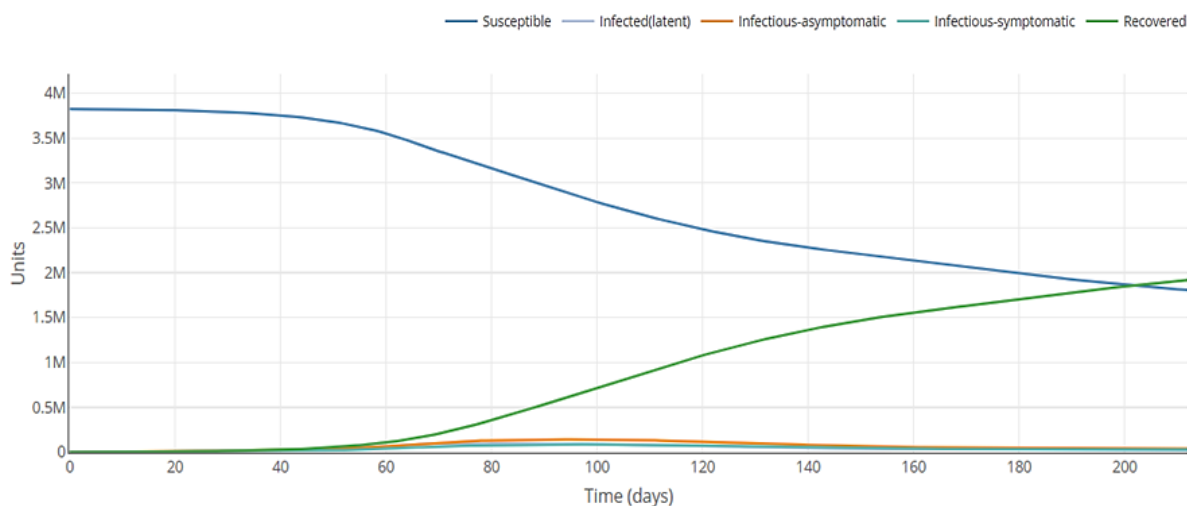
Συνολικά υπήρχαν 75 διαθέσιμες κλίνες ΜΕΘ-COVID στην Αττική μέχρι τον Αύγουστο και μέχρι 30 Νοεμβρίου ανέρχονται σε 149. Οι θάνατοι που καταμετρήθηκαν είναι σημαντικά λιγότεροι από τους καταγεγραμμένους. Οι νοσηλείες σε ΜΕΘ στο τέλος του Αυγούστου εκτιμήθηκαν περίπου 2 χιλιάδες και εκτός ΜΕΘ περισσότερες από 7 χιλιάδες. Η εκτίμηση για τον αριθμό των θανάτων απέκλινε από τα πραγματικά δεδομένα (καταγράφηκαν 53 θάνατοι).



Εικόνα 3.2.7 Αναλογία υπο-κλινικών και κλινικών περιπτώσεων.

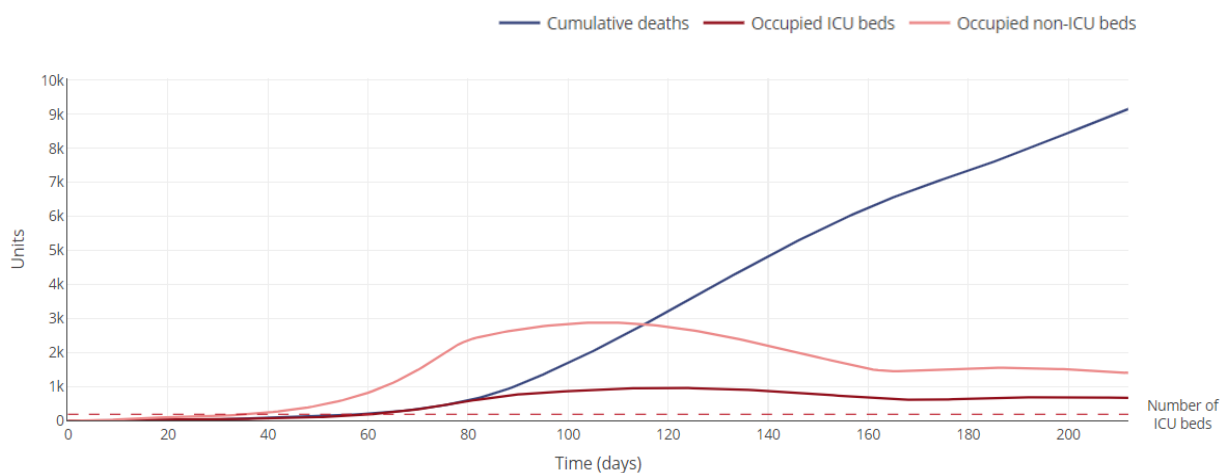
Αύξηση των καθημερινών περιστατικών μόλυνσης υπολογίζεται τους τελευταίους δύο μήνες όπως εκτιμάται από την Εικόνα 3.2.7. Οι υποκλινικές καταστάσεις αντιστοιχούν στο 61% των μολύνσεων στο τέλος της περιόδου.

Τα επόμενα γραφήματα αναφέρονται στο διάστημα από τον Σεπτέμβρη μέχρι 31 Μαρτίου.



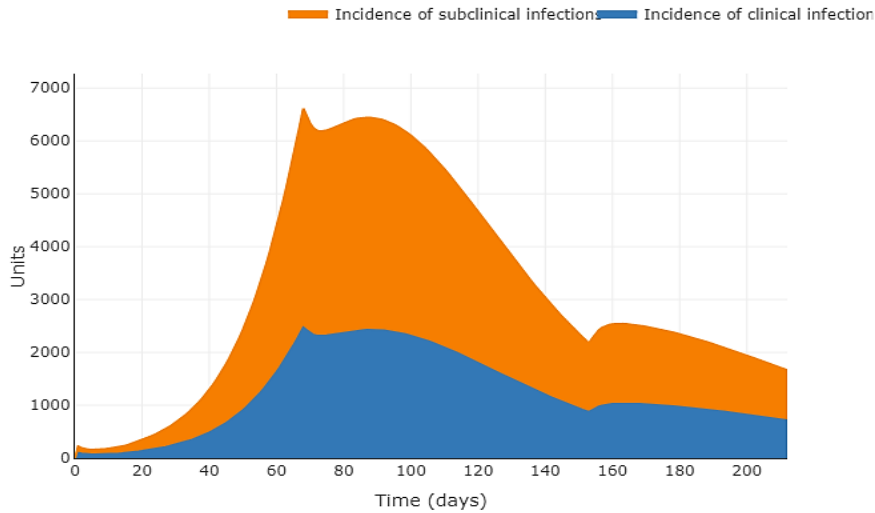
Εικόνα 3.2.8 Εξέλιξη των μολύνσεων στην Αττική.

Τις τελευταίες ημέρες του Ιανουαρίου οι συμπτωματικές μολύνσεις πλησιάζουν τις 40 χιλιάδες και οι ασυμπτωματικές τις 60 χιλιάδες. Σε διάρκεια ενός μήνα καταγράφεται μείωση στις μολύνσεις κατά 5 και 10 χιλιάδες αντίστοιχα, καθώς οι περισσότεροι θεραπεύτηκαν είτε οδηγήθηκαν σε άλλη κατάσταση. Επίσης εκτιμά πως στο τέλος Ιανουαρίου 2021 θα υπάρχουν 5.700 θάνατοι, ωστόσο βάση των πραγματικών στοιχείων η τιμή αυτή αντιστοιχεί στους συνολικούς θανάτους της χώρας.



Εικόνα 3.2.9 Πορεία των θανάτων και τον εισαγωγών στο Νοσοκομείο.

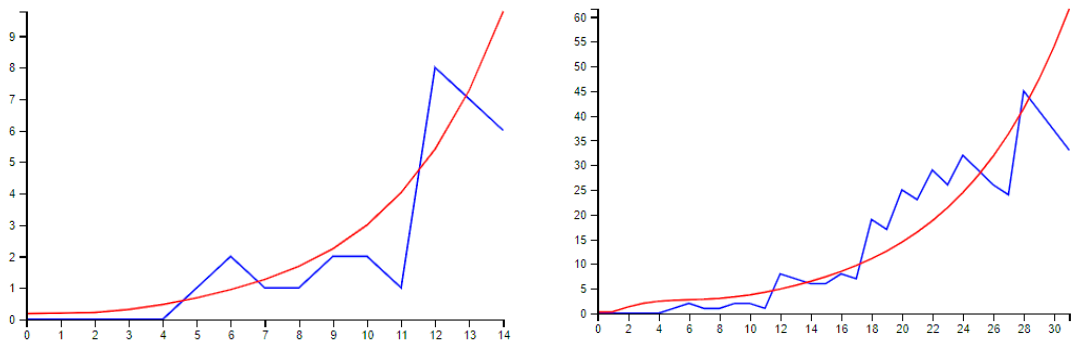
Διακρίνεται αύξηση των νοσηλειών μετά τον Οκτώβριο και σημαντική μείωση τον Φεβρουάριο. Στο τέλος του Μαρτίου οι κατειλημμένες κλίνες ΜΕΘ υπολογίζονται σε 673 ενώ οι απλές Νοσοκομειακές κλίνες σε 1.407 .



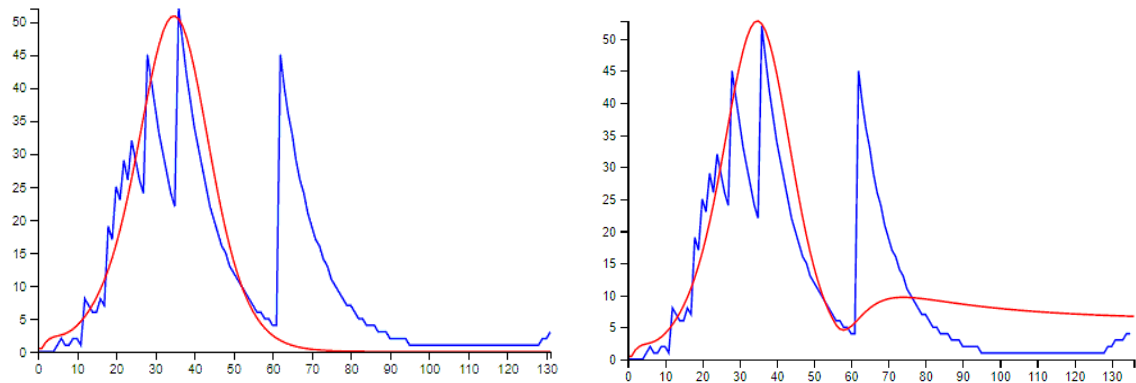
Εικόνα 3.2.10 Υπο-κλινικές και κλινικές περιπτώσεις.

Η πορεία των μολύνσεων στην Αττική ακολουθεί την αντίστοιχη της χώρας και εκτιμά το υψηλότερο ποσοστό των περιπτώσεων το διάστημα του Δεκεμβρίου.

Numerus Model Builder Data and Simulation Analyses Covid-19

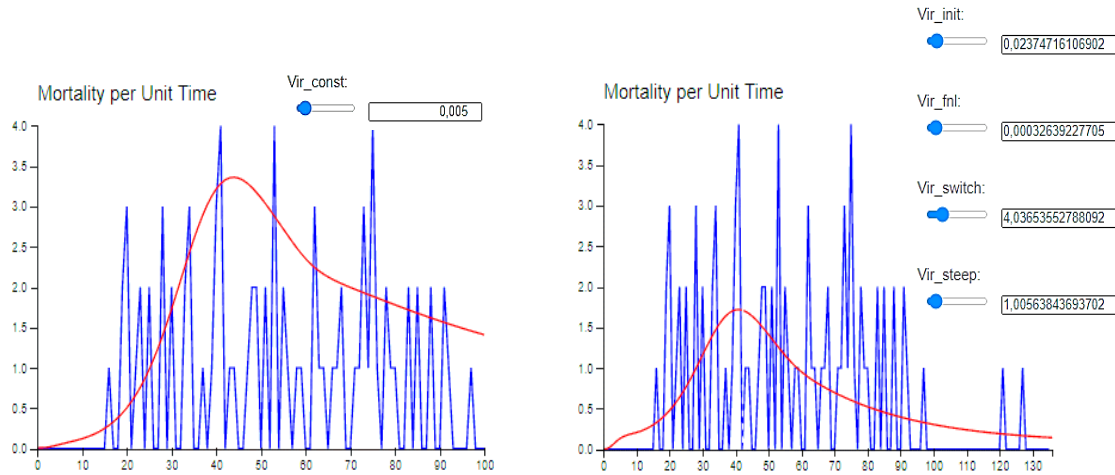


Εικόνα 3.2.11 Πορεία των μολύνσεων στην Αττική για 14 και 31 ημέρες.



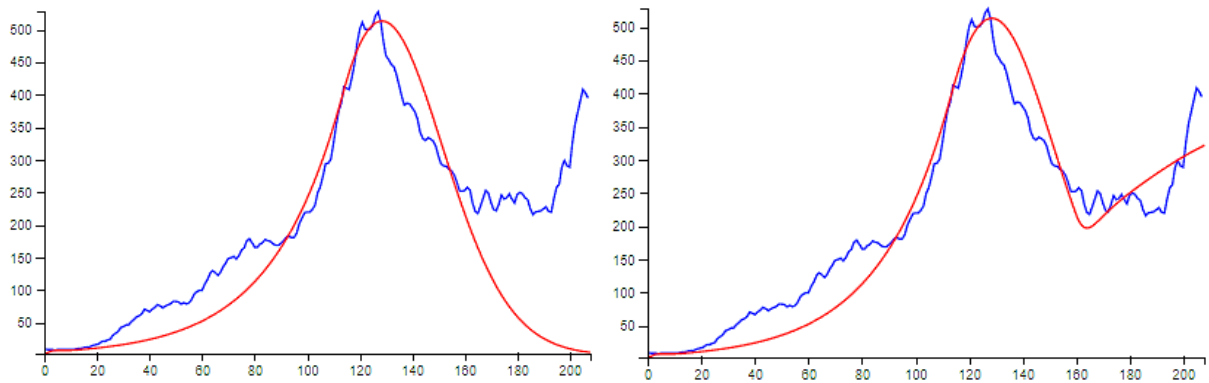
Εικόνα 3.2.12 Εφαρμόζεται το μέτρο της κοινωνικής απόστασης για το αρχικό διάστημα(αριστερή παράσταση) και ενεργοποιείτε επιπλέον η κοινωνική χαλάρωση(δεξιά παράσταση).

Μέχρι την επιβολή των καθολικών μέτρων η συχνότητα των κρουσμάτων πλήθαινε και ακολουθούσε αύξουσα πορεία συμφωνεί με την εκτίμηση που δημιουργήθηκε. Στην συνέχεια η παρέμβαση για τον μετριασμό της εξάπλωσης, άμβλυσε την πορεία της καμπύλης όσο ήταν σε ισχύ (αριστερή παράσταση της Εικόνα 3.2.12) και στην συνέχεια παρουσίασε σχετική έξαρση των μολύνσεων για σύντομο χρονικό διάστημα (δεξιά παράσταση της Εικόνα 3.2.12). Ωστόσο η αύξηση υπολογίστηκε μικρότερη από την αντίστοιχη των δεδομένων.



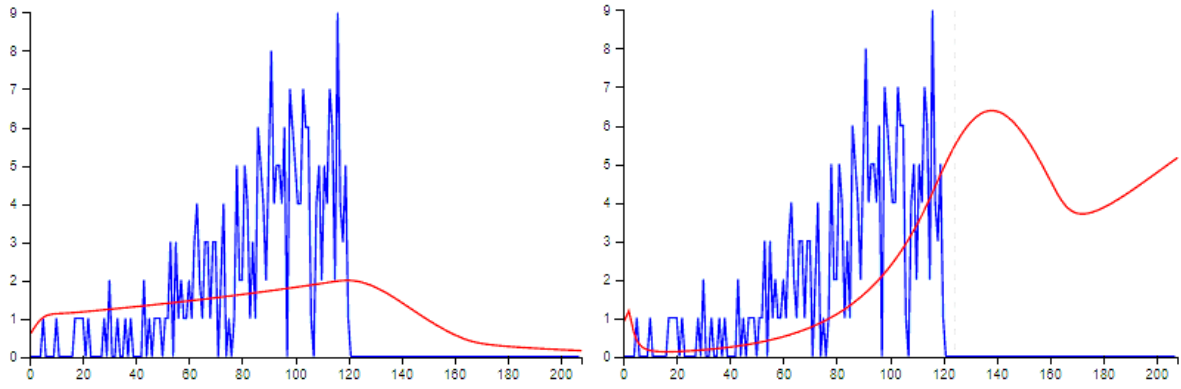
Εικόνα 3.2.13 Πορεία της θνητότητας με σταθερή παράμετρο μολυσματικότητας και ενεργοποίηση επιμέρους μεταβλητών αντίστοιχα.

Ενεργοποιώντας τις αντίστοιχες παραμέτρους επιτυγχάνεται καλύτερη προσαρμογή της εκτίμησης παρόλο που ο αριθμός των καθημερινών θανάτων το διάστημα αυτό ήταν μικρός και δεν απεικονίζεται ευδιάκριτα η καμπύλη. Για το δεύτερο διάστημα ακολούθησε αύξηση των μολύνσεων μέχρι την ημέρα που τέθηκε σε ισχύ για δεύτερη φορά το μέτρο περιορισμού.



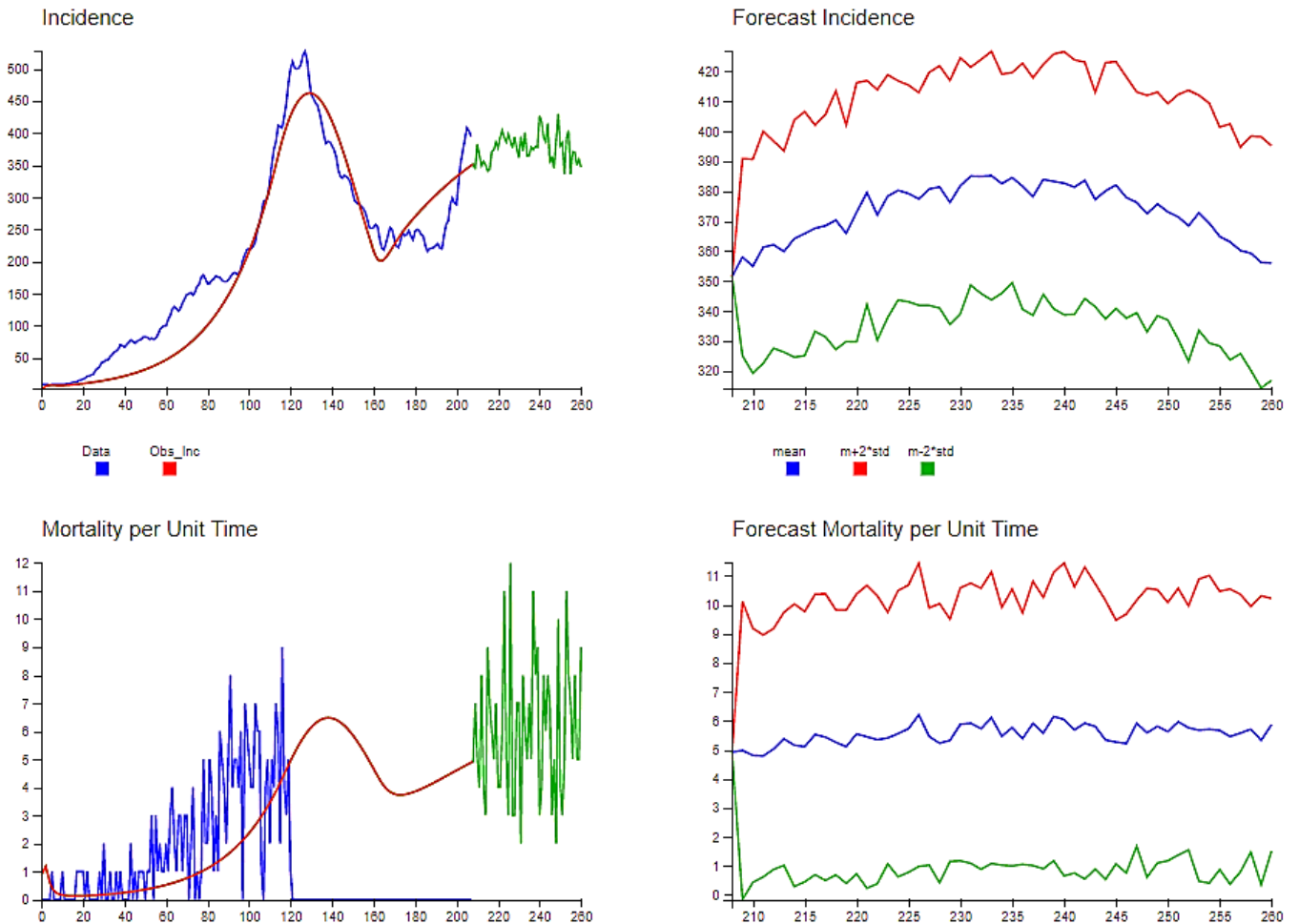
Εικόνα 3.2.14 Πορεία της νόσου στην Αττική με ενεργό το μέτρο της κοινωνικής απόστασης (αριστερή παράσταση) και την κατάσταση της κοινωνικής χαλάρωσης μετά την άρση (δεξιά παράσταση).

Την περίοδο μετά την 31^η Ιανουαρίου (153^η ημέρα) οι μολύνσεις παραμένουν υψηλές και με ανοδική κατεύθυνση που υποδηλώνει πιθανή επανεμφάνιση έξαρσης των κρουσμάτων.



Εικόνα 3.2.15 Πορεία της θνητότητας στην Αττική με σταθερή την παράμετρο μολυσματικότητας και με ενεργές τις επιμέρους μεταβλητές αντίστοιχα.

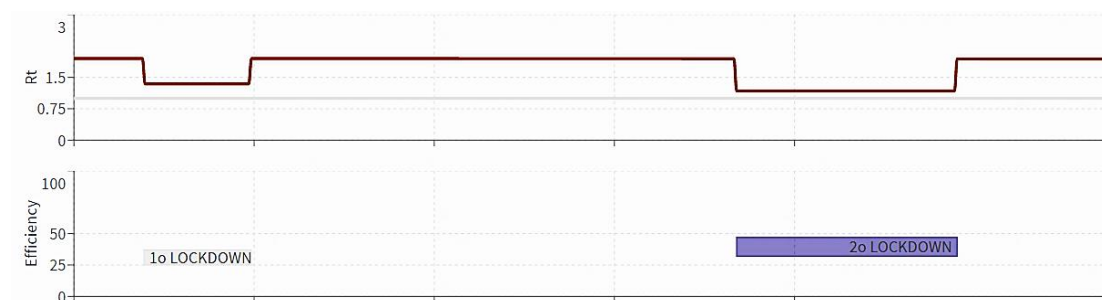
Η θνητότητα μετά τον Νοέμβριο ήταν μηδέν σύμφωνα με τα στοιχεία αν και το μοντέλο εκτιμά ελάχιστη αύξηση και στην συνέχεια διατηρείται σε σταθερό επίπεδο (Εικόνα 3.2.16). Η πρόβλεψη για την εξέλιξη στην Αττική αποκαλύπτει άνοδο των μολύνσεων και σταδιακή μείωση μέχρι το τέλος Μαρτίου.



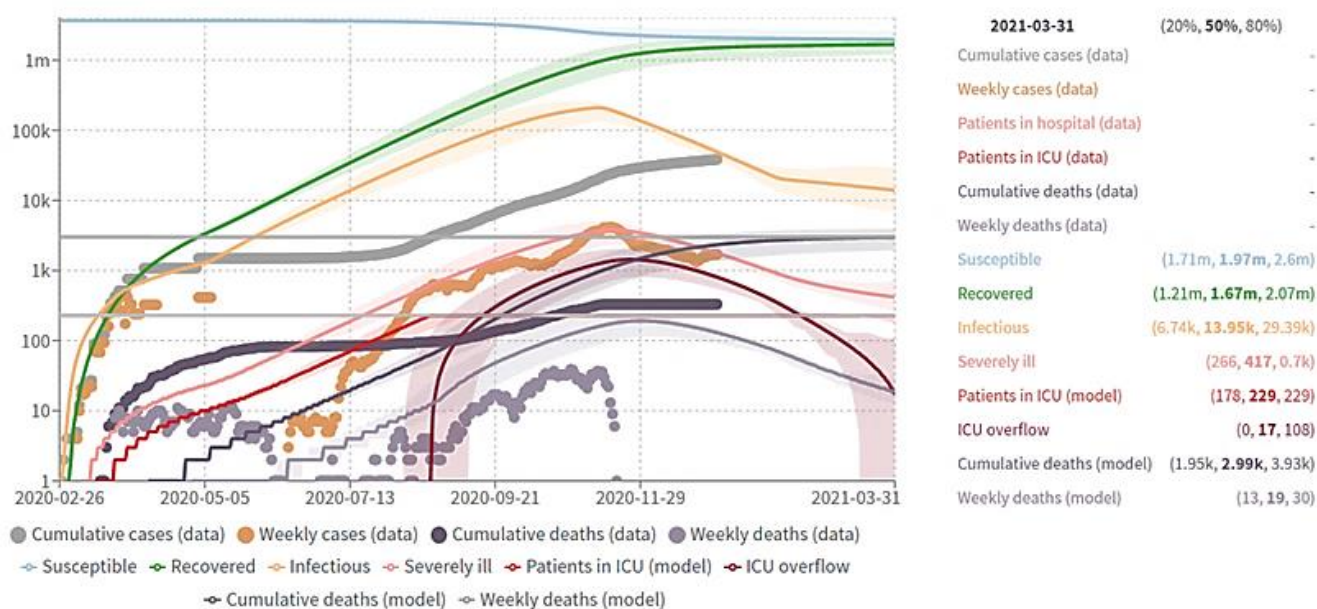
Εικόνα 3.2.16 Πρόβλεψη με στοχαστικό μοντέλο για την πορεία της νόσου στην Αττική μέχρι τον Απρίλιο.

COVID-19 Scenarios

Για την Αττική, όπως και για το σύνολο, το δεύτερο διάστημα των περιορισμών πέτυχε καλύτερα αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο της διασποράς.

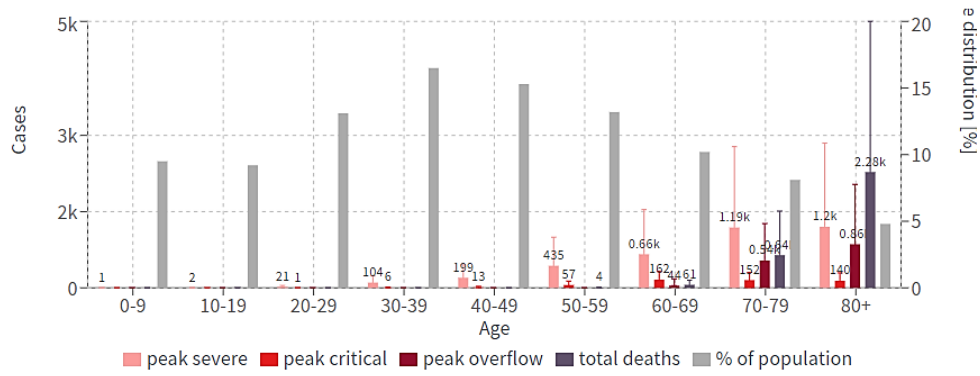


Εικόνα 3.2.17 Απεικόνιση του R_t και της αποτελεσματικότητας των μέτρων.



Εικόνα 3.2.18 Πορεία της πανδημίας στην Αττική.

Μέχρι το τέλος του Δεκέμβρη, όπου τα δεδομένα των μολύνσεων ήταν γνωστά, η εκτίμηση της εφαρμογής απέκλινε από τα επιβεβαιωμένα στοιχεία. Σημειώνεται ότι οι συνολικοί θάνατοι ξεπερνούσαν σημαντικά τους καταχωρημένους. Την 1^η Φεβρουαρίου οι ενεργές μολύνσεις είναι περισσότερες από 22 χιλιάδες και οι ασθενείς σε ΜΕΘ υπολογίζονται 229. Στο τέλος της προσομοίωσης οι ενεργές μολύνσεις και οι εβδομαδιαίοι θάνατοι μειώθηκαν.



Εικόνα 3.2.19 Ηλικική κατανομή των κρουσμάτων.

Το μεγαλύτερο ποσοστό μολύνσεων εντοπίζεται σε ηλικίες άνω των 60 ετών με σημαντική αύξηση θνητότητας για ηλικιωμένους.



Totals/Peak

Quantity Peak/total value

Total death: (2k, **2.99k**, 4.1k)
 Total severe: (26.85k, **37.11k**, 48.49k)
 Peak severe: (2.44k, **3.8k**, 5.09k)
 Peak critical: (1.07k, **1.66k**, 2.27k)

Εικόνα 3.2.20 Συνολικά στοιχεία για το διάστημα της προσομοίωσης.

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Οι συνεχώς αναδυόμενες ασθένειες απαιτούν έρευνες για την κατανόηση των χαρακτηριστικών τους αλλά και για τον ορισμό μέτρων ελέγχου της εξάπλωσης. Προκειμένου να εφαρμοστούν παρεμβάσεις για τον μετριασμό μιας επιδημίας απαιτείται η μοντελοποίηση της, βασισμένη στα μαθηματικά επιδημιολογικά μοντέλα. Λογισμικά που εφαρμόζουν μαθηματικά μοντέλα μελετήθηκαν για να προσομοιώσουν το πρόσφατο ξέσπασμα του νέου στελέχους κοροναϊού SARS-CoV-2. Εξαιτίας της ήπιας κλινικής εικόνας που προκαλεί -κατά μέσο όρο- και ενδεχομένως της αυξημένης παγκοσμιοποίησης μεταδόθηκε ταχύτατα σε όλο τον κόσμο. Στην Ελλάδα εντοπίστηκε αρχικά την 26^η Φεβρουαρίου 2020 και μέχρι την 31^η Δεκεμβρίου είχαν εντοπιστεί 138.850 μολύνσεις και καταγραφεί 4.838 θάνατοι. Με σκοπό να προσδιοριστεί η πιθανή έκβαση της πορείας της Covid-19 στην Ελλάδα και στην Αττική πραγματοποιήθηκαν προσομοιώσεις με τα λογισμικά COVID19 Surge, Epidemix, Numerus MB-DASA, Vensim PLE και COVID-19 Scenarios. Σε ορισμένα από αυτά χρειάστηκε να διεξαχθεί προσομοίωση για δύο ξεχωριστές περιόδους που αντιστοιχούσαν στα μέτρα ελέγχου διαφορετικών περιόδων που επιβλήθηκαν. Στο αρχικό διάστημα τέθηκε το μέτρο του περιορισμού των μετακινήσεων 23 Μαρτίου με ισχύ μέχρι 4 Μαΐου και στην δεύτερη περίοδο θεωρήθηκε από 7 Νοεμβρίου μέχρι 31 Ιανουαρίου 2021. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα του IHME καθώς αποτελεί αξιόπιστο υπολογιστικό εργαλείο προβλέψεων.

Η έγκαιρη εφαρμογή μέτρων και ο συνδυασμός τους μπορεί να συμβάλει στην μείωση των περιστατικών και της θνητότητας λόγω της νόσου Covid-19. Στην Ελλάδα σε σύντομο χρονικό διάστημα από το πρώτο περιστατικό εφαρμόστηκαν παρεμβάσεις αρχικά σε τοπικό επίπεδο που αφορούσαν συστάσεις κοινωνικής απόστασης, αποφυγή συνωστισμών και χρήση προστατευτικής χειρουργικής μάσκας. Στην συνέχεια δεδομένου της εκθετικής πορείας των περιστατικών τα μέτρα αυτά, σε συνδυασμό με την απαγόρευση κυκλοφορίας και την κατ' οίκων παραμονή, επιβλήθηκαν για διαφορετικό χρόνο σε όλη την Ελληνική επικράτεια. Συγκεκριμένα το μέτρο αναφορικά με το κλείσιμο των σχολείων εφαρμόστηκε τρεις ημέρες προτού καταγραφεί ο πρώτος θάνατος από Covid-19 και η απαγόρευση των μαζικών συγκεντρώσεων δεκατρείς (13) ημέρες νωρίτερα. Σημαντική παράμετρος στην αποτελεσματικότητα τους αποτελεί ο χρόνος εφαρμογής. Πιο αναλυτικά στην περίπτωση που τα εν λόγω μέτρα είχαν τεθεί σε ισχύ δύο εβδομάδες νωρίτερα, η συνολική θνητότητα θα είχε μειωθεί κατά 72,1% (95% CI, 50,8 - 94,0) ενώ για μία εβδομάδα νωρίτερα κατά 44,1% (95% CI, 20,2 - 67,9). Αντίθετα αν εφαρμόζονταν μια εβδομάδα αργότερα θα εμφάνιζε αύξηση της τάξης του 71,3% (95% CI, 33,1 - 110). Επομένως η ενεργοποίηση των παρεμβάσεων σε αρχικό στάδιο επιφέρει ενδεχομένως, μείωση της θνητότητας και διατηρεί την μετάδοση του ιού κάτω από ορισμένο επίπεδο [34]. Επιπλέον διευκρινίζεται πως το μέτρο που επιβάλλει την κατ' οίκων παραμονή όταν δεν εφαρμόζεται έγκαιρα παρατείνει την επιδημική καμπύλη αλλά επιφέρει υψηλές τιμές περιστατικών και θανάτων. Επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μέτρο πρόληψης και όχι αντιμετώπισης της πανδημίας [35].

Το λογισμικό COVID-19 Surge που βασίζεται σε υπολογιστικά φύλλα παράγει μια εκτίμηση για πληθυσμό ανά 100 χιλιάδες άτομα στην Ελλάδα με εφαρμογή

μέτρων διαβαθμισμένης αυστηρότητας. Οι παρεμβάσεις αντιστοιχούν στα δύο επιμέρους διαστήματα αλλά δεν θεωρούνται διαδοχικά. Στο τέλος του Ιανουαρίου υπολογίζει ότι θα έχουν μολυνθεί περισσότεροι από 2 εκατομμύρια άνθρωποι, στην περίπτωση που εφαρμοζόταν μόνο το μέτρο υψηλής αποτελεσματικότητας. Παρόλο που το μέτρο χαμηλής αυστηρότητας ξεκίνησε πολύ σύντομα (αντιστοιχεί στο αρχικό διάστημα μελέτης) και υπολόγισε μεγαλύτερο αριθμό μολύνσεων παρουσίασε σταθεροποίηση από τον Νοέμβριο και έπειτα. Οι αθροιστικές μολύνσεις στην Αττική θα ξεπερνούσαν τις 500.000 μέχρι τον Μάρτιο 2021 αν εφαρμοζόταν αποκλειστικά το αυστηρό μέτρο, ενώ στην άλλη περίπτωση θα είχε μολυνθεί σχεδόν το σύνολο του πληθυσμού. Η καμπύλη των εισαγωγών στην ΜΕΘ ακολουθούσε αυξητική πορεία με το πέρασμα των μέτρων και για την συνολική προσομοίωση υπολόγισε 14.534 εισαγωγές σε ΜΕΘ-Covid.

Το Epidemix, φάνηκε να δημιουργήσει εύλογα αποτελέσματα μέχρι την άρση των μέτρων ελέγχου. Σημειώνεται ότι μόνο αυτή η εφαρμογή εκτιμά τον πληθυσμό που βρίσκεται στην λανθάνουσα περίοδο και πρόκειται να γίνει μολυσματικός στην συνέχεια. Η πρόβλεψη για την πορεία της πανδημίας στην Ελλάδα επισήμανε πως θα υπάρχουν περισσότεροι από 109 χιλιάδες συμπτωματικοί ασθενείς μέχρι τέλος Μαρτίου, θα ελαττωθούν οι εισαγωγές σε Νοσοκομεία σε σχέση με το προηγούμενο διάστημα αλλά ο αριθμός των θανάτων θα αυξηθεί ραγδαία μέχρι τις 25 χιλιάδες. Στην Αττική οι προβλέψεις μέχρι τέλος Ιανουαρίου δηλώνουν μείωση των ενεργών κρουσμάτων σε 40 χιλιάδες συμπτωματικούς ενώ τέλος Φεβρουαρίου μειώνονται κατά 5 χιλιάδες. Οι εισαγωγές σε Νοσοκομεία ελαττώθηκαν και στην Αττική, μετά την άρση των μέτρων, η οποία συνεχίζεται μέχρι τέλος Μαρτίου.

Στο Numerus MB DASA υπήρξε ακριβέστερη εκτίμηση καθώς συνυπολόγισε τις επιβεβαιωμένες μολύνσεις και τους καθημερινούς θανάτους. Η εφαρμογή θεώρησε μεγαλύτερο το πλάτος της επιδημικής καμπύλης κατ' επέκταση και την διάρκεια της πανδημίας στην χώρα. Μια πιθανή εξήγηση θα ήταν πως Numerus λαμβάνει τιμές για τα κατοχυρωμένα δεδομένα αλλά εκτιμά πως υπήρχαν κρούσματα νωρίτερα (ασυμπτωματικοί ασθενείς). Υπολόγισε ανοδική πορεία από τον Φεβρουάριο και έπειτα, με τις καθημερινές μολύνσεις να ανέρχονται σε 2.400 στο τέλος Μαρτίου. Η θνητότητα εκτιμάται ότι θα παρουσιάσει σχετικά σταθερή αλλά ανοδική πορεία, με μέσο όρο 70 καθημερινούς θανάτους. Για την Αττική το σύνολο των μολύνσεων θα αυξηθεί μετά τον Φεβρουάριο και θα φτάσει τα 280 καθημερινά κρούσματα αλλά στην συνέχεια θα υπάρξει πτώση της καμπύλης. Η θνητότητα την περίοδο αυτή θα διατηρηθεί σταθερή και κατά μέσο όρο, στους 5 ημερήσιους θανάτους.

Το Vensim PLE παράγει μια εκτίμηση για τις ασυμπτωματικές περιπτώσεις καθώς τις αντιστοιχεί με την κατάσταση των Εκτεθειμένων. Υπολογίζει μείωση στον αριθμό τους στο τέλος Φεβρουαρίου (και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος) και τον Μάρτιο θεωρεί πως θα υπάρχουν ενεργές 30 χιλιάδες συνολικές μολύνσεις στην χώρα. Η καμπύλη των μολυσματικών-συμπτωματικών ατόμων ακολουθεί καθοδική πορεία μετά την έναρξη των μέτρων και στο τέλος του Μαρτίου υπολογίζονται περίπου στις 100 χιλιάδες στην Ελλάδα. Το σύνολο των συμπτωματικών ασθενών στην Αττική την 1^η Μαρτίου υπολογίζεται σε 46 χιλιάδες και μετά από διάρκεια ενός μήνα θα σημειώσει μείωση κατά 13%.

Ένα από τα εργαλεία που δεν χρειάστηκε να επαναληφθεί η προσομοίωση για τις δύο περιόδους ήταν το COVID-19 Scenarios. Υπολόγισε πως τα μολυσμένα άτομα (κλινικές και υποκλινικές περιπτώσεις) στην Ελλάδα εντός του Ιανουαρίου θα μειωθούν κατά 58,7%. Οι αθροιστικοί θάνατοι εκτιμήθηκαν 265 την εβδομάδα. Από τον Μάρτιο αυξήθηκαν τα κρούσματα μόλυνσης και των θανάτων και μέχρι το τέλος του μήνα επήλθε περαιτέρω αύξηση αυτών, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε ΜΕΘ διατηρήθηκε σταθερός. Στην Αττική, τον μήνα του Φεβρουαρίου υπολογίστηκαν περισσότερες από 22 χιλιάδες ενεργές μολύνσεις και 229 ασθενείς σε ΜΕΘ ενώ στο τέλος της προσομοίωσης μειώθηκαν όπως και οι εβδομαδιαίοι θάνατοι. Συγκεκριμένα στις 31 Μαρτίου οι ενεργές μολύνσεις και οι συνολικοί θάνατοι υπολογίζονται σε 13.950 και 2.990 αντίστοιχα.

Το μοντέλο IHME για το αρχικό διάστημα (Φεβρουάριος-Αύγουστος 2020) υπολόγισε ραγδαία άνοδο της καμπύλης των καθημερινών μολύνσεων και συγκεκριμένα τον Μάρτιο. Ενδεικτικά την 15^η Μαρτίου 2020 εκτιμήθηκε η υψηλότερη τιμή μολύνσεων, 535 περιστατικά ενώ τα καταγεγραμμένα ήταν μόλις 103. Ο αριθμός των ημερήσιων θανάτων την περίοδο αυτή διατηρήθηκε χαμηλός ενώ οι περισσότερες εισαγωγές σε ΜΕΘ εκτιμήθηκαν τις πρώτες ημέρες του Απριλίου. Επιπλέον οι εισαγωγές σε Νοσοκομειακές κλίνες αυξήθηκαν τις τελευταίες εβδομάδες του Αυγούστου. Για την δεύτερη περίοδο μέχρι τέλος του Μαρτίου 2021 η έξαρση των μολύνσεων παρουσιάστηκε από τον Οκτώβριο και εκτιμά ότι κορυφώθηκε κατά την δεύτερη εβδομάδα του Νοεμβρίου. Στην συνέχεια λόγω μέτρων που επιβλήθηκαν επήλθε πτώση των κρουσμάτων ως τον Ιανουάριο αλλά βαθμιαία αυξήθηκαν ξανά. Ο υψηλότερος αριθμός καθημερινών περιστατικών εκτιμήθηκε την τρίτη εβδομάδα του Φεβρουαρίου με τις διαφορετικές παραδοχές που μελετώνται να συμφωνούν (από 3.992 σε 4.126 ασθενείς στο τέλος της εβδομάδας) εκτός από την ελάχιστη μείωση που οφείλεται στην καθολική χρήση της μάσκας (από 3.911 σε 3.901 ασθενείς). Κατά τον Μάρτιο οι προβλέψεις τους διαχωρίζονται σημαντικά. Τα σενάρια που περιλαμβάνουν τα δύο νέα στελέχη του ιού (εντοπίστηκαν στην Βρετανία και στην Ν. Αφρική) εκτιμούν υψηλότερο αριθμό μολύνσεων σε όλη την διάρκεια του μήνα με μεγάλο διάστημα αβεβαιότητας (UI). Στις 31 Μαρτίου το 'Worse case' υπολογίζει 2.328 (UI: 850,77 – 4.517,64) ασθενείς ενώ το 'Current projection' 1.767 (UI: 796,15-3.254,5) ασθενείς. Συγκριτικά με τα επιβεβαιωμένα περιστατικά η πρόβλεψη για την συνολική περίοδο σημείωσε σημαντικά υψηλότερο αριθμό κρουσμάτων (βλ. Παράρτημα 6.5). Οι καθημερινοί θάνατοι την περίοδο αυτή αυξήθηκαν στο τέλος του Νοεμβρίου αλλά αμβλύθηκαν στο επόμενο διάστημα και επανήλθε άνοδος έπειτα από δύο μήνες (από Φεβρουάριο 2021). Καθ' όλη την διάρκεια μέχρι τον Μάρτιο οι εκτιμήσεις των τριών σεναρίων σύμπεπταν ενώ η χρήση της μάσκας σε επίπεδο 95% μείωση σε μικρό ποσοστό την θνητότητα. Οι αθροιστικοί θάνατοι μέχρι 31 Μαρτίου εκτιμήθηκαν περισσότεροι από οκτώ χιλιάδες (UI: 7.250 – 11.127) από όλα τα σενάρια.

Ορισμένοι περιορισμοί των μοντέλων IHME αναφέρονται στις απλοποιήσεις αρκετών πτυχών της επιδημιολογικής διαδικασίας ώστε να είναι υπολογιστικά εφικτά και τα ενδεχομένως ατελή δεδομένα θανάτων που χρησιμοποιούνται. Ακόμη σχετικά με την ανομοιομορφη διαθεσιμότητα τύπων δεδομένων είτε προβλήματα αντίχενυσης

και μέτρησης που δεν μπορούν να ελεγχθούν πλήρως. Μολονότι εφαρμόζουν συγκεκριμένες παραδοχές σχετικά με τις παραμέτρους (όπως η εποχικότητα) και βασίζονται σε ακριβείς τιμές υπόκεινται σε αναλύσεις ευαισθησίας καθώς τα αποτελέσματά τους θα μπορούσαν να είναι σημαντικά καθώς οι γνώσεις για την πανδημία εμπλουτίζονται καθημερινά. Επίσης στο σύνολο των λογισμικών (εκτός από το COVID-19 Surge) η προσομοίωση ξεκινάει από τον εντοπισμό της πρώτης μόλυνσης αγνοώντας τα άτομα που βρίσκονται ήδη στην λανθάνουσα και θα γίνουν σύντομα μολυσματικά, χωρίς να έχουν προκληθεί ως δευτερογενή μόλυνση του. Ο κλειστός πληθυσμός που χρησιμοποιείται από την πλειονότητα των λογισμικών, δεν αποτελεί αντιπροσωπευτικό στοιχείο της κοινωνίας. Επίσης, το Vensim επιτρέπει την εισαγωγή μολυσμένων ατόμων μόνο μια καθορισμένη ημέρα της προσομοίωσης ενώ το COVID-19 Scenarios τον αριθμό των καθημερινών εισροών. Το πλήθος των γεννήσεων που αυξάνει τον Ευπαθή πληθυσμό δεν αναφέρεται από κανένα εργαλείο ενώ υπάρχουν καταγεγραμμένα περιστατικά. Η υπερεκτίμηση των θανάτων στο πρώτο διάστημα μελέτης ιδιαίτερα μετά την άρση του μέτρου ελέγχου είναι πιθανό να οφείλεται εν μέρει στον μη προσδιορισμό της διάρκειας παραμονής στο Νοσοκομείο (Vensim) είτε στην ανεπαρκή ανταπόκριση των Νοσοκομειακών υπηρεσιών λόγω υποδομών, εξοπλισμού κ.α. (Vensim, COVID-19 Scenarios).

Αναλυτικότερα παρατηρείται υπερεκτίμηση των συνολικών θανάτων από το Epidemix καθώς εκτιμά περίπου 25 χιλιάδες μέχρι 31 Μαρτίου συγκριτικά με το μοντέλο IHME όπου τα σενάρια συμφωνούν στους 8.500 θανάτους. Οι απαιτήσεις σε Νοσοκομειακές κλίνες (απλές και ΜΕΘ-Covid) και οι ημερήσιες μολύνσεις ακολουθούν την ίδια πορεία και στα δύο λογισμικά, ωστόσο το Epidemix εκτιμά υψηλότερες τιμές. Το Numerus MB-DASA μολονότι συμφωνεί με την εξέλιξη της καμπύλης του IHME, εκτιμά μικρότερο αριθμό καθημερινών περιστατικών και πιο κοντά στα καταγεγραμμένα. Πιο αναλυτικά, εκτιμά συνεχόμενη αύξηση των περιστατικών από το τέλος Ιανουαρίου και ένα μήνα μετά υπολογίζονται σε 1.700 καθημερινές μολύνσεις, ενώ το σενάριο 'Current projection' του IHME (δεν περιλαμβάνει την παράμετρο νέων στελεχών) εκτιμά πτώση της καμπύλης στο τέλος Φεβρουαρίου. Ωστόσο είναι αρκετά μεγάλο το εύρος του διαστήματος αβεβαιότητας του IHME, ενδεικτικά για τις 28 Φεβρουαρίου περιλαμβάνει από 1.588 μέχρι 8.526 μολύνσεις (βλ. Παράρτημα 6.5). Στην συνέχεια η πρόβλεψη του Numerus ακολουθεί ανοδική πορεία μέχρι 31 Μαρτίου με 2.400 μολύνσεις ενώ το IHME με συνεχή μείωση των κρουσμάτων καταλήγει σε παραπλήσια αποτελέσματα, συγκεκριμένα 2.328 (UI:850,77 - 4517,64) μολύνσεις του 'Worse case' και 1.767 (UI:796,15-3254,5) του 'Current projection'. Η εκτίμηση των καθημερινών θανάτων συμφωνεί και στις δύο εφαρμογές μέχρι την δεύτερη εβδομάδα του Μαρτίου, με μέσο όρο 60 θανάτους. Έπειτα το IHME θεωρεί ότι θα υπάρξει μείωση του αριθμού ενώ το Numerus συνεχόμενη αύξηση και τελικά 31 Μαρτίου υπολογίστηκαν 46(UI:21,31-94,6) και 70 κατά μέσο όρο θάνατοι αντίστοιχα. Το Vensim υπολογίζει ξεχωριστά τον ρυθμό μόλυνσης ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ατόμων και θεωρεί πως σταθεροποιείται αλλά σταδιακά μειώνεται από τον Ιανουάριο. Τα ημερήσια κρούσματα στο τέλος του Φεβρουαρίου υπολογίστηκαν περίπου 9 χιλιάδες και ακολούθησαν καθοδική πορεία μέχρι τέλος Μαρτίου που σημειώθηκαν 8 χιλιάδες.

Συγκριτικά με την εκτίμηση για τις μολύνσεις του ΙΗΜΕ οι τιμές τους παρεκκλίνουν σημαντικά όπως και ο υπολογισμός των αθροιστικών θανάτων. Οι θάνατοι ανά ημέρα που υπολογίζει υπερεκτιμούνται και υπολογίστηκαν 200 ημερησίως. Το λογισμικό COVID19 Scenarios υπολογίζει συνολικά 7,07 χιλιάδες (από 3.280 έως 11.590) θανάτους μέχρι 31 Μαρτίου και πλησιάζει αρκετά την αντίστοιχη εκτίμηση του ΙΗΜΕ. Ο αριθμός των καθημερινών θανάτων (βάσει των εβδομαδιαίων) ήταν υψηλός μέχρι τον Ιανουάριο και σταδιακά μειωνόταν όπως και στο ΙΗΜΕ. Συνεχίζοντας παρατηρήθηκε ελάχιστη αύξηση κατά την διάρκεια του Μαρτίου σε αντίθεση με την πορεία του ΙΗΜΕ. Η Αττική καθώς αποτελεί το υψηλότερο ποσοστό των συνολικών μολύνσεων είναι αναμενόμενο να ακολουθεί την επιδημική καμπύλη της Ελλάδας. Ωστόσο η πρόβλεψη του Numerus συμφωνεί περισσότερο με την αντίστοιχη του ΙΗΜΕ της Ελλάδας, πιθανόν λόγω μικρότερου πληθυσμού και κατ' επέκταση μολύνσεων, η πτώση της καμπύλης εμφανίζεται νωρίτερα.

Σύμφωνα με το σύνολο των προβλέψεων που διεξήχθησαν συμπεραίνεται ότι είναι πιθανό να υπάρξει ανοδική πορεία των περιστατικών και της θνητότητας, για την περίοδο μελέτης στην Ελλάδα και στην Αττική. Οι καθημερινές μολύνσεις ακολουθούν κοινή πορεία αν και το διάστημα εμπιστοσύνης που δημιουργείται είναι αρκετά μεγάλο. Η θνητότητα θα σημειώσει αύξηση στους μήνες που μελετώνται (Ιανουάριο μέχρι Μάρτιο) και εκτιμάται 31 Μαρτίου από 7.000 μέχρι 9.000 αθροιστικούς θανάτους. Οι εισαγωγές σε Νοσοκομειακές κλίνες υπολογίζεται ότι θα σταθεροποιηθούν τον Φεβρουάριο αλλά κατά την διάρκεια του Μαρτίου θα αυξηθούν.

Κεφάλαιο 5. Βιβλιογραφία

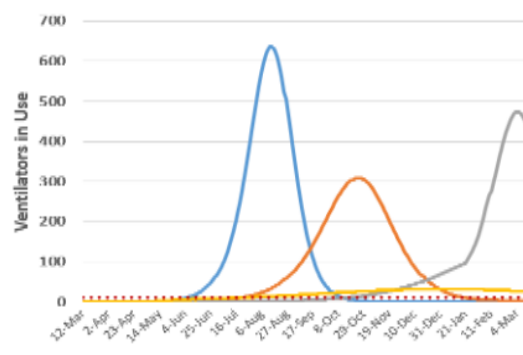
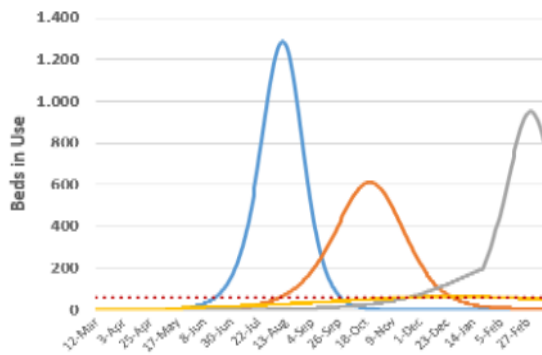
- [1] M. Frérot, A. Lefebvre, S. Aho, P. Callier, K. Astruc, L.S. Aho Glélé, What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017, *PLoS One*. 13 (2018) e0208442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>.
- [2] W.O. Kermack, A.G. McKendrick, Contributions to the mathematical theory of epidemics—I, *Bull. Math. Biol.* 53 (1991) 33–55. <https://doi.org/10.1007/BF02464423>.
- [3] A. Huppert, G. Katriel, Mathematical modelling and prediction in infectious disease epidemiology, *Clin. Microbiol. Infect.* 19 (2013) 999–1005. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1469-0691.12308>.
- [4] P. Widyaningsih, D.R.S. Saputro, A.W. Nugroho, Susceptible exposed infected recovery (SEIR) model with immigration: Equilibria points and its application, in: 2018: p. 020165. <https://doi.org/10.1063/1.5054569>.
- [5] N.B. Noll, I. Aksamentov, V. Druelle, A. Badenhorst, B. Ronzani, G. Jefferies, J. Albert, R.A. Neher, COVID-19 Scenarios: an interactive tool to explore the spread and associated morbidity and mortality of SARS-CoV-2, *MedRxiv*. (2020) 2020.05.05.20091363. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091363>.
- [6] W.M. Getz, R. Salter, O. Muellerklein, H.S. Yoon, K. Tallam, Modeling epidemics: A primer and Numerus Model Builder implementation, *Epidemics*. 25 (2018) 9–19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.epidem.2018.06.001>.
- [7] W.M. Getz, L.L. Vissat, R. Salter, A Contact-Explicit Covid-19 Epidemic and Response Assessment Model, *MedRxiv*. (2020) 2020.07.16.20155812. <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20155812>.
- [8] E. Hartenian, D. Nandakumar, A. Lari, M. Ly, J.M. Tucker, B.A. Glaunsinger, The molecular virology of coronaviruses, *J. Biol. Chem.* 295 (2020) 12910–12934. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>.
- [9] P.S.B.T.-A. in V.R. Masters, *The Molecular Biology of Coronaviruses*, in: Academic Press, 2006: pp. 193–292. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).
- [10] M. Alavi, K. Asare-Addo, A. Nokhodchi, Lectin Protein as a Promising Component to Functionalize Micelles, Liposomes and Lipid NPs against Coronavirus, *Biomedicines*. 8 (2020) 580. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120580>.
- [11] E. Dong, H. Du, L. Gardner, An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time., *Lancet. Infect. Dis.* 20 (2020) 533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
- [12] N.C. Peeri, N. Shrestha, M.S. Rahman, R. Zaki, Z. Tan, S. Bibi, M. Baghbanzadeh, N. Aghamohammadi, W. Zhang, U. Haque, The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?, *Int. J. Epidemiol.* 49 (2020) 717–726. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>.
- [13] N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul, G. Ippolito, E. Petersen, COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?, *Clin. Microbiol. Infect.* 26 (2020) 729–734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>.
- [14] M. Xie, Q. Chen, Insight into 2019 novel coronavirus- An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV, *Int. J. Infect. Dis.* 94 (2020) 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>.

- [15] J. Xu, S. Zhao, T. Teng, A.E. Abdalla, W. Zhu, L. Xie, Y. Wang, X. Guo, Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV, *Viruses*. 12 (2020) 244.
<https://doi.org/10.3390/v12020244>.
- [16] ΕΟΔΥ, Αρχείο Εκθέσεων COVID-19, (2019).
<https://eody.gov.gr/epidimiologika-statistika-dedomena/ektheseis-covid-19/>.
- [17] CDC, COVID-19 Surge Estimation Tool, (2020).
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/COVIDSurge.html#print>.
- [18] N.M. Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, I. Natsuko, A. Kylie, B. Marc, S. Bhatia, A. Boonyasir, Z. Cucunubá, G. Cuomo-Dannenburg, A. Dighe, I. Dorigatti, H. Fu, K. Gaythorpe, W. Green, A. Hamlet, W. Hinsley, L.C. Okell, S. Van Elsland, H. Thompson, R. Verity, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, P.G. Walker, C. Walters, P. Winskill, C. Whittaker, C.A. Donnelly, S. Riley, A.C. Ghani, Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand, 2020.
<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>.
- [19] U. Muellner, G. Fournié, P. Muellner, C. Ahlstrom, D.U. Pfeiffer, epidemix—An interactive multi-model application for teaching and visualizing infectious disease transmission, *Epidemics*. 23 (2018) 49–54.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.12.003>.
- [20] K. Prem, Y. Liu, T.W. Russell, A.J. Kucharski, R.M. Eggo, N. Davies, S. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group, M. Jit, P. Klepac, J.D. Munday, S. Abbott, H. Gibbs, A. Rosello, B.J. Quilty, T. Jombart, F. Sun, C. Diamond, A. Gimma, K. van Zandvoort, S. Funk, C.I. Jarvis, W.J. Edmunds, N.I. Bosse, J. Hellewell, M. Jit, P. Klepac, The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study., *Lancet. Public Heal.* 5 (2020) e261–e270.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30073-6](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30073-6).
- [21] W.M. Getz, R. Salter, L.L. Vissat, N. Horvitz, A Versatile Web App for Identifying the Drivers of COVID-19 Epidemics, *MedRxiv*. (2020) 2020.08.06.20155804.
<https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20155804>.
- [22] Ventana Systems, Community Coronavirus Model, (2020).
<https://vensim.com/coronavirus/>.
- [23] R.C. Reiner, R.M. Barber, J.K. Collins, P. Zheng, C. Adolph, J. Albright, C.M. Antony, A.Y. Aravkin, S.D. Bachmeier, B. Bang-Jensen, M.S. Bannick, S. Bloom, A. Carter, E. Castro, K. Causey, S. Chakrabarti, F.J. Charlson, R.M. Cogen, E. Combs, X. Dai, W.J. Dangel, L. Earl, S.B. Ewald, M. Ezalarab, A.J. Ferrari, A. Flaxman, J.J. Frostad, N. Fullman, E. Gakidou, J. Gallagher, S.D. Glenn, E.A. Goosmann, J. He, N.J. Henry, E.N. Hulland, B. Hurst, C. Johanns, P.J. Kendrick, A. Khemani, S.L. Larson, A. Lazzar-Atwood, K.E. LeGrand, H. Lescinsky, A. Lindstrom, E. Linebarger, R. Lozano, R. Ma, J. Månsson, B. Magistro, A.M.M. Herrera, L.B. Marczak, M.K. Miller-Petrie, A.H. Mokdad, J.D. Morgan, P. Naik, C.M. Odell, J.K. O’Halloran, A.E. Osgood-Zimmerman, S.M. Ostroff, M. Pasovic, L. Penberthy, G. Phipps, D.M. Pigott, I. Pollock, R.E. Ramshaw, S.B. Redford, G. Reinke, S. Rolfe, D.F. Santomauro, J.R. Shackleton, D.H. Shaw, B.S. Sheena, A. Sholokhov, R.J.D. Sorensen, G. Sparks, E.E. Spurlock, M.L. Subart, R.

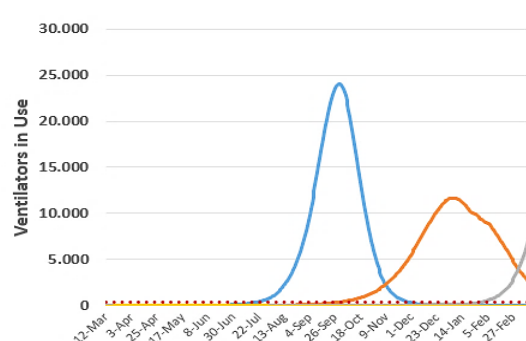
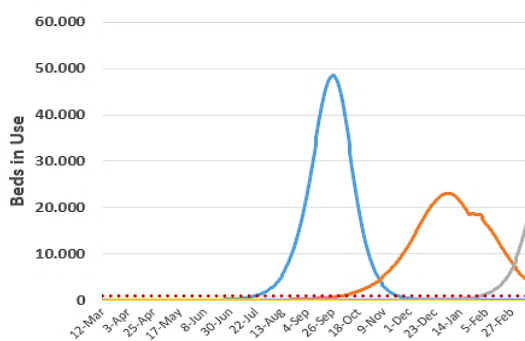
- Syailendrawati, A.E. Torre, C.E. Troeger, T. Vos, A. Watson, S. Watson, K.E. Wiens, L. Woyczynski, L. Xu, J. Zhang, S.I. Hay, S.S. Lim, C.J.L. Murray, I.C.-19 F. Team, Modeling COVID-19 scenarios for the United States, *Nat. Med.* 27 (2021) 94–105. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1132-9>.
- [24] L.F. White, C.B. Moser, R.N. Thompson, M. Pagano, Statistical Estimation of the Reproductive Number From Case Notification Data, *Am. J. Epidemiol.* (2020). <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa211>.
- [25] J. Wallinga, M. Lipsitch, How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers, *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 274 (2007) 599–604. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754>.
- [26] T. Obadia, R. Haneef, P.-Y. Boëlle, The R0 package: a toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks, *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 12 (2012) 147. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-147>.
- [27] A. Cori, N.M. Ferguson, C. Fraser, S. Cauchemez, A New Framework and Software to Estimate Time-Varying Reproduction Numbers During Epidemics, *Am. J. Epidemiol.* 178 (2013) 1505–1512. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt133>.
- [28] J. Wallinga, P. Teunis, Different Epidemic Curves for Severe Acute Respiratory Syndrome Reveal Similar Impacts of Control Measures, *Am. J. Epidemiol.* 160 (2004) 509–516. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh255>.
- [29] ELSTAT, PRESS RELEASE DATA ON WEEKLY DEATHS: 1st to 49th week, 2020, 20 January 2021. (2021). https://www.statistics.gr/en/statistics?p_p_id=documents_WAR_publications_portlet_INSTANCE_qDQ8fBKKo4IN&p_p_lifecycle=2&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_cacheability=cacheLevelPage&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=4&p_p_col_pos=1&_documents_WAR_publicat.
- [30] United Nations, World Population Prospects 2019, (2019). <https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/Pyramid/300>.
- [31] M. Roser, H. Ritchie, E. Ortiz-Ospina, J. Hasell, Coronavirus Pandemic (COVID-19), OurWorldInData.Org. (2020). <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- [32] University of California, Berkeley (USA), Max Planck Institute for Demographic Research (Germany), Human Mortality Database, (2021). www.mortality.org.
- [33] WHO, WHO Coronavirus Disease (COVID-19) dashboard, (2019). <https://covid19.who.int/>.
- [34] D. Piovani, M.N. Christodoulou, A. Hadjidemetriou, K. Pantavou, P. Zaza, P.G. Bagos, S. Bonovas, G.K. Nikolopoulos, Effect of early application of social distancing interventions on COVID-19 mortality over the first pandemic wave: An analysis of longitudinal data from 37 countries, *J. Infect.* 82 (2021) 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.033>.
- [35] A. Medline, L. Hayes, K. Valdez, A. Hayashi, F. Vahedi, W. Capell, J. Sonnenberg, Z. Glick, J.D. Klausner, Evaluating the impact of stay-at-home orders on the time to reach the peak burden of Covid-19 cases and deaths: does timing matter?, *BMC Public Health.* 20 (2020) 1750. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09817-9>.

Κεφάλαιο 6. Παράρτημα

6.1. COVID-19 Surge



Εικόνα 6.1.1 Κατελιγμένες Νοσοκομειακές κλίνες και οι απαιτήσεις σε μηχανική υποστήριξη για 100.000 πληθυσμό της Ελλάδας.

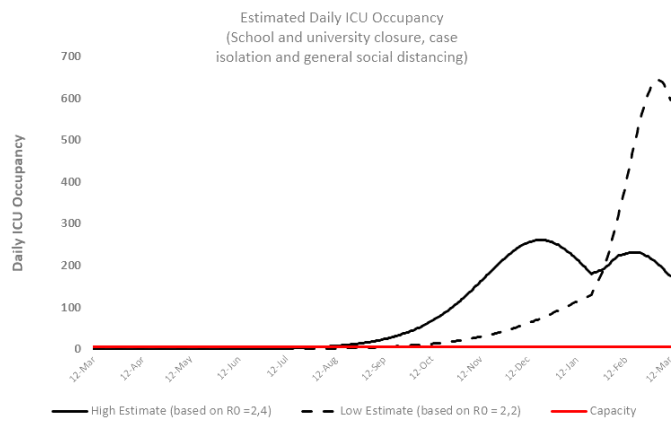


Εικόνα 6.1.2 Κατελιγμένες Νοσοκομειακές κλίνες και οι απαιτήσεις σε μηχανική υποστήριξη για το πληθυσμό της Αττικής.

	Total ICU Admissions	
	Low	High
School and university closure, case isolation	1,998	2,058
# days over Capacity	175	216
ICU Patients w/o Beds	1,979	2,042
% of Patients Treated	0,9%	0,8%

	Peak ICU Admissions	
	Low	High
Peak Daily New Admissions	41	16
Day of Peak	350	275
Date of Peak	25/2/2021	12/12/2020

	ICU Occupancy	
	Low	High
Total staffed, unoccupied ICU beds		7
Peak Occupancy	643	261
Day of Peak	357	283
Date of Peak	4/3/2021	20/12/2020
Bed Shortage @ Peak	636	254



Εικόνα 6.1.3 Επιπλέον χαρακτηριστικά για τις καθημερινές εισαγωγές στην ΜΕΘ για την Ελλάδα.

Total ICU Admissions

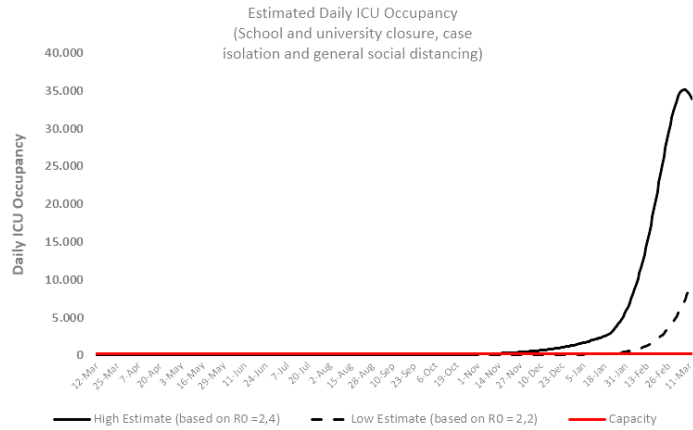
	Low	High
School and university closure, caseisolation	14.534	79.474
# days over Capacity	53	123
ICU Patients w/o Beds	13.920	78.979
% of Patients Treated	4,2%	0,6%

Peak ICU Admissions

	Low	High
Peak Daily New Admissions	946	2.298
Day of Peak	365	353
Date of Peak	12/3/2021	28/2/2021

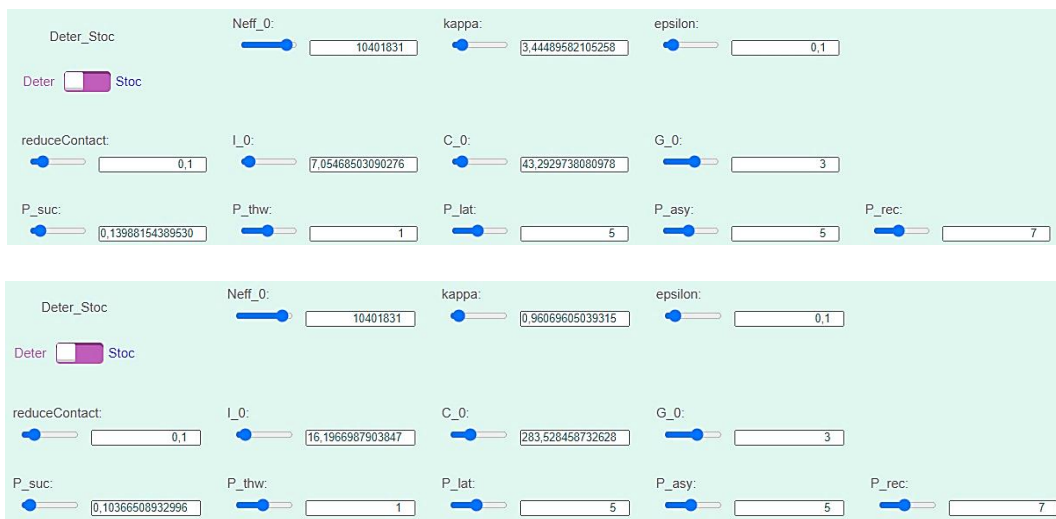
ICU Occupancy

	Low	High
Total staffed, unoccupied ICU beds		229
Peak Occupancy	9.750	35.204
Day of Peak	365	361
Date of Peak	12/3/2021	8/3/2021
Bed Shortage @ Peak	9.521	34.975

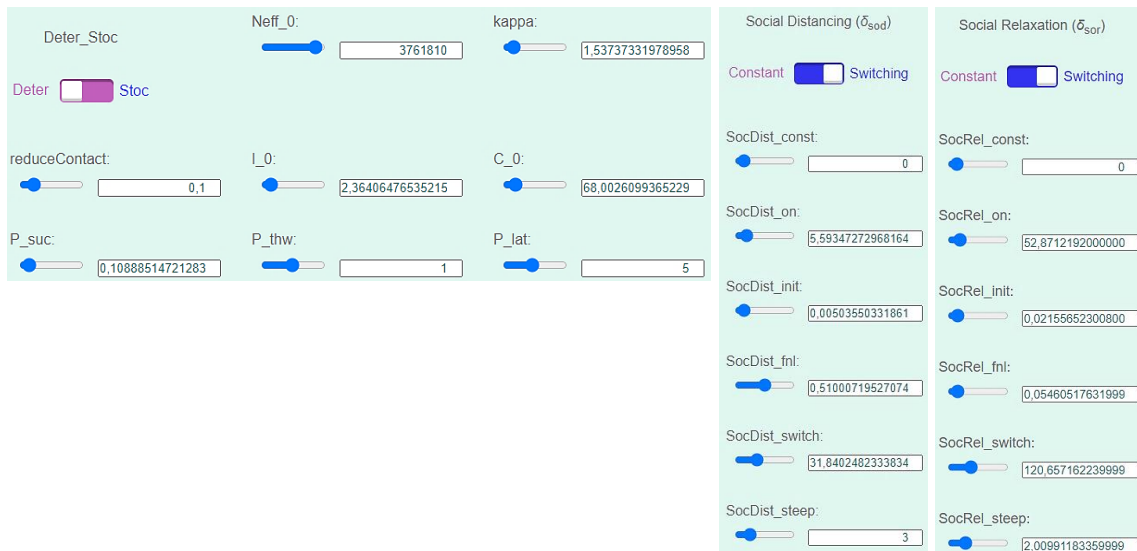


Εικόνα 6.1.4 Επιπλέον χαρακτηριστικά για τις καθημερινές εισαγωγές στην ΜΕΘ για την Αττική.

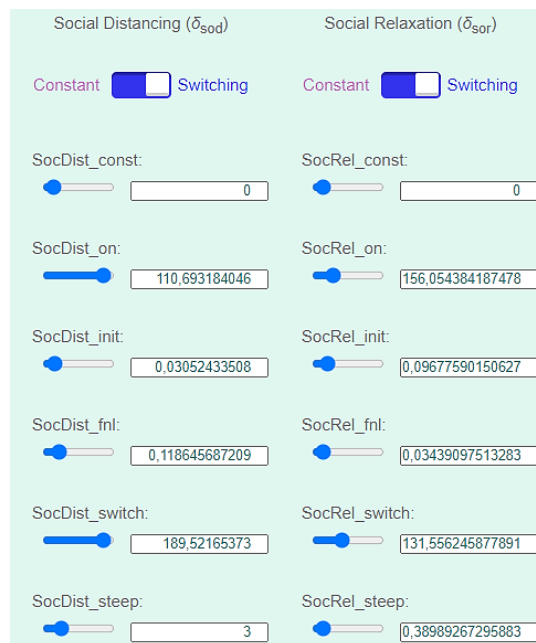
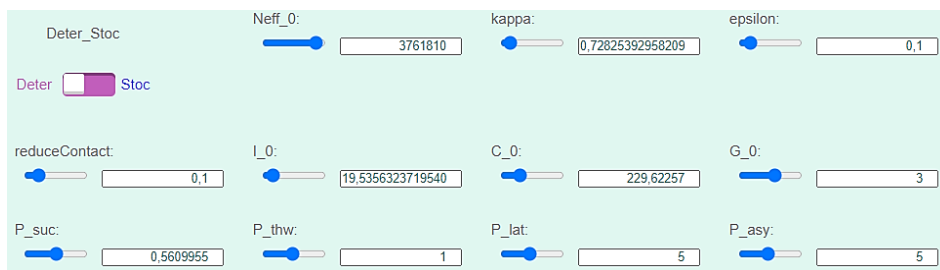
6.2 Numerus MN-DASA



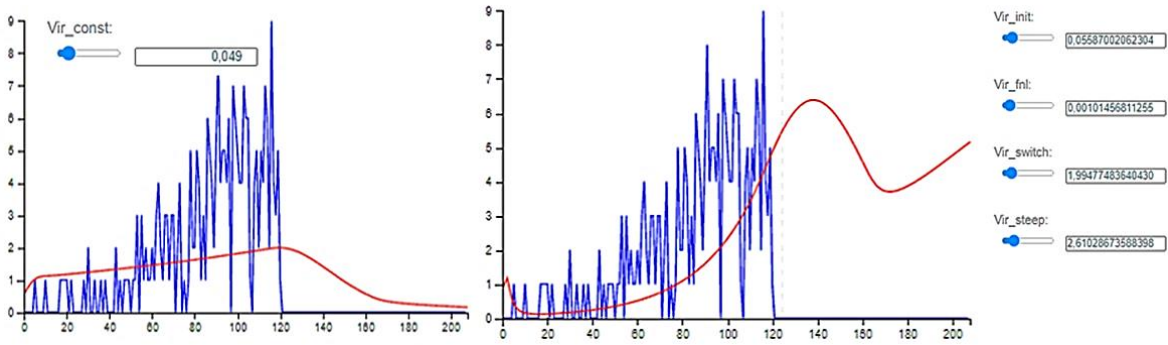
Εικόνα 6.2.1 Οι τιμές που λαμβάνονται από την Εικόνα 3.1.12 για 14 και 31 ημέρες αντίστοιχα.



Εικόνα 6.2.2 . Οι τιμές MLE που λαμβάνονται από την εφαρμογή της Εικόνα 3.2.12

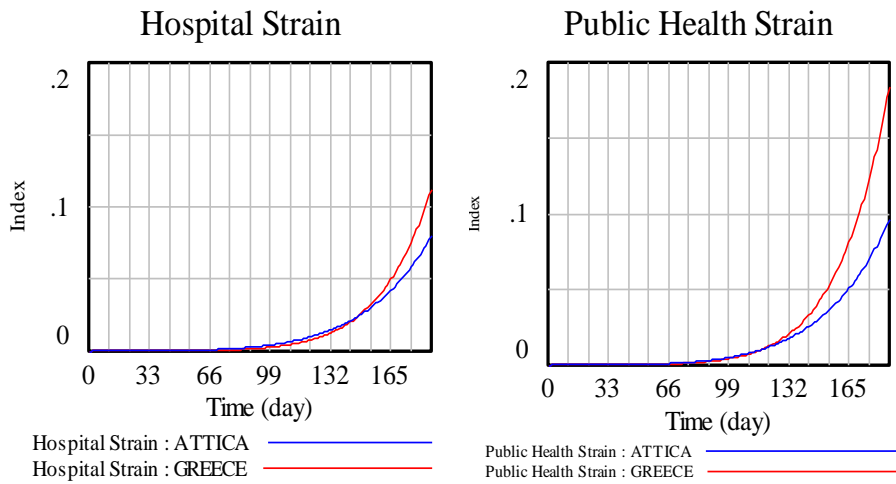


Εικόνα 6.2.3 Τιμές MLE μετά την εφαρμογή της Εικόνα 3.2.14

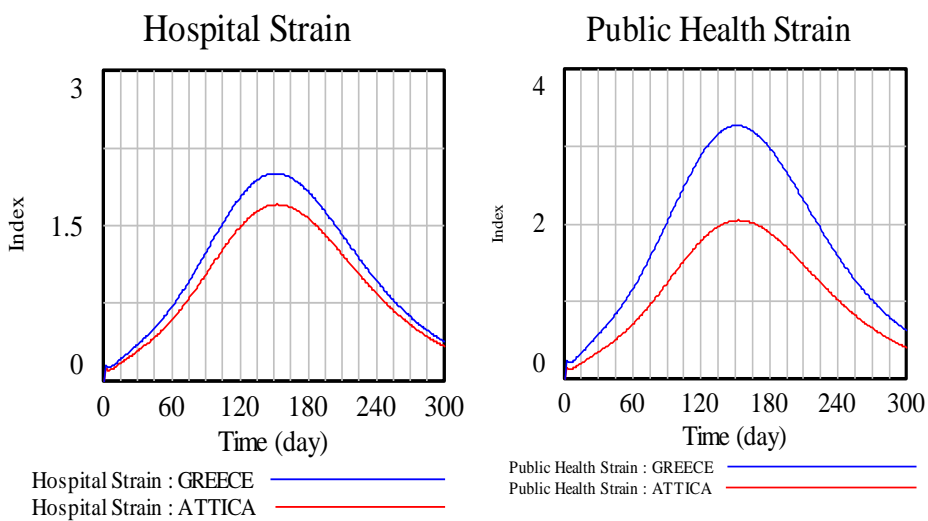


Εικόνα 6.2.4 Τιμές μεταβλητών θνητότητας για την Εικόνα 3.2.15

6.3 Vensim PLE



Εικόνα 6.3.1 Καμπύλη επιβάρυνσης των Νοσοκομείων και του συστήματος Δημόσιας Υγείας για το πρώτο διάστημα.



Εικόνα 6.3.2 Καμπύλη επιβάρυνσης των Νοσοκομείων και του Συστήματος Δημόσιας Υγείας για το δεύτερο διάστημα.

6.4 COVID19 Scenarios

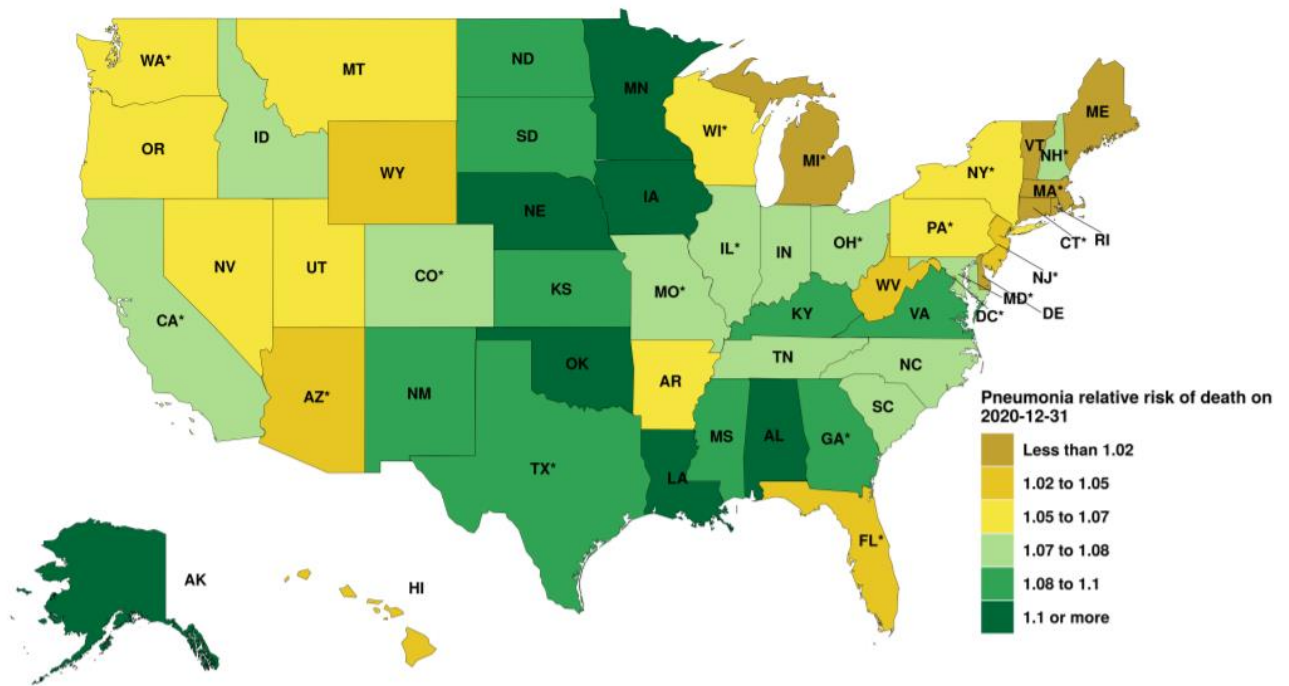
Date	Severe	Critical	ICU Overflow	Deaths	Recovered
Dec 30 2020	3k - 8k	1k	1k - 4k	2k - 8k	1m - 4m
Jan 06 2021	3k - 7k	1k	1k - 4k	2k - 8k	1m - 4m
Jan 13 2021	2k - 6k	1k	1k - 3k	2k - 9k	1m - 4m
Jan 20 2021	2k - 5k	1k	1k - 3k	2k - 9k	1m - 4m
Jan 27 2021	2k - 5k	1k	1k - 2k	2k - 10k	1m - 4m
Feb 03 2021	2k - 4k	1k	444 - 2k	2k - 10k	1m - 4m
Feb 10 2021	2k - 4k	1k	374 - 2k	3k - 10k	1m - 4m
Feb 17 2021	2k - 3k	1k	334 - 1k	3k - 11k	1m - 4m
Feb 24 2021	2k - 3k	1k	326 - 1k	3k - 11k	1m - 4m
Mar 03 2021	2k - 3k	1k	344 - 1k	3k - 11k	1m - 4m
Mar 10 2021	2k - 3k	1k	385 - 1k	3k - 11k	2m - 4m
Mar 17 2021	2k - 3k	1k	445 - 1k	3k - 11k	2m - 4m
Mar 24 2021	2k - 3k	1k	1k	3k - 11k	2m - 4m
Mar 31 2021	2k - 4k	1k	1k	3k - 12k	2m - 4m

Εικόνα 6.4.1 Εβδομαδιαία στοιχεία για την Ελλάδα .

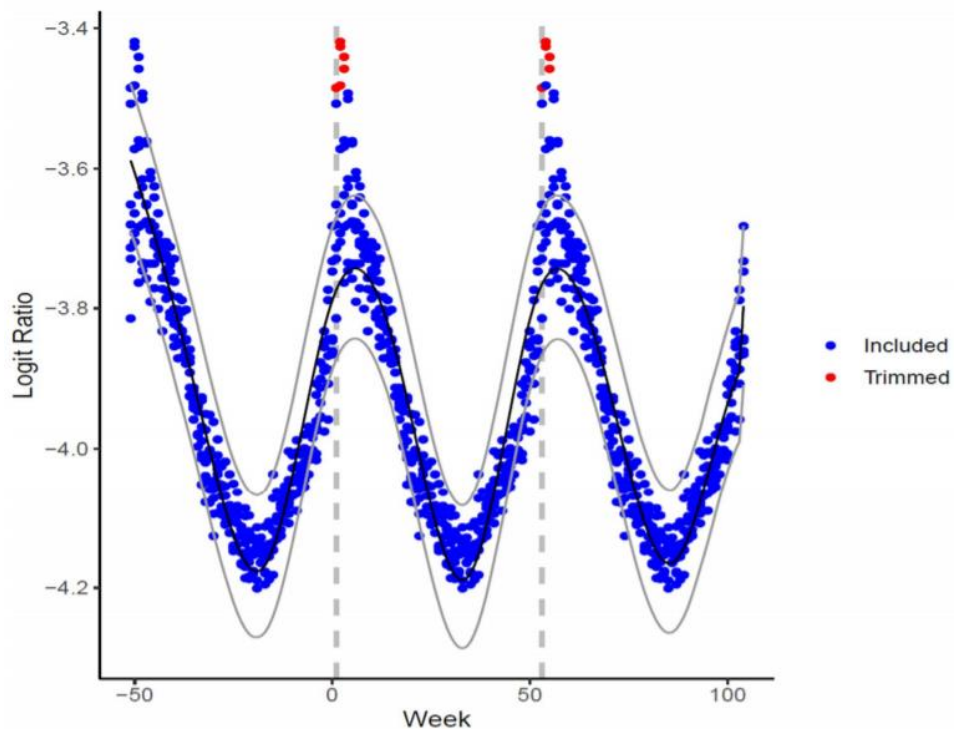
Jan 06 2021	1k - 2k	229	1k	1k - 3k	1m - 2m
Jan 13 2021	1k - 2k	229	471 - 1k	1k - 3k	1m - 2m
Jan 20 2021	1k	229	404 - 1k	2k - 4k	1m - 2m
Jan 27 2021	1k	229	332 - 474	2k - 4k	1m - 2m
Feb 03 2021	1k	229	233 - 387	2k - 4k	1m - 2m
Feb 10 2021	1k	229	170 - 314	2k - 4k	1m - 2m
Feb 17 2021	1k	229	131 - 245	2k - 4k	1m - 2m
Feb 24 2021	471 - 1k	229	77 - 192	2k - 4k	1m - 2m
Mar 03 2021	413 - 1k	229	54 - 153	2k - 4k	1m - 2m
Mar 10 2021	366 - 1k	229	20 - 130	2k - 4k	1m - 2m
Mar 17 2021	327 - 1k	221 - 229	0 - 130	2k - 4k	1m - 2m
Mar 24 2021	294 - 1k	198 - 229	0 - 114	2k - 4k	1m - 2m
Mar 31 2021	266 - 1k	178 - 229	0 - 108	2k - 4k	1m - 2m

Εικόνα 6.4.2 Εβδομαδιαία στοιχεία για την Αττική.

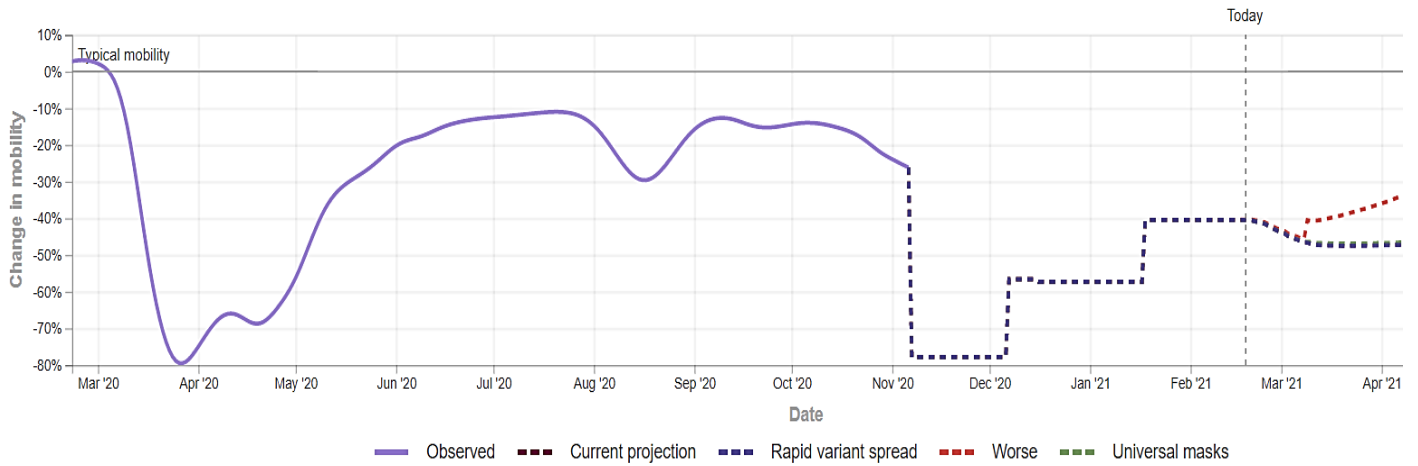
6.5 ΙΗΜΕ



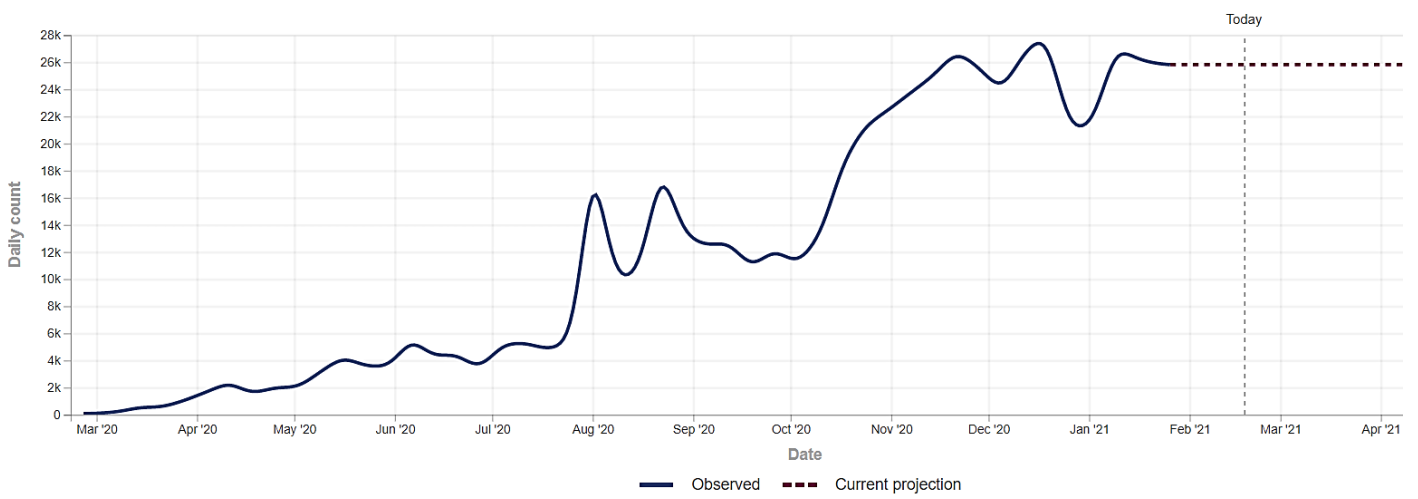
Εικόνα 6.5.1 Εκτιμώμενη εποχικότητα της πνευμονίας στις πολιτείες των ΗΠΑ για την τελευταία εβδομάδα του έτους.



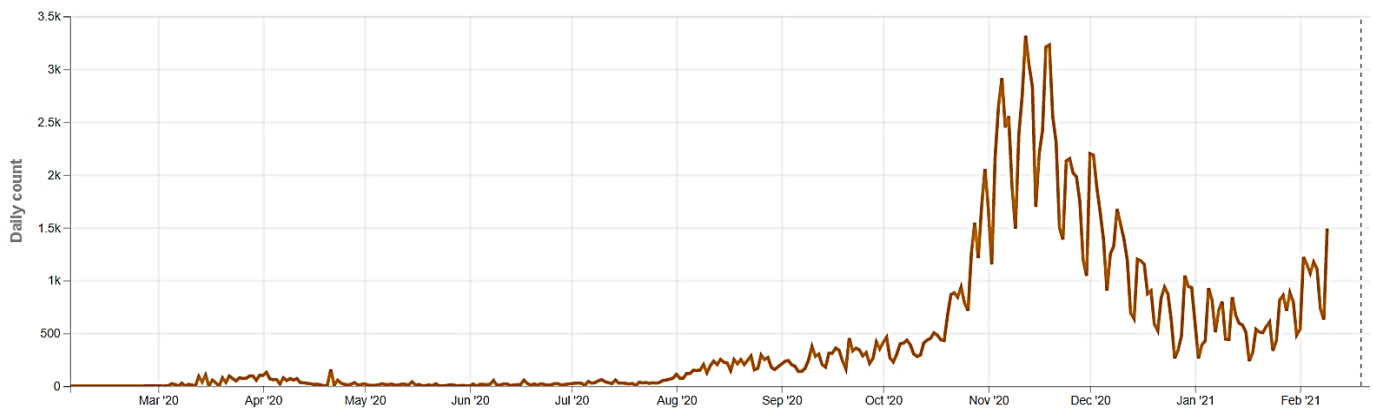
Εικόνα 6.5.2 Εποχικότητα μέσω του μοντέλου μετα-ανάλυσης MR-BRT (“meta-regression—Bayesian, regularised, trimmed”) για τις ΗΠΑ. Η μαύρη γραμμή δείχνει τις εκτιμήσεις του μοντέλου, τα μπλε και τα κόκκινα σημεία είναι δεδομένα που περιλαμβάνονται και δεν περιλαμβάνονται στο μοντέλο αντίστοιχα.



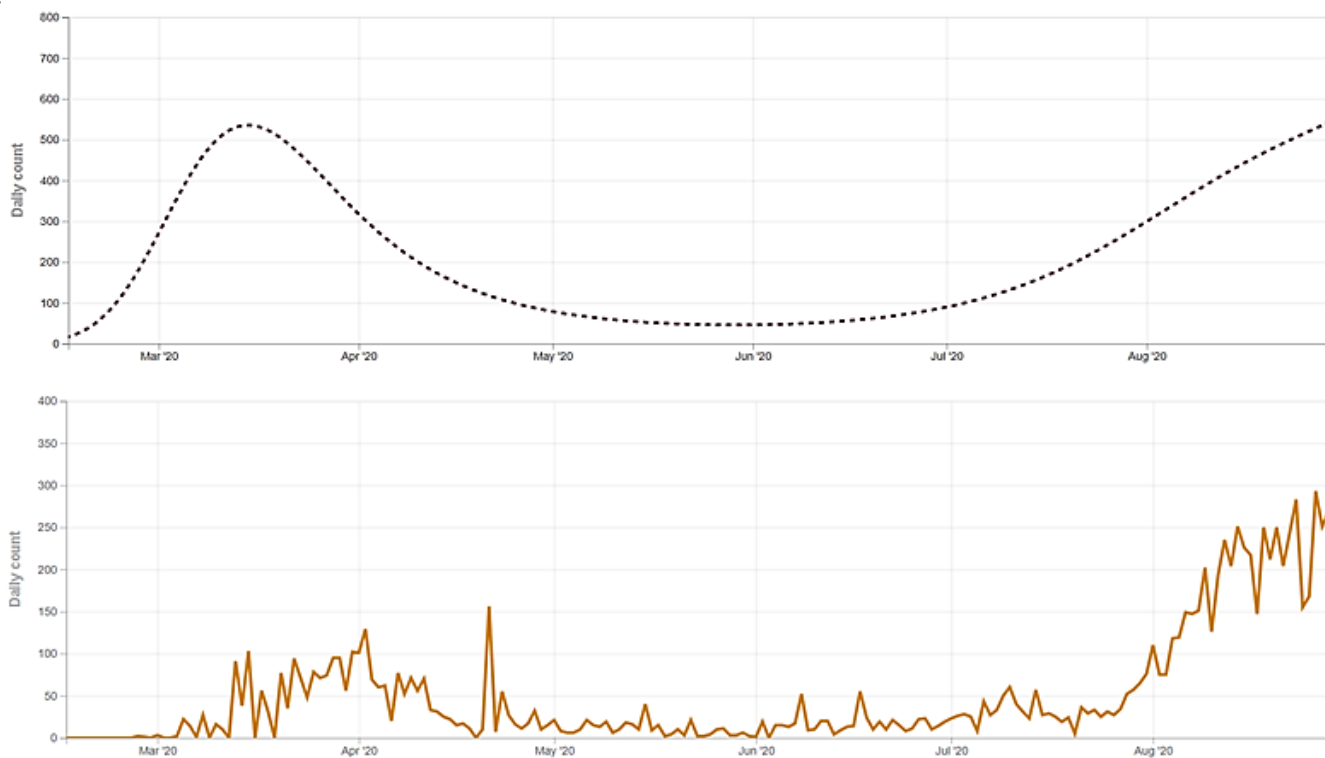
Εικόνα 6.5.3 Διακυμάνσεις της κινητικότητας του πληθυσμού λόγω κοινωνική αποστασιοποίηση.



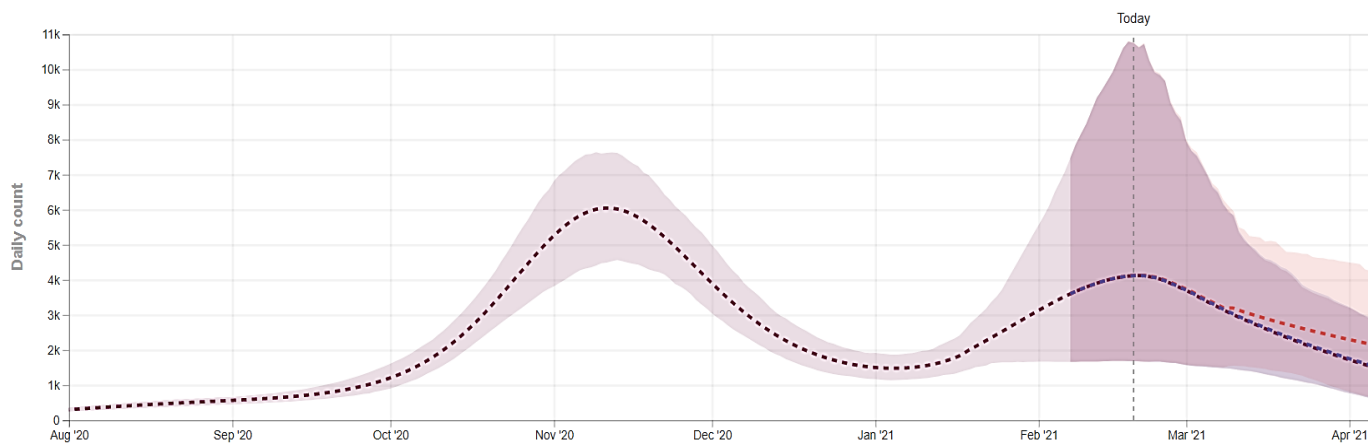
Εικόνα 6.5.4 Ρυθμός δοκιμών που διενεργήθηκαν από την αρχή της πανδημίας στην Ελλάδα.



Εικόνα 6.5.5 Καθημερινές επιβεβαιωμένες μολύνσεις στην Ελλάδα λόγω Covid-19.



Εικόνα 6.5.6 Σύγκριση της πρόβλεψης με τις επιβεβαιωμένες μολύνσεις.



Εικόνα 6.5.7 Δεύτερη περίοδος μελέτης καθημερινών λοιμώξεων με διάστημα αβεβαιότητας για τα δύο σενάρια που περιλαμβάνουν και τα δύο νέα στελέχη του ιού.



Εικόνα 6.5.8 Ημερήσιοι θάνατοι και πρόβλεψη της πορείας μέχρι τον Απρίλιο.

