



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOINGEGNERIA**

**“Modelli Susceptible-Infected-Recovered della diffusione del SARS-Cov2:
analisi dell'epidemia nella Regione Umbria ”**

Relatore: Prof. Giovanni Sparacino

Laureando: Davide Salmaso

Correlatore: Dottor. Alberto Bovo (A-thon, Padova)

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 14 luglio 2022

A chi mi è stato accanto
A chi mi è stato di supporto e di sostegno
A chi mi ha dato le possibilità di cui avevo bisogno
A chi mi ha permesso di intraprendere questo percorso

Grazie,
non ve lo ripeterò mai abbastanza

Indice

Sommario.....	pag. 7
1. SARS-Cov2: dinamiche dell'epidemia e misure di contenimento.....	pag. 9
1.1. Caratteristiche di SARS-Cov2.....	pag. 10
1.1.1. Varianti di interesse.....	pag. 13
1.2. Decreti Ministeriali e Regionali.....	pag. 14
1.2.1. Lockdown e riaperture.....	pag. 19
1.2.2. Campagna vaccinale.....	pag. 20
2. Database.....	pag. 23
2.1. Descrizione dati.....	pag. 23
2.1.1. Archivio del Dipartimento di Protezione Civile Italiano.....	pag. 23
2.1.2. Umbria Digitale.....	pag. 24
2.1.3. Repository Covid-19 open data vaccini.....	pag. 25
2.2. Dati estratti.....	pag. 26
2.3. Vantaggi di un modello epidemiologico.....	pag. 27
2.4. Scopo della tesi.....	pag. 29
3. Modelli Susceptible Infected Recovered (SIR).....	pag. 31
3.1. Proprietà dei modelli SIR.....	pag. 31
3.2. I modelli SIR per SARS-Cov2.....	pag. 33
3.3. Un modello epidemiologico esaustivo.....	pag. 40
4. Modellizzazione dell'epidemia nella Regione Umbria.....	pag. 43
4.1. Adattamenti del modello a specificità dei dati.....	pag. 44
4.2. Dinamiche di reinfezione.....	pag. 45
4.2.1. Dinamiche di immunità.....	pag. 46
4.3. Stima dei parametri di modello.....	pag. 48
4.3.1. Stima dei soggetti positivi non rilevati.....	pag. 50
4.3.2. Stima delle guarigioni non registrate.....	pag. 50

5. Risultati.....	pag. 53
5.1. Dinamica dell'epidemia durante la prima ondata.....	pag. 54
5.2. Effetti degli interventi Regionali e Ministeriali.....	pag. 55
5.2.1. Seconda ondata.....	pag. 55
5.2.2. Terza ondata.....	pag. 57
5.2.3. Ondata estiva.....	pag. 58
5.2.4. Quarta ondata.....	pag. 60
5.3. Impatto delle varianti di SARS-Cov2.....	pag. 61
5.4. Previsioni a breve e medio termine.....	pag. 65
6. Conclusioni.....	pag. 69
6.1. Limiti del modello e sviluppi futuri.....	pag. 69
Bibliografia.....	pag. 71
Appendice A.....	pag. 75
Appendice B.....	pag. 83
Appendice C.....	pag. 100

Sommario

Emerso per la prima volta a Wuhan nel dicembre 2019, il virus SARS-Cov2 si è diffuso ormai in tutto il mondo mutando e generando nuove varianti sempre più contagiose. Alla luce dei dati degli ultimi due anni la necessità di provvedimenti e misure preventive è indiscutibile; sarebbe infatti stato impossibile fronteggiare situazioni come la prima ondata in Italia senza soluzioni drastiche come il primo lockdown. Misure drastiche come i lockdown generali hanno però ripercussioni molto pesanti sia sull'economia che sulla salute mentale dei cittadini. Capire gli effetti diretti sulla diffusione del virus degli interventi che si sono susseguiti dal 2020 ad oggi è cruciale per comprendere in che misura e per quanto tempo sia possibile ripeterli. Per poter quantificare numericamente aspetti epidemiologici come l'infettività di un virus ci si può servire di modelli matematici compartimentali della tipologia Susceptible Infected Recovered (SIR).

La scelta del modello si è basata principalmente sui dati disponibili in diversi database. Tra questi compaiono il repository online della Protezione Civile contenente i dati delle infezioni registrate giornaliere, il repository Covid-19 opendata vaccini contenente i dati delle vaccinazioni giornaliere e il database dell'ente Umbria Digitale da cui, tramite apposite query, sono state estratte informazioni riguardo i casi di reinfezione e i casi positivi tra i soggetti vaccinati.

Determinato quali dati fossero disponibili, sono stati valutati alcuni dei modelli di tipo SIR già utilizzati per descrivere SARS-Cov2 per determinare quale si interfacciasse meglio con i dati a nostra disposizione e descrivesse meglio la pandemia. Tra questi modelli è stato scelto SIDARTHE-V per la possibilità di stimare i casi non registrati, per la buona compatibilità coi dati disponibili e per il possibile utilizzo in ambito predittivo a breve o medio termine.

Utilizzando SIDARTHE-V è inoltre possibile stimare i parametri che regolano il modello tramite un processo di stima ai minimi quadrati non lineari andando a minimizzare lo scarto quadratico medio tra ricostruzione e dati reali. Per garantire la plausibilità dei dati stimati è però stato necessario inserire alcuni accorgimenti specifici rispetto alla formulazione originale di SIDARTHE-V; sono stati quindi inseriti dei flussi di ritorno verso il compartimento S (susceptibili) da V (vaccinati) e H (guariti) per giustificare i casi positivi tra i vaccinati e tra i guariti.

Sono poi stati messi a confronto tra di loro i risultati di stima per le singole ondate per determinare gli effetti sulla diffusione delle maggiori misure preventive messe in atto dalla Regione Umbria e del Consiglio Dei Ministri. Sono state confrontate, inoltre, le diverse varianti dei SARS-Cov2 diffuse in Italia comparando le stime dei parametri di infettività (α , β , γ e δ) e di mortalità (τ_1 e τ_2) tra i periodi di maggior diffusione di ogni variante; è stato così possibile ottenere una stima della pericolosità, in Umbria, delle varianti Alfa, Delta e Omicron rispetto al ceppo originale. Sono state infine analizzate

le capacità predittive del modello per valutarne un possibile utilizzo in ambito prospettivo e decisionale ottenendo discreti risultati fino a un massimo di novanta giorni.

SIDARTHE-V si è dimostrato un ottimo strumento nell'ambito delle analisi retrospettive e prospettive nella Regione Umbria.

1 SARS-Cov2: dinamiche dell'epidemia e misure di contenimento

Emerso per la prima volta nel dicembre 2019 a Wuhan, capoluogo della provincia di Hubei, Cina centrale, il virus SARS-Cov2 si è rapidamente diffuso in tutto il mondo. Ad oggi (maggio 2022) risultano più di 517 milioni di casi registrati e più di 6,25 milioni[1] di morti riconducibili a covid in tutto il mondo mentre limitatamente all'Italia i casi ammontano a 16,8 milioni e le morti a 164.000 [2].

I primi casi di SARS-Cov2 in Italia sono stati registrati nell'ultima settimana del febbraio 2020 in Lombardia, Veneto e Emilia-Romagna con poco più di mille casi nei primi sette giorni; nell'arco delle due settimane successive i casi registrati sono decuplicati aumentando esponenzialmente fino al 19 aprile, data in cui è stato registrato il picco giornaliero di infezioni della cosiddetta "prima ondata" con 108.257 casi in tutta Italia. Ad oggi, 9 maggio 2022, si sono verificate quattro ondate, periodi in cui si ha una rapida crescita dei casi seguita da un breve periodo stazionario con successiva diminuzione lenta dei casi di covid, in Italia: una tra febbraio e luglio 2020, la seconda tra ottobre



Figura 1.1: Andamento dei positivi giornalieri e tasso di mortalità in Italia dal 24 febbraio 2020 al 8 maggio 2022[2]

2020 e gennaio 2021, la terza tra gennaio e giugno 2021 e la quarta cominciata a dicembre 2021 e, dopo una fase discendente tra gennaio e marzo, risulta tuttora in atto. Durante tutta la prima ondata i morti ammonteranno a quasi 35.000 persone risultando in un tasso di mortalità di poco inferiore al 15% (26 giugno, massimo tasso di mortalità, 14,52% su un totale di 238.275 casi registrati) (Figura 1.1).

È possibile notare un leggero aumento dei casi tra la terza e la seconda ondata, per la precisione tra giugno e ottobre del 2021, nonostante si un evento degno di nota data la campagna di vaccinazione di massa in atto in quel periodo e la diffusione della variante Delta, il numero di contagiati è sensibilmente minore delle due ondate precedenti perciò questo evento non viene considerato un ondata vera e propria; ciononostante analizzeremo questo evento con la dovuta attenzione in un secondo momento.

1.1 Caratteristiche di SARS-Cov2

Il SARS-Cov2, acronimo per “Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2”, patogeno responsabile del “coronavirus disease 2019” (COVID-19), prende il nome da un altro membro della famiglia Coronaviridae capace di infettare l’essere umano, il SARS-Cov, responsabile dell’epidemia di SARS in Cina tra il 2002 e il 2004, con il quale condivide circa 80% del genoma nonché l’affinità con ACE2 del recettore di membrana S e parte della sintomatologia[3].

I coronavirus sono caratterizzati da un singolo filamento positivo di RNA avvolto da un nucleocapside racchiuso in un envelope. La caratteristica forma a corona visibile al microscopio elettronico è dovuta alle copie di proteina S che si protendono dal capsido responsabili dell’interazione con le cellule del soggetto infetto. I virus di questa famiglia colpiscono prevalentemente le vie respiratorie con un ampio spettro nella gravità dei sintomi: i virus più pericolosi nella famiglia Coronaviridae risultano essere MERS (Middle East Respiratory Syndrome, comparso in Arabia Saudita nel 2012) e SARS potendo causare polmoniti molto gravi con un tasso di mortalità del 34% e 10% circa rispettivamente; gli altri membri di questa famiglia di virus capaci di infettare l’uomo sono la causa di meno del 30% dei raffreddori comuni.

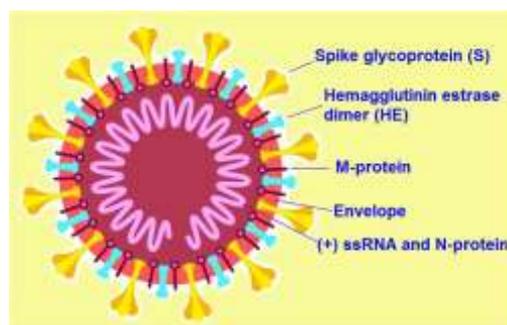
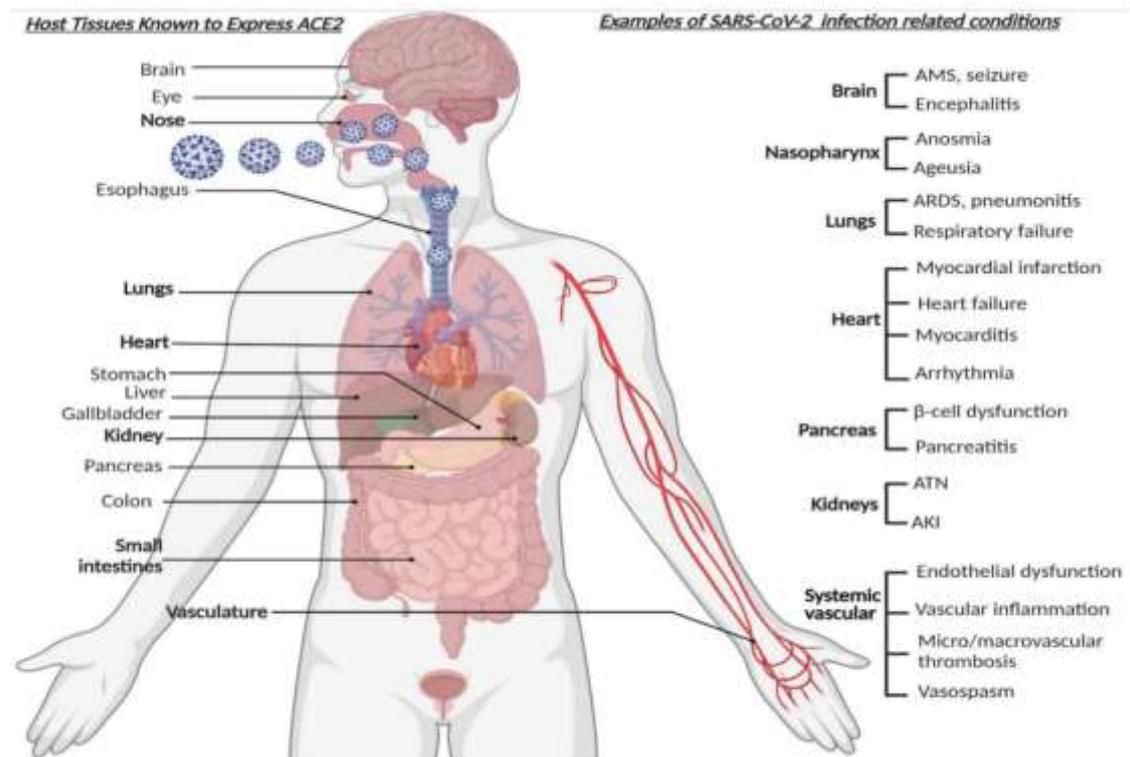
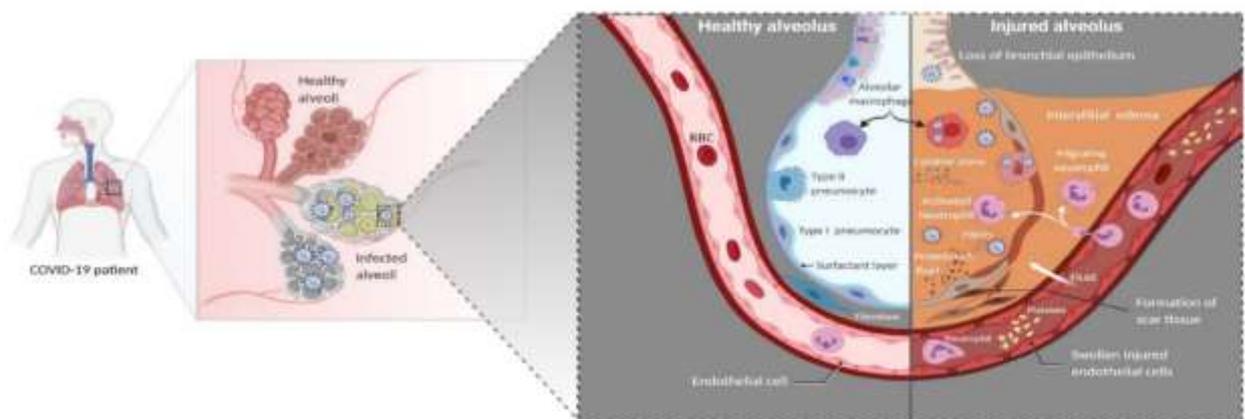


Figura 1.2: struttura del SARS-Cov2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402395/>)

Similmente ad altri membri della famiglia coronavirus quali SARS e MERS, SARS-Cov2 è un caso di zoonosi ovvero di un patogeno di origine animale adattatosi ad infettare l'essere umano. L'animale di origine del virus è plausibilmente un pipistrello data la forte somiglianza con il genoma del coronavirus dei pipistrelli (circa 96%) ma è sicuramente presente un secondo animale nella catena di trasmissione, studi riportati nell'articolo di Dessimie B.A. [3] suggeriscono il pangolino come anello mancante della catena data le forti somiglianze tra i recettori ACE2 umano e del pangolino.



(a)



(b)

Figura 1.3: (a) schema riassuntivo dei tessuti che esprimono il recettore ACE2 con lista di alcune condizioni causate da SARS-Cov2 dall'infezione di specifici tessuti. (b) comparazione tra alveolo sano e infiammato: la perdita di tessuto epiteliale, formazione di tessuto cicatriziale e l'edema interstiziale compromettono gravemente la funzionalità dell'alveolo, se il danno è esteso a livello polmonare le ripercussioni su tutto l'organismo sono inevitabili (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8228265/>)

I sintomi del COVID-19 variano ampiamente da soggetto a soggetto e restano ancora da chiarire tutte le possibili implicazioni dell'infezione da SARS-Cov2. La proteina S di SARS-Cov2 lega con il recettore ACE2 (enzima angiotensina-convertitore 2) per entrare nella cellula e, data la presenza di questo recettore su diversi tipi cellulari (figura 1.3), è capace di infettare numerosi tessuti e non solo gli alveoli polmonari[3]–[5].

Tra i sintomi del COVID-19 più comuni sono stati osservati i tipici sintomi influenzali: febbre, tosse, mal di testa e affaticamento, a cui si vanno però a sommare sintomi gastrointestinali, diarrea e altri sintomi specifici più o meno gravi come ageusia e anosmia, dispnea e polmonite. L'ageusia (perdita del gusto) e l'anosmia (perdita dell'olfatto) sono implicabili a danni ai neuroni sensoriali olfattivi mentre dispnea e polmonite sono causate dallo stato infiammatorio in cui versano i polmoni dei soggetti più gravi (Figura 1.3).

SARS-Cov2 è stato ritrovato in campioni di cellule epiteliali ed endoteliali di cuore, pancreas, fegato e reni di soggetti malati di COVID-19, oltre che a polmoni e intestino, con, nei casi peggiori, stati infiammatori, localizzati o diffusi[3]–[5]. Il danno ad altri organi però non è dovuto solamente ad un'infezione diretta: i danni agli alveoli polmonari uniti all'edema interstiziale e al rilascio incontrollato di citochine causano non solo l'aggravarsi dello stato infiammatorio, con possibile diffusione ai tessuti vicini, ma anche una sensibile riduzione dei livelli di ossigenazione del sangue causando ipossia e acidosi. Inoltre, in modo quasi paradossale, i soggetti immunocompromessi (per ragioni biologiche o per terapie immunosoppressive) non sembrano essere più a rischio di altre persone di fronte al COVID a sottolineare la forte dipendenza dei sintomi dalla risposta immunitaria disregolata nei pazienti COVID.

SARS-Cov2 viene trasmesso da persona a persona principalmente per inalazione o contatto tra le mucose di bocca e occhi di gocce di saliva rilasciate da un soggetto malato durante starnuti, colpi di tosse o semplice conversazione[3], [6]; gocce con un diametro anche minore di 5 μm possono rimanere in aria per periodi prolungati e percorrere distanze superiori al metro. Il contagio inoltre può avvenire in modo indiretto: il virus è in grado di sopravvivere sulle superfici per un limitato lasso di tempo sufficiente, comunque, a permettere il passaggio del virus alle mani di un soggetto sano[6].

Risulta chiaro come contatti prolungati con persone infette o la condivisione degli ambienti favorisca il propagarsi del virus specialmente in un contesto come l'Italia in cui, come evidenzia uno studio congiunto sul territorio europeo [7], i contatti interpersonali tendono ad avvenire con maggior frequenza e durata e, inoltre, con una discreta mescolanza tra fasce d'età nei contatti favorendo la diffusione incontrollata di patogeni con questo modo di trasmissione.

1..1.1 Varianti di interesse

In quanto virus a RNA a singolo filamento, SARS-Cov2 sviluppa facilmente mutazioni a causa di errori in fase di trascrizione. È quindi inevitabile che, passando da un soggetto all'altro e col passare del tempo avvenga un naturale processo di selezione della variante del virus che meglio si adatta all'essere umano. Durante gli ormai più di due anni di pandemia sono comparse e sono state isolate numerose varianti di interesse, alcune meno letali del ceppo originale ma tutte con un più alto tasso di infezione[8].

Le varianti di interesse vengono etichettate dall'organizzazione mondiale della sanità come Variants Of Concern (VOC) se esistono dati epidemiologici che ne confermano la maggiore trasmissibilità e gravità, o Variants Of Interest (VOI) se vi sono solo dati preliminari. Sono caratterizzate da specifiche mutazioni nella proteina S che rendono più difficile il riconoscimento del virus da parte delle cellule della memoria rendendo possibile casi di reinfezione o, in soggetti che hanno completato il ciclo di vaccinazione anche con terza dose di richiamo, di essere comunque infettati[9]–[11].

Le varianti più importanti che si sono susseguite negli ultimi due anni[12] sono state:

- Variante Alfa, lignaggio B.1.1.7, identificata nel Regno Unito e nel settembre 2020, presenta una maggiore infettività e gravità del ceppo originale, stando ai dati dell'osservatorio europeo è stata la variante predominante su larga parte dell'Europa e in Italia fino all'arrivo della variante Delta [13]
- Variante Beta: lignaggio B.1.351, identificata in Sud Africa nel settembre 2020, presenta una maggiore infettività e gravità rispetto al ceppo originale ma minore rispetto alla variante Alfa trovando quindi minor spazio per diffondersi in Europa rispetto a quest'ultima[13]; le mutazioni alla proteina S conferiscono a questa variante una maggior resistenza ai vaccini rispetto ad Alfa[8]
- Variante Gamma: lignaggio P.1, identificata in Brasile nel dicembre 2020, simile a Beta per infettività, gravità e tipologia di mutazioni, anch'essa presenta una certa resistenza ai vaccini[8], ha colpito soprattutto gli stati del Sud e Nord America arrivando anche in Europa ma rimanendo comunque seconda ad Alfa per numero di casi Europei[13]
- Variante Delta: lignaggio B.1.617.2, identificata in India nel dicembre 2020, si stima sia più trasmissibile di Alfa del 60%[8], la resistenza ai vaccini di questa variante è tale da ridurre l'efficacia della prima dose quasi della metà (efficacia media del vaccino=0,538) e della seconda dose di quasi il 20% (efficacia media della seconda dose=0.819)[14]; non sorprende come, una volta giunta in Europa, la variante Delta abbia soppiantato ogni altra variante presente[12]–[14]

- Variante Omicron: lignaggio BA, identificata in Sud Africa nel novembre 2021, con più di 30 mutazioni sulla proteina S è stato in grado di diffondersi prima della fine di novembre 2021 in 17 stati tra cui Stati Uniti, Regno Unito e Australia[9], facendo salire il conteggio a più di 80 stati nel mese successivo[10] dimostrando sia nelle analisi preliminari di laboratorio[9]–[11] che nei dati epidemiologici[1], [2], [13] un infettività non paragonabile alle varianti precedenti diventando la principale se non l'unica variante in circolazione nei mesi successivi

Ad oggi (maggio 2022) la variante Omicron si è dimostrata la più infettiva per la sua capacità di infettare soggetti vaccinati e soggetti che avevano contratto il SARS-Cov2 in precedenza. L'efficacia dell'immunità da vaccino e da infezione pregressa non è ancora stimabile con esattezza.

Dai dati umbri, coerenti con quanto osservato a livello nazionale, evidenziano come, grazie alla protezione dei vaccini, la gravità dei sintomi è molto più bassa se paragonata al ceppo originale come dimostrato dal numero di ingressi in ospedale e dal numero di pazienti in terapia intensiva. La ridotta virulenza della variante Omicron non è però del tutto estensibile a quella parte della popolazione che, non potendo vaccinarsi, è altamente a rischio in uno scenario in cui il SARS-Cov2 può diffondersi liberamente data la possibilità di essere infettati da soggetti asintomatici totalmente ignari di aver contratto il virus.

1.2 Decreti Ministeriali e Regionali

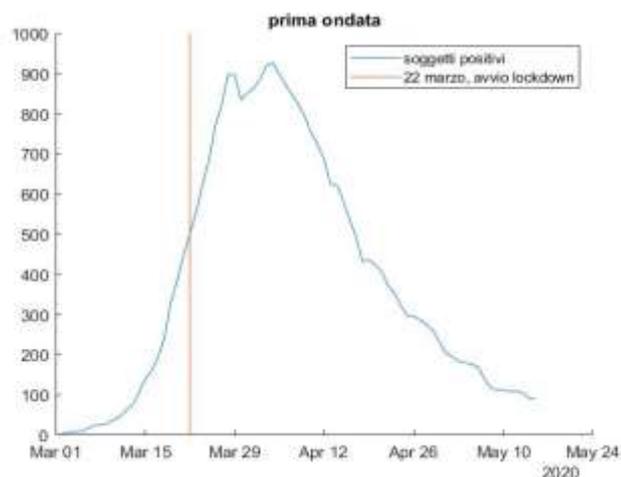


Figura 1.4: andamento dei contagi nella prima ondata in Umbria [2]. La distanza tra fase discendente della curva e avvio del lockdown è dovuta a vari fattori, tra questi il tempo di incubazione di SARS-Cov2 che causa un ritardo nell'inflessione della curva dei contagi di 10-15 giorni.

Di fronte alle dichiarazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, a episodi come Vo' Euganeo [15], dove il virus, seppur in un numero contenuto di casi, si era ormai diffuso in tutto il comune a persone di tutte le età, o Lodi [16], dove il contagio si è esteso a tutta la provincia, il consiglio dei ministri ha decretato il 5 marzo 2020 la chiusura di scuole e università, l'11 marzo la chiusura di tutte

le attività commerciali non essenziali e il 22 marzo il completo lockdown vietando qualunque spostamento in comuni al di fuori di quello di residenza[17].

Il primo lockdown verrà dapprima prorogato fino al 13 aprile e fino al 3 maggio 2020, a seguito dell'inizio della fase discendente della prima ondata (figura 1.4), permettendo la riapertura di negozi di abbigliamento e librerie. Il 15 maggio 2020 viene rimosso il divieto di spostamento tra comuni, estendendolo alle regioni dal 3 giugno, permettendo inoltre la riapertura di varie attività commerciali. Dal 15 giugno 2020 è consentita la riapertura di cinema, teatri, centri commerciali, centri benessere e culturali assieme ai parchi e ai luoghi destinati ad attività ricreative sancendo la fine del primo lockdown.

Il Consiglio Dei Ministri, con il comunicato del 3 settembre, garantisce l'avvio dell'anno scolastico 2020/2021 in presenza sottolineando la necessità di mantenere il distanziamento sociale minimi di un metro come da richiesta del comitato tecnico scientifico [17]; in Umbria l'anno scolastico comincerà il 14 settembre 2020, 12 giorni prima della risalita dei casi di SARS-Cov2, contribuendo all'inizio della seconda ondata.

Dato il costante incremento dei casi (figura 1.5), e il conseguente sovraffollamento di ospedali, viene dapprima imposto l'uso di mascherine chirurgiche in ogni luogo e momento, anche all'aperto (DPCM del 13 ottobre 2020 [17]), e successivamente creato il sistema delle zone colori (gialla, arancione e rossa, DPCM del 3 novembre) con specifiche precauzioni e norme aggiuntive in base al colore assegnato ad ogni regione (figura 1.6).

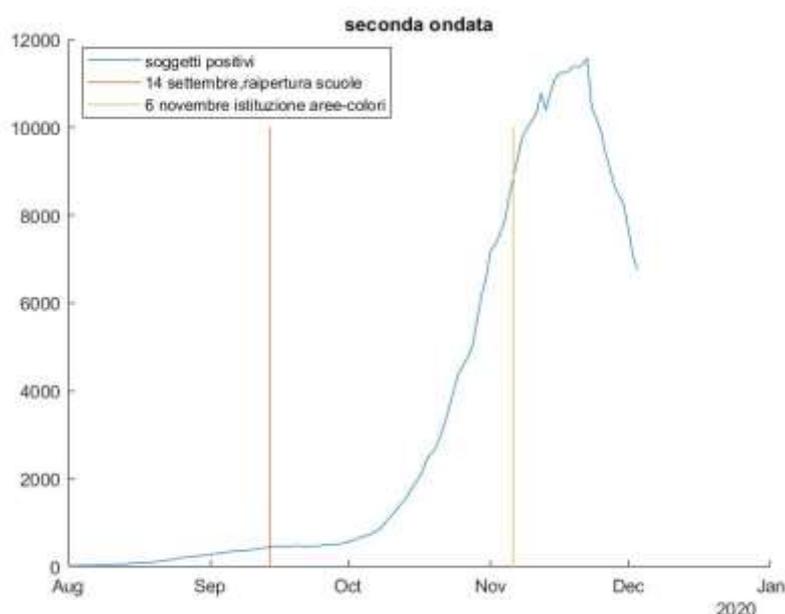


figura 1.5: andamento dei contagi nella seconda ondata in Umbria [2].

In un'ordinanza del 10 ottobre la Regione Umbria ordina, a partire dal 3 novembre, il passaggio alla didattica a distanza per tutte le scuole salvo le attività di laboratorio [18]. Inoltre, il 6 novembre 2020,

all'entrata in vigore del sistema delle aree-colori, l'Umbria risulterà in zona arancione con conseguente chiusura di tutte le attività commerciali non essenziali e blocco degli spostamenti tra comuni e regioni, determinando l'inizio del secondo lockdown per la regione.

A seguito dell'ingresso in zona arancione della Regione Umbria e della chiusura di scuole e attività commerciali, la diffusione di SARS-Cov2 subisce un drastico rallentamento portando, dal 22 novembre, ad una costante diminuzione dei casi, avviando la seconda ondata verso la sua fine.

Il 3 dicembre 2020 la Regione Umbria passa da area arancione a gialla con conseguente parziale riapertura delle attività commerciali e ritorno in didattica in presenza per studenti di scuole elementari, medie e dell'infanzia (figura 1.6). Questo cambiamento, dettato da una riduzione di casi positivi, porterà dapprima a un rallentamento nella diminuzione dei contagi e successivamente, complici le festività natalizie, all'inizio della terza ondata.



Figura 1.6: divieti del DPCM del 3 novembre in base al colore affibbiato alla regione. La selezione di un colore per una regione viene fatta in base a occupazione dei letti in terapia intensiva e nuovi casi giornalieri (<https://www.sitiarcheologici.palazzochigi.it/www.governo.it/febbraio%202021/node/15608.html>)

La terza ondata di SARS-Cov2 in Umbria persisterà nella sua fase di crescita fino a metà febbraio (figura 1.7). La riduzione nell'aumento dei casi è da imputarsi all'ordinanza regionale dell'8 febbraio 2021 [18] con cui viene istituita la area rossa (figura 1.6) per tutti i comuni della provincia di Perugia e per alcuni comuni della provincia di Terni.

Possiamo porre la fine della terza ondata, per la regione Umbria, al 23 aprile 2021 con l'ordinanza regionale numero 29 che permette il ritorno della didattica in presenza per il 70% degli studenti di tutte le scuole.

Tra la fine di aprile e i primi giorni di luglio 2021 il numero di soggetti positivi in Umbria mantiene una tendenza decrescente, non vi saranno infatti nuove ordinanze regionali in materia di COVID dal 30 aprile fino al 5 luglio.

Nei mesi di luglio e agosto si ha quella che potrebbe sembrare un'ondata estiva di covid dovuta all'arrivo della variante Delta in Umbria, al turismo estivo e alle maggiori possibilità di assembramento (figura 1.8) ma, dato l'esiguo incremento di casi non verranno attivate particolari restrizioni ulteriori.

Il Consiglio Dei Ministri, viste le preoccupazioni sollevate dal Comitato Tecnico Scientifico riguardo la necessità di una vaccinazione efficace su larga scala, il continuo diffondersi del virus e la titubanza di molti di fronte alla vaccinazione, istituisce il 22 luglio 2021 il Green Pass, ottenibile attestando la guarigione da SARS-Cov2 o Completando il ciclo vaccinale, un certificato necessario per circolare liberamente tra comuni, regioni e stati e per accedere ad attività lavorative, commerciali e ricreative [17].

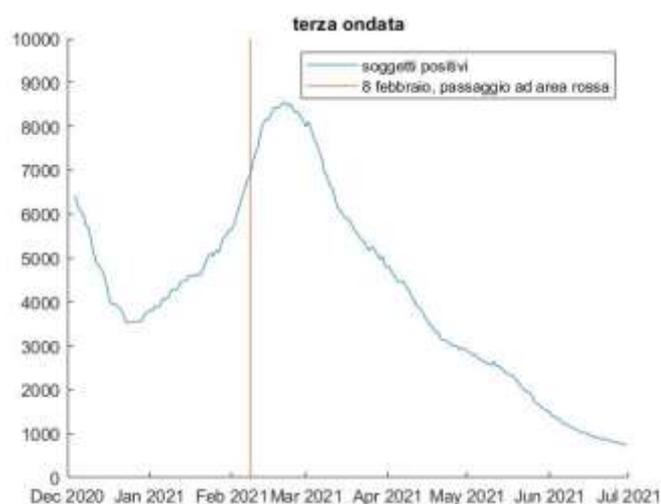


Figura 1.7: andamento dei contagi nella terza ondata in Umbria [2].

Nella seconda metà di ottobre 2021 è possibile notare un lento e relativamente contenuto aumento dei casi, questo fenomeno è probabilmente dovuto alla riapertura delle scuole per il nuovo anno scolastico e alla rimozione di parte delle restrizioni, si osserva una sorta di ondata controllata in cui i casi aumentano senza però causare un eccessivo carico sul sistema sanitario umbro.

Data la crescente preoccupazione per la variante Delta e la sua capacità di superare, in parte, la protezione garantita dai vaccini, la certificazione verde verrà modificata con il decreto-legge del 24 novembre 2021 rendendo obbligatoria la terza dose di vaccino [17].

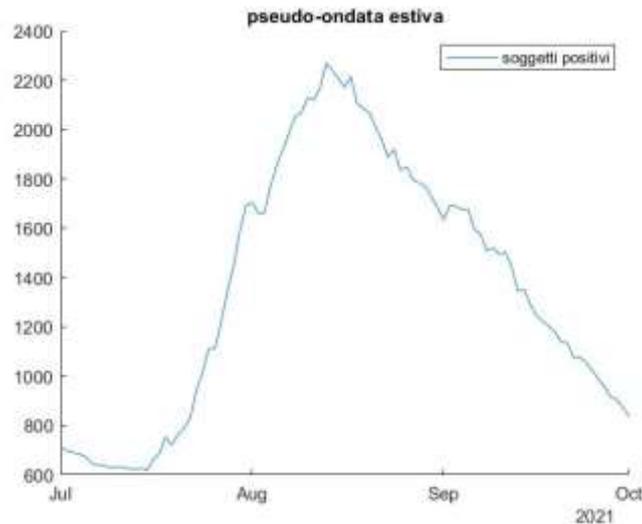


Figura 1.8: andamento dei contagi durante la pseudo-ondata estiva in Umbria[2].

Questo scenario controllato però è durato solo fino a dicembre quando, assieme all'arrivo della variante Omicron nella Regione Umbria, si ha l'inizio della quarta ondata, tuttora in atto (figura 1.9).

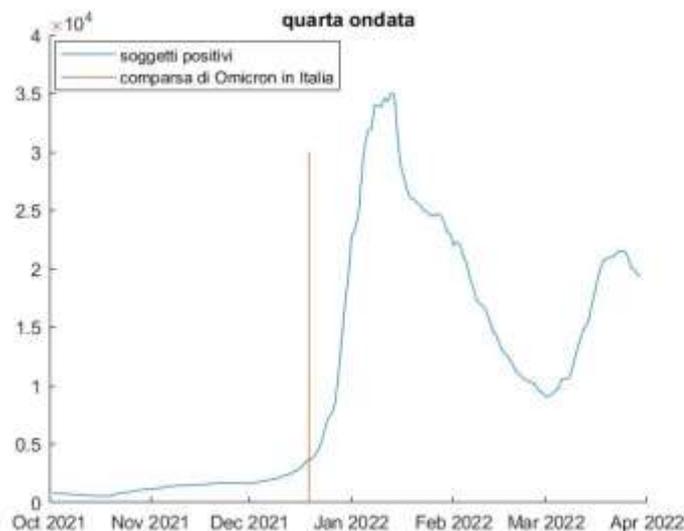


Figura 1.9: andamento dei contagi durante la quarta ondata in Umbria [2].

Il brusco arresto all'aumentare dei casi nella seconda settimana di gennaio 2022 è da implicarsi ai decreti-legge ministeriali e a un intervento della Regione. Il 29 dicembre 2021 e il 5 gennaio 2022 vengono pubblicati due decreti-legge che inaspriscono le sanzioni per coloro che non completano il ciclo di vaccinazione e vietano l'accesso e numerose attività ricreative, centri sportivi e ristoranti per coloro che non sono in possesso di un green pass rafforzato [17], mentre il 21 dicembre 2021 viene emanata un'ordinanza regionali che ristabilisce l'obbligo di utilizzo della mascherina chirurgica all'aperto e incrementa la frequenza dei test nei programmi di screening .

1.2.1 Lockdown e riaperture

Con Lockdown si intendono periodi prolungati di completa chiusura di comuni, province, regioni o di tutta l'Italia con divieto di spostamento tra comuni, province o regioni, chiusura di tutte le attività commerciali non essenziali e divieto di didattica in presenza per tutte le scuole di ogni grado e delle università. Ad oggi in Italia ci sono stati due effettivi lockdown: il primo, esteso a tutto il territorio italiano, tra marzo e maggio 2020, in concomitanza con la prima ondata e il secondo, limitato alle regioni classificate come area rossa e arancione, iniziato a novembre 2020 in occasione dell'istituzione delle aree-colori. Identificare una fine univoca per il secondo lockdown non è semplice dati i diversi scenari che si sono presentati nelle varie Regioni italiane; per l'Umbria, dopo una prematura interruzione tra dicembre 2020 e febbraio 2021, possiamo porre la fine del secondo lockdown al 26 aprile 2021 con il ritorno parziale alla didattica in presenza per le scuole elementari e medie [18].

L'efficacia di misure drastiche come il lockdown generale è indiscutibile. In entrambi i casi in cui è stata applicato in Umbria ha portato a una stabilizzazione della curva dei contagiati nell'arco di alcuni giorni e alla progressiva riduzione dei contagiati nelle settimane successive. Inoltre, come mostra l'aumento dei casi successivo al passaggio in zona gialla nei primi mesi del 2021, una prematura riapertura dettata principalmente da dati preliminari e malcontento diffuso portano inesorabilmente ad una ricaduta dell'epidemia (figura 1.7). Rimane però sconsigliabile mantenere attive forme di lockdown diffuso e indiscriminato per periodi di tempo prolungato a causa degli effetti negativi sulla salute mentale di una parte non trascurabile della popolazione[19]–[21]. La noia e la frustrazione dell'isolamento forzato, uniti alla paura dell'infezione (tipica soprattutto di prima e seconda ondata), assieme alla mancanza di informazione, alla distruzione della propria routine e alla perdita di momenti di incontro e contatto con amici e conoscenti possono rendere i periodi di quarantena e di lockdown deleteri per la psiche come testimoniano l'aumento di casi di violenza domestiche [19], l'aumento esponenziale di casi di ansia e depressione [21] e l'aumento, su tutto il territorio italiano, di persone richiedenti supporto psicologico d'emergenza in ogni fascia d'età [20].

Lo stress e il malessere diffuso non sono dovuti unicamente all'isolamento forzato: l'Italia è stata il primo stato in Europa ad implementare misure di lockdown generale ed è stata la prima a risentirne economicamente. L'improvvisa chiusura ha portato a blocchi totali o parziali in ogni settore lavorativo con perdite economiche nell'ordine dei miliardi di euro per settore. Le perdite maggiori, in Italia, sono state registrate dal settore edile seguito dalla vendita di beni all'ingrosso, dai settori manifatturieri metallurgico e tessile, dal settore alberghiero e della ristorazione; perdite consistenti sono state registrate pure nell'ambito della vendita e affitto di case e appartamenti [22].

È chiaro quindi come misure di lockdown e simili sono indubbiamente efficaci ma vanno impiegate con cautela studiandone adeguatamente la durata. Un periodo troppo prolungato causerebbe perdite economiche incalcolabili sia a breve che a lungo termine inficiando sul benessere psicologico di una popolazione già provata dall'isolamento casalingo, è dunque importante valutare attentamente costi e benefici delle misure di lockdown.

1.2.2 Campagna vaccinale

Stando al più recente report dell'Istituto Superiore di Sanità (4 maggio 2022) [23] le persone che hanno completato il ciclo di vaccinazione hanno una probabilità tra il 32% e il 42% di non contrarre il virus anche se esposti a soggetti infetti e una probabilità del 72% di non sviluppare sintomi gravi. Sempre dallo stesso report risulta che i soggetti non vaccinati sono 3 volte più a rischio di sviluppare sintomi gravi tali da necessitare il ricovero, 4 volte più a rischio di un ricovero in terapia intensiva e 4 volte più a rischio di morte. Ricordiamo inoltre che questi dati fanno riferimento alla variante Omicron, capace di superare in parte la difesa garantita da vaccini o infezioni pregresse [9]–[11]. È quindi chiaro come una vaccinazione su larga scala, in Italia, stia riuscendo a ridurre il carico sui reparti di terapia intensiva e il numero di ricoveri per COVID in generale.

In Italia il programma di vaccinazioni è stato avviato il 27 dicembre 2020, cominciando la somministrazione delle prime dosi a personale sanitario e persone fragili in ogni regione, dopo l'approvazione da parte dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) e AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) del vaccino Comirnaty di Pfizer-BioNtech. Nei mesi successivi sono stati approvati anche il vaccino Spikevax di Moderna, VaxZevria di AstraZeneca e Janssen di Johnson & Johnson. Di questi, fatta eccezione per Janessen, tutti richiedono la somministrazione di due dosi. I primi richiami sono stati somministrati il 18 gennaio 2021, le prime dosi booster sono state somministrate il 13 settembre 2021. Ad oggi circa l'80% della popolazione Umbra risulta aver completato il ciclo vaccinale mentre meno del 70% ha ricevuto la terza dose.

Un recente articolo di Pormohammad A. e Mohammad Z. [14] mostra il modesto tasso di efficacia dei vaccini alla prima dose di fronte alla variante Delta evidenziando non solo l'importanza di completare il ciclo di vaccinazioni, ma anche la maggior protezione ottenuta da coloro che ricevono la dose booster (terza dose). Dati preliminari suggeriscono una buona copertura da Omicron con tre dosi di vaccino [10], [11].

La terza dose è una forma di prevenzione ulteriore contro SARS-Cov2, in special modo nei confronti delle sue varianti. L'esigenza di una terza dose è sorta a seguito di dubbi riguardo la durata della protezione garantita dal ciclo vaccinale completo: sembra infatti che l'efficacia delle due dosi di

vaccino inizi a calare attorno a 5-6 mesi [24] arrivando a dimezzarsi dopo i nove mesi [25]; questi risultati non sembrano però considerare la capacità della variante Omicron di oltrepassare la difesa garantita da due o tre dosi mentre, per la variante Delta, l'efficacia dei vaccini si attesta in media al 53% circa per le prime dosi, all'82% circa per le seconde dosi[14]. La terza dose di vaccino ha un'efficacia variabile in base a quale è stato utilizzato ma i risultati migliori sono attribuibili a Pfizer e Moderna con un'efficacia del 97% circa [14].

Dare una stima definitiva della capacità di Omicron di ridurre l'efficacia dei vaccini non è ancora possibile: nuovi casi vengono riportati ogni giorno e non sarà possibile formulare un giudizio univoco almeno fino alla fine della quarta ondata. Possiamo però effettuare un'analisi preliminare, considerando i soggetti positivi registrati in Umbria tra dicembre 2021 e marzo 2022 il tasso di infezione per soggetti con due o tre dosi di vaccino è del 9% e del 10% (la percentuale maggiore per le tre dosi è dipendente anche dal maggior numero di persone che hanno completato il ciclo vaccinale); con Omicron la percentuale di soggetti positivi aventi almeno due dosi di vaccino si attesta attorno al 67% mentre per le tre dosi abbiamo un valore medio del 33% con un minimo ai primi di dicembre inferiore al 5% e un massimo verso la fine di marzo di marzo prossimo al 66%.

2 Database

In questo studio sono stati utilizzati dati raccolti dal Dipartimento della Protezione Civile Italiana, dall'ente Umbria Digitale e dal Commissario Straordinario per l'Emergenza COVID-19 tra marzo 2020 e marzo 2022.

I dati raccolti dal Dipartimento della Protezione Civile Italiana sono reperibili e liberamente consultabili presso il repository online (<https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>) o tramite la dashboard ArcGIS (<http://arcg.is/C1unv>) e contengono informazioni in merito alla numerosità dei casi positivi e dei ricoveri per COVID-19.

I dati dell'ente Umbria Digitale fanno parte di un progetto in collaborazione con IOP s.r.l. e A-thon s.r.l. e contengono informazioni dettagliate della popolazione umbra con dati anagrafici, di tracciamento dei contatti, dati clinici e di vaccinazione di persone risultate positive a test per SARS-Cov2 e ai relativi contatti stretti.

I dati raccolti dal Commissario Straordinario per l'Emergenza COVID-19, inerenti alla campagna vaccinale, sono reperibili presso l'apposito repository online presso <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini> mentre, per una più rapida consultazione, è stata creato un report aggiornato giornalmente in collaborazione col Ministero della Salute italiano visibile all'indirizzo <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>.

2.1 Descrizione dati

2.1.1 Archivio del Dipartimento della Protezione Civile Italiana

Successivamente alla dichiarazione da parte del Consiglio Dei Ministri dello stato di emergenza il 13 gennaio 2020 [17], il Dipartimento della Protezione Civile Italiana ha elaborato una dashboard geografica interattiva a scopo comunicativo e informativo per tutta la popolazione.

La protezione Civile mette a disposizione, in forma anonima e con licenza CC-BY-4.0, i dati comunali, regionali e nazionali del numero di soggetti positivi. Questi dati vengono comunicati su base giornaliera dalle singole regioni passando poi per il Ministero della Salute che ne certifica la correttezza prima di inviarli alla Protezione Civile per la pubblicazione nel repository GitHub.

I dati presenti nel repository sono suddivisi nelle seguenti cartelle:

- Cartella aree: contiene i file .geojson e .shp che descrivono i comuni e le regioni italiane
- Cartella dati-andamento-nazionale: contiene, in formato .csv, il numero di ricoverati con sintomi, di ricoverati in terapia intensiva, il totale dei soggetti ospedalizzati, totale dei positivi, numero di persone in isolamento domiciliare, incremento giornaliero dei positivi, il numero

dei soggetti guariti, dei deceduti e dei casi totali dall'inizio della raccolta dati, il numero di tamponi e soggetti testati, il numero di persone ammesse in terapia intensiva giornalmente, informazioni riguardo la numerosità dei test effettuati (sia antigenici che molecolari) e la quantità di test positivi. In questa cartella sono presenti i dati suddivisi in singoli file per ciascun giorno o raccolti in un'unica tabella riepilogativa.

- Cartella dati-contratti-dpc-forniture: contiene, in formato .csv, .json e .pdf, i dati dei contratti di distribuzione dei dispositivi di protezione individuale quali mascherine chirurgiche e FFP2
- Cartella dati-json: contiene, in formato .json, i dati visti in dati-andamento-nazionale con un'ulteriore suddivisione per regioni e per comuni e con l'aggiunta delle coordinate geografiche dei comuni e dei capoluoghi delle regioni. In questa cartella sono disponibili i file riepilogativi di tutta l'epidemia e i file contenenti i dati aggiunti nell'ultimo giorno
- Cartella dati-province: contiene, in formato .csv, i dati visti in dati-andamento-nazionale ma con l'aggiunta delle informazioni riguardo alla provincia che ha fornito quella riga di dati della tabella. I file presenti in questa cartella contengono i dati di uno specifico giorno oppure la tabella riepilogativa di tutta l'epidemia
- Cartella dati-regioni: contiene, in formato .csv, i dati degli andamenti regionali dei casi di SARS-Cov2. Ha la stessa struttura della cartella dei dati provinciali
- Cartella metriche: contiene, in formato .csv e .json, i dati relativi al numero di visualizzazioni della dashboard in formato desktop e mobile
- Cartella note: contiene le note giornaliere in file di tipo .csv in italiano e in inglese
- Cartella schede riepilogative: contiene, in formato .pdf, le tabelle dei dati visti in dati-andamento-nazionale di tutte le regioni. Ogni file contiene la tabella riepilogativa delle regioni italiane con i dati di uno specifico giorno.

2.1.2 Umbria Digitale

Grazie alla collaborazione con le aziende Iop s.r.l. e A-thon s.r.l. è stato possibile utilizzare parte dei dati raccolti nell'ambito del progetto Umbria Digitale a condizione di non usare informazioni sensibili all'interno di questo studio. L'accesso ai dati è stato fatto tramite query in linguaggio SQL per ricavare i dati necessari dal database Microsoft Dataverse. I dati all'interno di questo database sono organizzati in tabelle, di queste sono state considerate per questo studio:

- tabella Contact: contiene i dati anagrafici di un soggetto. Non è stata utilizzata per ricavarne i dati anagrafici ma bensì la chiave univoca alfanumerica per identificare un soggetto all'interno del database e per identificare quali righe nelle altre tabelle sono collegate a un determinato soggetto.

- tabella Scheda Covid-19: in questa tabella sono presenti informazioni riguardanti uno specifico episodio di infezione da SARS-Cov2 e sono riportati dati come la data in cui è stato confermato il caso positivo, le date di inizio e fine di quarantena e isolamento, data di insorgenza sintomi e gravità dei sintomi, soggetto di supposta origine del contagio. Ogni riga di questa tabella possiede una casella che riporta la presenza di episodi precedenti di COVID-19, fondamentale per determinare i casi di reinfezione. A un elemento di Contact possono essere associate più righe di Scheda Covid-19.
- tabella connessione: permette di connettere due righe di Contact tra di loro. Riporta tutte le connessioni registrate nell'ambito del progetto Umbria Digitale permettendo di risalire a elementi di uno stesso nucleo familiare, soggetti conviventi, amici, parenti o alte persone con cui si hanno legami stretti.
- tabella Immunization: contiene i dati di vaccinazione di tutti i soggetti in Contact. Ogni riga attesta una specifica somministrazione a uno specifico soggetto riportando data e luogo della somministrazione, vaccino utilizzato, numero della dose somministrata.
- tabella Comune: riporta i dati e le denominazioni dei comuni dell'Umbria, in Contact non sono riportati i comuni di residenza ma la chiavi univoche per identificare un comune in questa tabella. Utilizzabile per possibili approfondimenti geografici.
- tabella Encounter: ogni riga di questa tabella riporta i dati di uno specifico ricovero ospedaliero. Un elemento in Contact può essere associato a più righe di Encounter.

2.1.3 Repository Covid-19 opendata vaccini

I dati di distribuzione e somministrazione dei vaccini in Italia sono resi disponibili in forma anonima con licenza CC-BY-4.0 dal Commissario straordinario per l'emergenza COVID-19 e dall'Unità per il completamento della campagna vaccinale di cui è a capo.

I dati sono raccolti in 12 tabelle ciascuna disponibile in formato .json e .csv.

Le tabelle sono organizzate come segue:

- tabella anagrafica-vaccini-summary-latest: contiene i dati riepilogativi di distribuzione dei vaccini, aggregati su tutta Italia, suddivisi per fasce d'età
- tabella consegne-vaccini-latest: contiene informazioni riguardo numero di dosi, tipologia del vaccino, regione e data di consegna
- tabella platea-booster-immunocompromessi: riporta il numero di soggetti elegibili per ricevere una quarta dose booster in quanto immunocompromessi. Ogni riga riporta i soggetti per una specifica regione

- tabella platea-dose-addizionale-booster: riporta, suddivisi per regione e fascia di età, il numero di soggetti che hanno ricevuto la seconda dose da almeno 4 mesi e sono elegibili per la terza dose booster
- tabella platea-second-booster: riporta, suddivisi per regione e per fascia d'età, il numero dei soggetti che hanno ricevuto la terza dose da almeno 4 mesi e sono elegibili per la quarta dose booster
- tabella platea: riporta la popolazione per fasce d'età di ogni regione
- tabella punti-somministrazione-latest: riporta i luoghi dove è possibile vaccinarsi in tutta Italia
- tabella soggetti-guariti: riporta i soggetti guariti da COVID-19 con o senza somministrazione del vaccino suddivisi per regione e fascia d'età
- tabella somministrazione-vaccini-latest: contiene, suddivisi per tipologia del vaccino, regione, data a cui risalgono i dati e fascia d'età di: numero di prime, seconde e terze dosi somministrate, dosi somministrate a uomini, donne e il totale delle somministrazioni, numero di dosi somministrate a soggetti con infezione pregressa, numero di dosi booster somministrate suddivise per terze dosi, booster per immunodepressi e quarte dosi
- tabella somministrazione-vaccini-summary-latest: contiene, suddivisi per regione e data, i dati di somministrazione dei vaccini. I dati riportati sono i medesimi della tabella somministrazione-vaccini-latest
- tabella vaccini-summary-latest: contiene, suddivisi per regione, numero di dosi distribuite e percentuale della popolazione vaccinata

2.2 Dati estratti

A differenza dei dati presenti nei repository della Protezione civile e del Commissario straordinario per l'emergenza COVID-19, i dati in Umbria Digitale non sono in una forma immediatamente utilizzabile poiché frammentati in numerose tabelle all'interno del database. È stato quindi necessario estrarre i dati di maggior interesse tramite query sql.

I dati più rilevanti che è stato possibile estrarre da Umbria Digitale sono:

- andamento reinfezioni: ricavato tramite il pratico flag presente nelle righe della tabella Scheda Covid-19. All'interno di una struttura come i modelli SIR risulta particolarmente importante sapere se e quando una persona passa dal gruppo dei guariti al gruppo dei soggetti malati poiché implica la presenza di una connessione dal compartimento R dei guariti verso il compartimento S dei suscettibili

- andamento contagi per soggetti con tre dosi di vaccino: ricavato combinando i dati nelle tabelle Scheda Covid-19 e Immunization tramite la chiave identificativa dei singoli soggetti reperibile nella tabella Contact. Similmente all'andamento delle reinfezioni, questo dato permette di determinare la presenza di una connessione da un ipotetico compartimento dei vaccinati verso il compartimento dei soggetti suscettibili. Questo dato risulta particolarmente importante alla luce della quarta ondata e della variante Omicron non essendo ancora disponibile in letteratura un valore definitivo per l'efficacia dei vaccini contro Omicron
- andamento contagi per soggetti con due dosi di vaccino: ricavato combinando i dati nelle tabelle Scheda Covid-19 e Immunization tramite la chiave identificativa dei singoli soggetti reperibile nella tabella Contact. Completa la descrizione dell'efficacia dei vaccini assieme all'andamento dei contagiati con tre dosi. Permette di valutare meglio l'efficacia dei vaccini in un contesto specifico come la Regione Umbria

I dati di andamento dei contagiati con tre dosi sono stati ricavati intersecando i dati dei soggetti risultati positivi con i dati dei soggetti aventi tre dosi ponendo come ulteriore condizione che la data di caso confermato fosse successiva alla data di terza vaccinazione. Similmente, l'andamento dei soggetti positivi con due dosi è stato ricavato intersecando i record di vaccinazione con i casi positivi ma eliminando dai risultati tutti i soggetti che riportavano, in Immunization, la somministrazione della terza dose.

I dati ricavati da Umbria Digitale sono poi stati salvati in file .xlsx per poter essere più facilmente utilizzati in seguito.

I dati disponibili presso i repository della Protezione Civile e dell'Unità per il completamento della campagna vaccinale sono già reperibili in formato csv, prima dell'utilizzo è stata effettuata una semplice operazione di filtraggio per estrarre solamente i dati della Regione Umbria.

2.3 Vantaggi di un modello epidemiologico

Per modelli epidemiologici si intendono modelli matematici capaci di descrivere e prevedere, con orizzonti temporali di lunghezza variabile in base alla tipologia del modello, vari aspetti di un'epidemia, primo fra tutti il numero di soggetti infetti.

Un modello che volesse descrivere SARS-Cov2 dovrebbe tenere conto di una moltitudine di fattori: lockdown e riaperture, diverse caratteristiche delle varianti, differenze tra soggetti mai entrati a contatto col virus, contagiati, guariti e reinfetti, andamento temporale della percentuale di vaccinati rispetto alla popolazione complessiva.

Un modello adeguatamente fedele ai dati reali può, in primo luogo, permettere un'analisi molto più approfondita dell'epidemia. Si possono quindi effettuare analisi retrospettive sulle scelte fatte durante

l'epidemia determinando quanto siano state importanti certe azioni oppure valutare l'effetto delle varianti sul numero dei contagi [26].

Combinando inoltre l'analisi retrospettiva con l'analisi predittiva è possibile valutare cosa sarebbe successo se non fossero state applicate certe misure preventive o cosa sarebbe successo se fossero state applicate prima ottenendo un'analisi esaustiva dell'efficacia di suddette misure [27], [28].

Se il modello è sufficientemente affidabile è inoltre possibile effettuare predizioni sul medio e breve termine con una discreta accuratezza ma effettuare predizioni a lungo termine per un virus come SARS-Cov2 è, alla luce dei dati raccolti negli ultimi due anni, estremamente difficile se non impossibile. Trattandosi di un virus a RNA le probabilità che generi mutazioni in modo assolutamente randomico e incontrollato sono molto alte e diventano ancora più alte in scenari di diffusione incontrollata aumentando in modo esponenziale la possibilità che compaiano nuove varianti dalle caratteristiche imprevedibili. Un tale livello di imprevedibilità rende le previsioni a lungo termine inconsistenti lasciando comunque un certo margine per le previsioni a breve termine.

Nell'ambito predittivo può essere analizzata l'efficacia di ipotetici provvedimenti sulla base dei dati epidemiologici più recenti; in particolare, può essere analizzato l'esito di una vaccinazione di massa ipotizzando vari scenari di distribuzione dei vaccini per determinare quale tra questi minimizza la diffusione del virus con il minor impiego di risorse (vaccini, personale sanitario e locali adibiti alle vaccinazioni)[29]–[33].

Nell'ambito epidemiologico i modelli più largamente utilizzati sono i modelli di tipo Suscettibile-Infetto-Guarito, meglio noti con la denominazione inglese Susceptible-Infected-Recovered o SIR. Questa tipologia di modello compartimentale, che trova il primo prototipo in uno studio per l'utilizzo della teoria delle probabilità per la patometria a priori del 1916 di Ronald Ross [34], è strutturato in modo tale da descrivere l'andamento temporale di porzioni della popolazione, identificate da uno dei compartimenti del modello, in base alla probabilità che i soggetti hanno di spostarsi da un compartimento all'altro in un dato istante temporale. Negli anni, sulla base del modello di Ross, sono stati sviluppate numerose varianti del modello per adattarsi a specifici scenari epidemici.

Questa tipologia di modelli si presta egregiamente a descrivere scenari come le ondate di COVID in Italia e nelle sue regioni data la possibilità di suddividere la popolazione in gruppi in modo netto e in base a criteri molto semplici quali un'infezione pregressa, il ricovero in ospedale o il completamento del ciclo vaccinale. Sono inoltre presenti in letteratura numerosi studi, effettuati su dati italiani e esteri, in cui modelli SIR modificati vengono utilizzati per pianificare la distribuzione dei vaccini[29]–[33], [35], valutare gli effetti dei divieti di spostamento, delle politiche di riapertura [27], [28], [36], [37]e delle varianti di SARS-Cov2 sull'andamento dei contagi [26], [30], [31].A seconda del modello scelto potremmo quindi analizzare andamento passato, presente e futuro di tutta la

popolazione umbra in ogni sua componente estrapolando, inoltre, dati epidemiologici delle varianti di SARS-Cov2 maggiormente diffuse per effettuare comparazioni tra quest'ultime.

2.4 Scopo della tesi

SARS-Cov2 non è il primo membro della famiglia Coronaviridae a compiere il salto di specie e contagiare l'uomo, come testimoniano le epidemie di SARS e MERS, e non è nemmeno il membro più pericoloso della sua famiglia. È dunque allarmante come, nonostante fenomeni simili all'epidemia di COVID-19 si siano già presentati su scala minore e scenari pandemici come quello degli ultimi due anni fossero già stati ipotizzati divenendo, in forma romanzata, elemento dell'immaginario comune, la maggior parte delle istituzioni si è rivelata poco preparata di fronte a SARS-Cov2.

Lo scopo di questa tesi è, alla luce dei dati resi disponibili dalla Protezione Civile italiana, dal Ministero della Salute e dal progetto Umbria Digitale, identificare quale dei numerosi modelli presenti in letteratura meglio si presta a descrivere l'evoluzione dell'epidemia in ogni suo aspetto per poter fornire uno strumento in più per combattere SARS-Cov2 o altri virus dalle caratteristiche simili che possano presentarsi in futuro.

Identificato il modello che ci permette di estrarre quante più informazioni possibili dai dati della Regione Umbria verrà valutata la capacità di quest'ultimo di descrivere accuratamente l'evoluzione dell'epidemia, analizzando la coerenza coi dati della regione.

Procederemo poi ad una valutazione degli effetti delle misure preventive, dei lockdown e del programma di vaccinazione su larga scala osservandone gli effetti sui parametri del modello scelto, comparando inoltre i dati reali con scenari alternativi in cui suddette misure non sono state attuate.

Verificate infine le capacità predittive del modello valuteremo i possibili utilizzi in ambito gestionale quali, ad esempio, l'organizzazione della distribuzione dei vaccini e la pianificazione di lockdown e riaperture.

3 Modelli Susceptible Infected Recovered (SIR)

3.1. Proprietà dei modelli SIR

Proposti per la prima volta da Kermack e McKendrick nel 1927[38], i modelli compartimentali epidemiologici prendono il nome dall'acronimo delle sezioni in cui sono suddivisi. Nella loro prima e più semplice versione la sigla SIR deriva dai compartimenti Suscettibili (Susceptible), Infetti (Infected) e Guariti (Recovered) (figura 3.1).

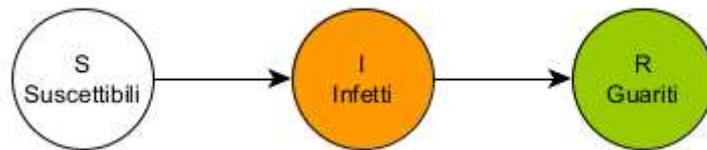


Figura 3.1: struttura di un modello SIR basilare.

Questa tipologia di modelli permette di studiare nel dettaglio scenari epidemici in cui il patogeno viene trasmesso da persona a persona risultando particolarmente efficace in analisi retrospettive e prospettive di malattie caratterizzate da sintomi e metodi di trasmissione simil-influenzali.

Il modello SIR si compone di tre equazioni differenziali

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta * S(t) * I(t)}{N} \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta * S(t) * I(t)}{N} - \gamma * I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma * I(t)\end{aligned}$$

in cui $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ rappresentano il numero di persone in ciascun compartimento mentre N è il numero di persone totali nella popolazione in analisi.

Il compartimento R può, in alcuni casi, andare ad indicare più generalmente i soggetti Rimossi (Remouved) anziché i soli guariti. In questo caso R può contenere soggetti sia guariti che deceduti dato che viene utilizzato per indicare tutte quelle persone che non possono più influenzare l'andamento dell'epidemia che sono quindi rimosse dallo studio.

In ogni istante la probabilità che una persona venga contagiata e passi dal compartimento S al compartimento I è proporzionale sia al numero dei soggetti suscettibili che al numero di soggetti malati secondo la formula $\frac{\beta * S(t) * I(t)}{N}$ dove β è il parametro epidemiologico che modula il tasso di infezione.

La probabilità con cui un soggetto passa dal compartimento I a R invece è mediata unicamente dal numero di soggetti in I e dal parametro epidemiologico γ , quest'ultimo modula la rapidità con cui una persona guarisce dall'infezione.

Questa tipologia di modelli gode, nella maggior parte delle sue forme, del principio di conservazione di massa. Se non sono presenti componenti ulteriori oltre ai tre compartimenti basilari e ai legami tra questi, vale la seguente equazione

$$\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dI(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = 0$$

che evidenzia come la variazione netta di soggetto inclusi nello studio sia nulla.

È possibile però aggiungere componenti ulteriori per togliere una parte della popolazione dal modello secondo specifici criteri. In questi casi può essere utile eliminare dal modello quella componente della popolazione che non è più rilevante o che potrebbe alterare i risultati del modello. Solitamente componenti simili vengono utilizzate per tener conto delle morti non connesse al patogeno in esame. Un enorme vantaggio di questi modelli è la malleabilità. Possono essere infatti modificati per includere tutti i compartimenti necessari per soddisfare le necessità di modellizzazione. Si può, ad esempio, aggiungere un compartimento in più accanto a R (Recovered) connesso a I, denominare questo compartimento D per i soggetti Deceduti e studiare quindi in maniera separata tasso di guarigione e tasso di mortalità (figura 3.2).

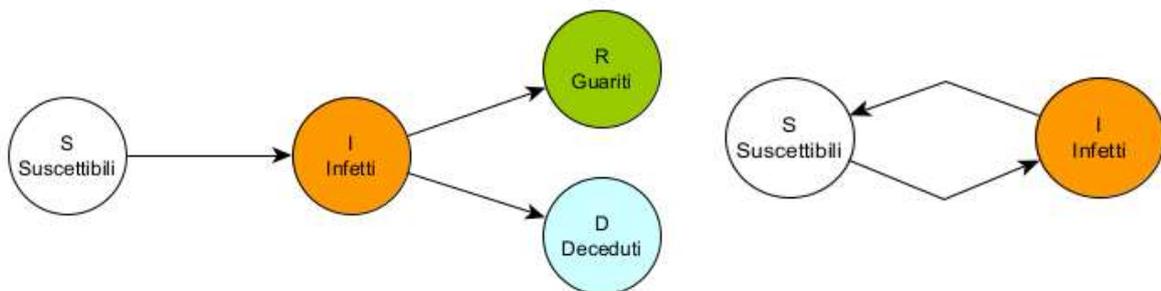


figura 3.2: schema dei modelli SIRD (sinistra) e SIS (destra). Nonostante il nome suggerisca tre elementi il modello SIS è composto da solo due compartimenti.

Secondo lo stesso principio, ma al contrario, posso togliere compartimenti come nel caso dei modelli SIS in cui i soggetti guariti ritornano suscettibili. Questo tipo di modello è particolarmente utile per studiare malattie stagionali come raffreddore e influenza comune (figura 3.2).

Un altro elemento importantissimo di questa tipologia di modelli è il numero di riproduzione di base $R_0 = \beta/\gamma$; questa formula è ricavata dal modello SIR e cambia nella sua forma al variare dello schema dei compartimenti. Questo numero permette di sintetizzare in un indice unico l'andamento dell'epidemia se infatti $R_0 * S(0)$ è maggiore di N si sta studiando un effettivo scenario epidemico.

Nel caso di studi retrospettivi e prospettivi spesso β , γ e gli altri parametri variano nel tempo, l'introduzione di misure di contenimento, se adeguate allo scenario epidemico, dovrebbero ridurre i parametri che regolano l'infettività mentre una maggiore comprensione del patogeno e della malattia dovrebbe ridurre il tasso di mortalità e aumentare il tasso di guarigione.

In questi casi ha poco senso utilizzare unicamente R_0 e si ricorre al numero di riproduzione netto R_t , calcolato come $R_t = \frac{R_0 * S(t)}{N}$ [31], se R_t è maggiore di uno per un dato istante t l'epidemia si starà espandendo.

3.2 I modelli SIR per SARS-Cov2

Durante gli ultimi due anni la letteratura si è arricchita di numerosi articoli riguardanti questa famiglia di modelli compartimentali epidemiologici, è quindi necessario ripercorrere alcuni di questi modelli per determinare quali siano le componenti più importanti.

Tra i modelli più semplici troviamo sicuramente SIQR avente un compartimento dedicato ai soggetti positivi messi in quarantena a seguito di un test PCR positivo indicato dalla lettera Q (figura 3.3)[36], [39]. Questo modello ben si presta ad analizzare i primissimi giorni della pandemia in cui vi era poca chiarezza sulle caratteristiche del virus ed è stato utilizzato per studiare l'efficacia delle misure di lockdown in numerose nazioni, tra cui Giappone, Italia, India e Svezia [36].

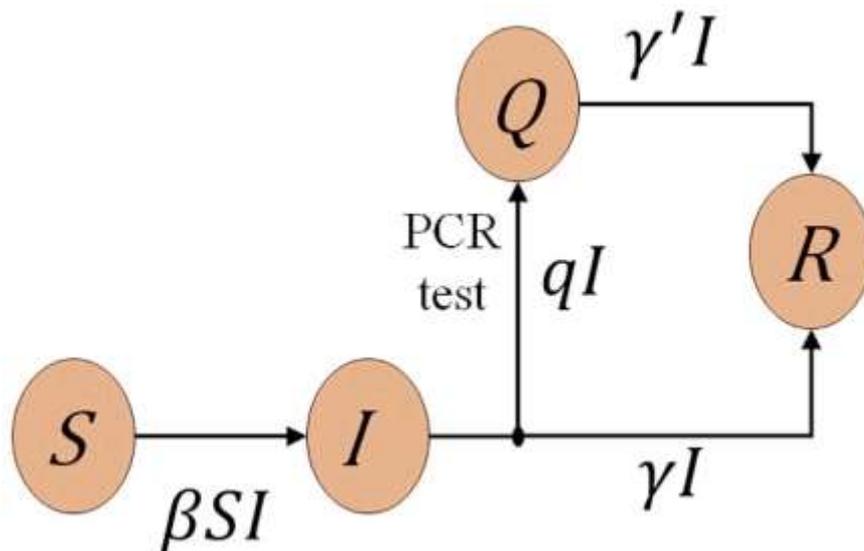


Figura 3.3: modello SIQR (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042720300439?via%3Dihub>)

Questo modello, nella sua semplicità, mette in mostra due elementi importanti quali la presenza di una componente della popolazione infetta ma ignota al sistema sanitario e la variazione nel tempo dei parametri di modello (β , γ , q).

In questo modello i soggetti infetti sono suddivisi in due porzioni (I e Q), in I sono contenuti non solo i soggetti infetti positivi con un esito del test PCR sbagliato ma anche tutte quelle persone che, per

quanto infette, non sono state riconosciute come tali come gli asintomatici o coloro che sono stati contagiati da poco e stanno ancora incubando il virus. Gli asintomatici in particolare risultano essere incredibilmente pericolosi poiché capaci di infettare altre persone tanto quanto i sintomatici ma liberi da qualunque forma di quarantena.

Dalla comparazione di questo modello con i dati italiani risulta che il numero dei soggetti in I è arrivato a toccare valori sette volte maggiori dei soggetti in Q e R sottolineando l'importanza dei soggetti positivi non identificati per la diffusione del patogeno [39]. Sempre dalla modellizzazione dei dati italiani emerge come, nonostante le variabili di modello non siano costanti nel tempo, si può ricostruire la curva epidemica con un alto livello di fedeltà ai dati ponendo le variabili costanti a tratti. Questo stratagemma risulta efficace poiché, strategie preventive come il lockdown generale hanno un fortissimo impatto sulla diffusione di un virus ed è quindi logico che, i parametri del modello subiscano un brusco cambiamento.

In un articolo pubblicato nel febbraio 2022 da Wang Q. e Wu H. viene proposto un approccio geografico al modello SIR per studiare gli effetti delle politiche di chiusura e riapertura in Giappone [28]. Questo studio risulta particolarmente interessante poiché propone di modellizzare non solo l'andamento pandemico locale ma anche l'influenza che possono avere gli spostamenti tra diverse regioni quali possono essere due agglomerati urbani (figura 3.4).

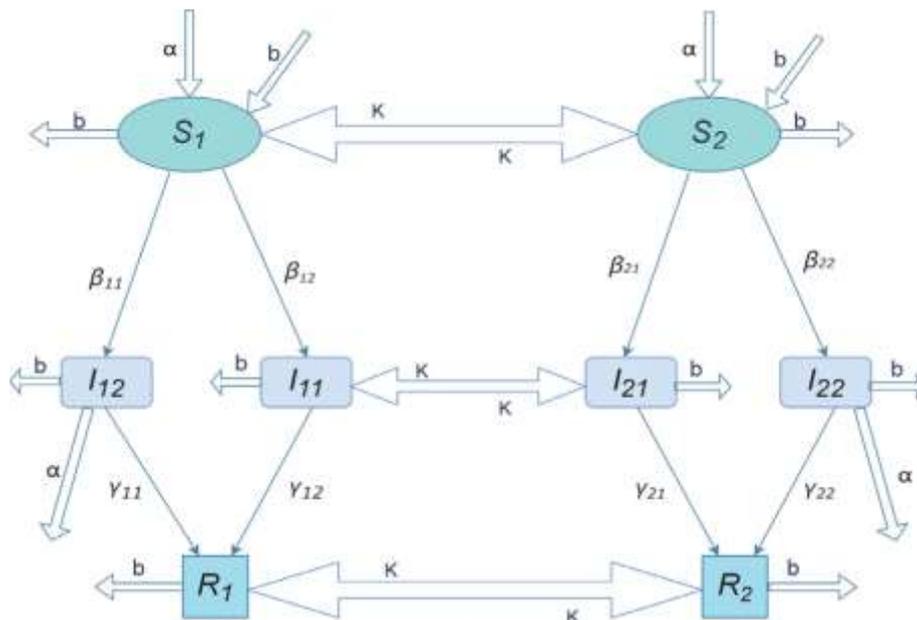


Figura 3.4: modello SIR doppio (<https://doi.org/10.1016/j.apm.2022.02.018>)

Il modello che Wang e Wu propongono è un doppio SIR ampliabile che prevede una doppia componente I per modellizzare i soggetti positivi che si possono spostare da una regione all'altra. Questo tipo di modello però è fin troppo semplicistico e non risulta applicabile ad uno scenario come l'Italia, riunire in un unico gruppo tutti i contagiati vorrebbe dire associare la stessa capacità di

diffondere il virus di un asintomatico, ad un soggetto in isolamento domiciliare o a un ricoverato in terapia intensiva.

Un modello più promettente e ugualmente interessante risulta essere quello di Liu S. e Yamamoto T. pubblicato nel marzo 2022 [27]. Liu e Yamamoto propongono nuovamente più modelli posti in parallelo in cui la popolazione è suddivisa in sei compartimenti, rispettivamente Suscettibili, Esposti, Presintomatici, Infetti documentati, Infetti non documentati e Rimossi (SEPIR). Un individuo può spostarsi da S a E con una probabilità che dipende da quanti Infetti e Presintomatici vengono a contatto con soggetti Suscettibili, il resto degli spostamenti è regolato da dinamiche puramente temporali (figura 3.5).

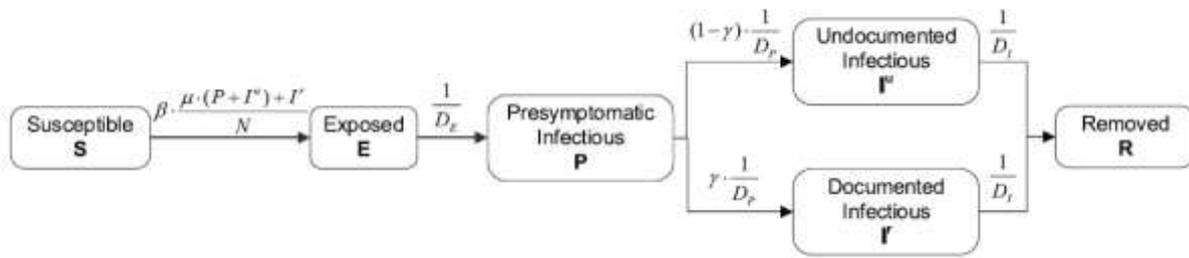


figura 3.5: modello SEPIR (<https://doi.org/10.1016/j.tra.2022.03.009>)

Come sintetizzato nello schema del modello un soggetto suscettibile attraversa dapprima una fase in cui è effettivamente infetto ma non è ancora capace di infettare, rappresentata dal compartimento E. Terminato questo periodo non si ha l'immediata insorgenza dei sintomi, il paziente attraverserà una fase, rappresentata da P, in cui è capace di infettare gli altri.

La probabilità di essere contagiati non dipende solo dagli infetti sintomatici e presintomatici presenti nella propria area ma subisce un'influenza anche da parte di tutte le M altre zone con cui si è in contatto in base alla mobilità tra le due aree.

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = - \sum_{j \in M} \beta_j(t) * \frac{\mu * (\tilde{P}_j(t) + \tilde{I}_j^u(t)) + \tilde{I}_j^r(t)}{\tilde{N}_j(t)} * S_{ij}(t)$$

$$\tilde{P}_j(t) = \sum_i m_{ij} * P_i(t)$$

$$S_{ij}(t) = m_{ij} * S_i(t)$$

dove m_{ij} è il rateo di mobilità tra l'area i e l'area j e i può essere uguale a j, si può notare come la riduzione di S(t), e quindi l'aumento di E(t), sia legato sia ai presintomatici P(t) che ai sintomatici I(t).

Questo modello permette di studiare dinamiche epidemiche interessanti quali il tempo di incubazione (derivato da D_E e D_P , l'incubazione va dall'ingresso in E all'uscita da P) e il tempo medio di infettività (derivato da D_P e D_I , un soggetto è contagioso da quando entra in P fino all'arrivo in R) analizzando nel dettaglio effetti di mobilità e pericolosità dei casi non rilevati. La buona congruenza con i dati

reali lo renderebbe uno dei migliori disponibili non fosse per la necessità di ricavare i dati per popolare la matrice dei ratei di mobilità $m(t)$.

Infatti, per far funzionare il modello è necessario conoscere con un adeguato livello di approssimazione quante persone si muovono da un'area all'altra in ogni istante t . Sono quindi necessari una suddivisione geografica e dei dati di mobilità inter e intra aree, sfortunatamente non reperibili per la Regione Umbria. Si è quindi deciso di optare per un modello diverso che mantenesse però la distinzione tra soggetti infetti identificati e non identificati.

Un modello recentemente proposto per l'epidemia in Italia, avente tutte le caratteristiche più interessanti dei modelli SIR visti finora, è il SUIHTER modificato di Nicola Parolini et al. [29]. Composto da sette compartimenti, rispettivamente suscettibili (Susceptible), infetti non rilevati (Undetected), infetti diagnosticati (Isolated), ospedalizzati (Hospitalized), ricoverati gravi (Threatened), deceduti (Extinct) e guariti (Recoverd) è stato modificato per aderire quanto più possibile ai dati epidemiologici giornalieri italiani con l'aggiunta di tre compartimenti V per i vaccinati con una dose (V_1), con due dosi (V_2) o che hanno ricevuto il vaccino post guarigione (V_R) (figura 3.6).

Una caratteristica particolarmente interessante di questo modello è il modo in cui sono state strutturate

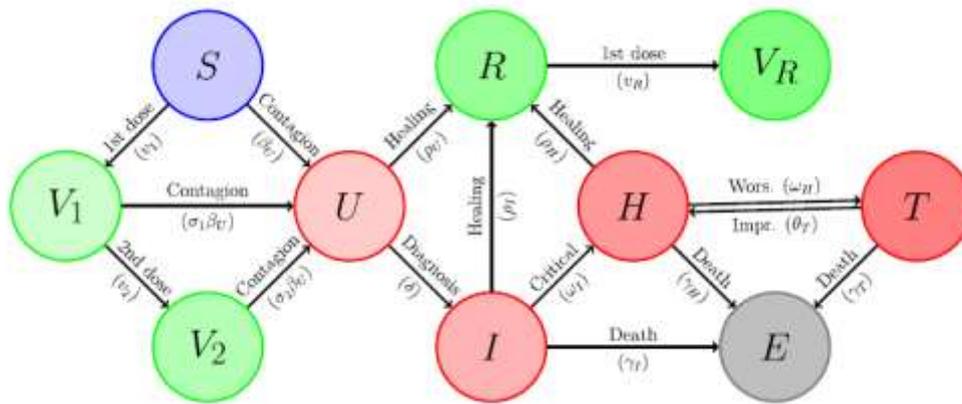


Figura 3.6: modello SUIHTER modificato (<https://doi.org/10.1016/j.idm.2022.03.002>)

le connessioni tra i compartimenti dei vaccini e gli altri compartimenti: i soggetti in S diminuiscono costantemente di una quantità v_1 pari al numero di prime dosi somministrate, raggiungendo il compartimento V_1 , da qui si possono spostare verso V_2 con velocità v_2 o essere contagiati ma con una probabilità minore rispetto a chi sta in S .

$$\dot{S}(t) = -S(t) * \frac{\beta_u * U(t)}{N} - v_1$$

$$\dot{V}_1(t) = v_1 - v_2 - \sigma_1 * V_1(t) * \frac{\beta_u * U(t)}{N}$$

In questo modello i parametri σ_1 e σ_2 rappresentano la capacità di una e due dosi di vaccino di prevenire l'infezione e vanno infatti a ridurre la probabilità di contagio β_u .

$$\dot{U}(t) = (S(t) + \sigma_1 * V_1(t) + \sigma_2 * V_2(t)) * \frac{\beta_u * U(t)}{N} - (\delta + \rho_U) * U(t)$$

Come possiamo notare dall'equazione che regola la variazione dei soggetti in U fintanto che σ_1 e σ_2 sono minori di uno la probabilità che un soggetto vaccinato venga contagiato sarà sempre minore rispetto a quella dei soggetti suscettibili.

Un altro aspetto interessante di SUIHTER è il legame diretto tra U e R, questo infatti supporta l'esistenza di un gruppo di persone che sono guarite da SARS-Cov2 ma senza essere registrate riconoscendo quindi l'esistenza e il contributo epidemico di quella componente della popolazione che, per mancata diagnosi e isolamento, è stata libera di circolare e diffondere il virus.

Purtroppo, nonostante le caratteristiche promettenti di questo modello, le stime degli andamenti dei

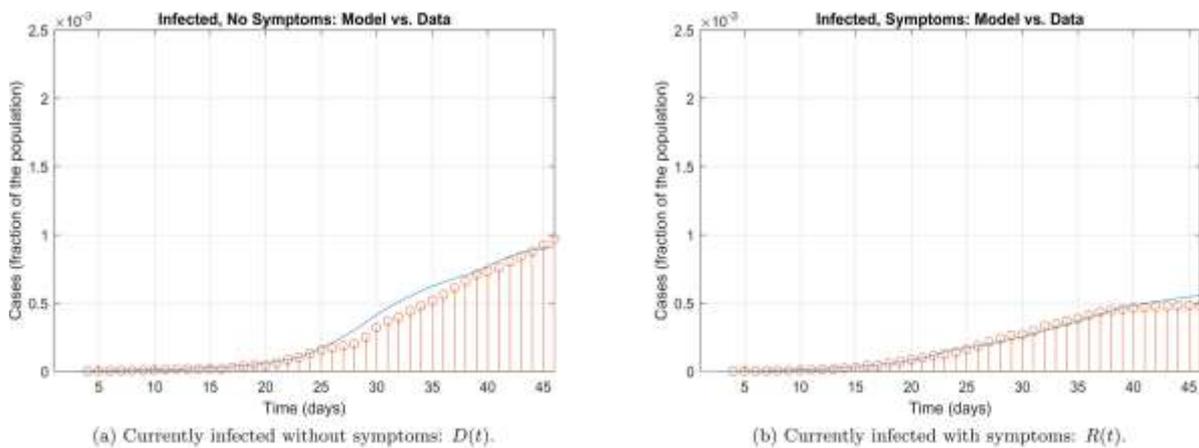


Figura 3.7: Comparazione tra modello SIDARTHE e dati reali per due compartimenti (<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7>)

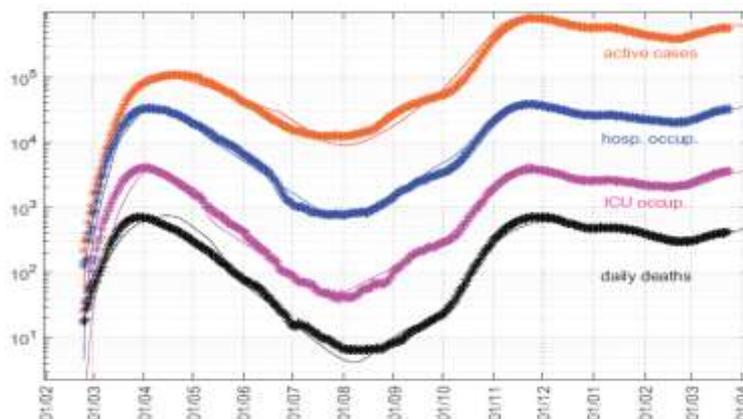


Figura 3.8: Comparazione tra modello SIDARTHE-V e dati reali (<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01334-5>). Sono stati utilizzati i dati relativi ai casi giornalieri registrati, ai posti letto occupati i ospedale, ai posti letto occupati in terapia intensiva e alle morti giornaliere registrate

nuovi casi settimanali non sono risultate abbastanza coerenti con i dati della Protezione Civile Italiana

per ritenere il modello affidabile per analisi predittive. Si è quindi scelto di accantonare SUIHTER per cercare un modello capace di stimare i casi non rilevati, valutare il contributo dei vaccini e abbastanza fedele ai dati da permettere un'analisi predittiva con un margine d'errore accettabile.

Per soddisfare queste caratteristiche ci siamo rivolti al modello SIDARTHE-V descritto da Giordano et al. [31], [37]. Il modello SIDARTHE si presenta in due possibili forme, con e senza il compartimento dei vaccinati V, e in entrambi i casi è stato osservato mantenere un'alta coerenza coi dati italiani (figure 3.7 e 3.8).

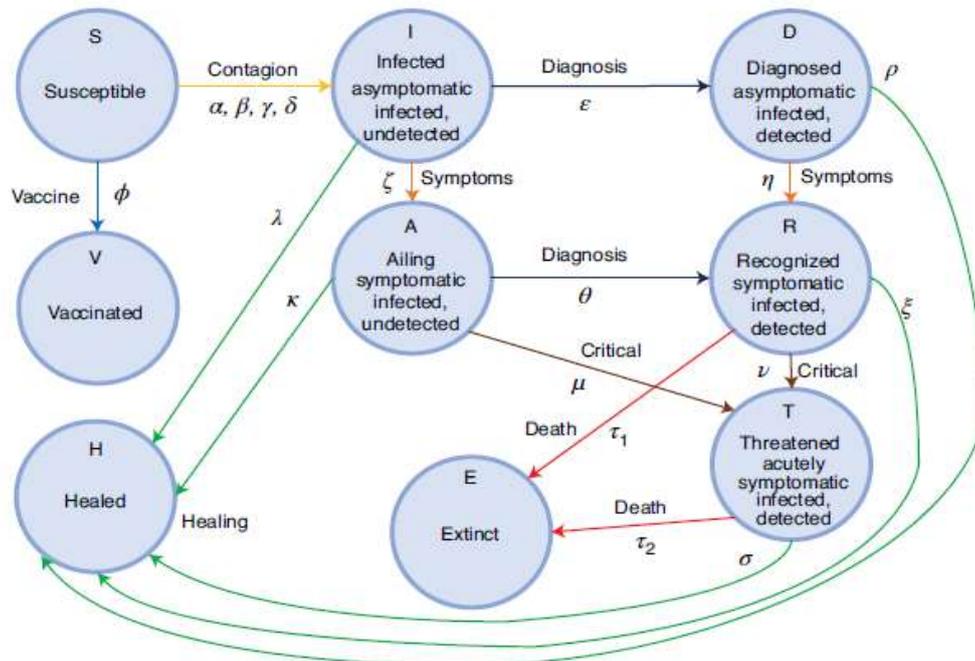


Figura 3.9: struttura di SIDARTHE-V (<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01334-5>)

Il modello è suddiviso in otto compartimenti a cui può esserne aggiunto un nono per studiare l'impatto di vari scenari di distribuzione dei vaccini sulla diffusione di SARS-Cov2. I Compartimenti sono:

- S: soggetti Suscettibili
- I: soggetti Infetti ma asintomatici e non rilevati, il numero di soggetti in questo compartimento è frutto di una stima
- A: soggetti infetti sintomatici e non rilevati (Ailing), il numero di soggetti in questo compartimento è frutto di una stima
- D: soggetti infetti ma asintomatici e rilevati (Detected), corrispondono alle persone in isolamento domiciliare
- R: soggetti infetti sintomatici e Rilevati, corrispondono ai soggetti ricoverati con sintomi non gravi
- T: soggetti sintomatici gravi (Threatened), corrispondono ai soggetti ricoverati in terapia intensiva

- H: soggetti guariti (Healed)
- E: deceduti (Extinct)

Le interazioni tra i nove compartimenti appena visti sono regolate dal seguente set di equazioni differenziali ordinarie:

$$\begin{aligned}\dot{S}(t) &= -S(t) * (\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - \varphi(S(t)) \\ \dot{I}(t) &= S(t) * (\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - (\varepsilon + \zeta + \lambda)I(t) \\ \dot{D}(t) &= \varepsilon I(t) - (\eta + \rho)D(t) \\ \dot{A}(t) &= \zeta I(t) - (\theta + \mu + \kappa)A(t) \\ \dot{R}(t) &= \eta D(t) + \theta A(t) - (\nu + \xi + \tau_1)R(t) \\ \dot{T}(t) &= \mu A(t) + \nu R(t) - (\sigma + \tau_2)T(t) \\ \dot{H}(t) &= \lambda I(t) + \rho D(t) + \kappa A(t) + \xi R(t) + \sigma T(t) \\ \dot{E}(t) &= \tau_1 * R(t) + \tau_2 T(t) \\ \dot{V}(t) &= \varphi(S(t))\end{aligned}$$

Dalle equazioni di modello si può osservare come i nuovi casi sono influenzati da tutti i soggetti contagiati meno T, essendo questi infatti i casi più gravi è logico pensare che siano anche i meglio isolati e sorvegliati, quindi un loro contributo alla comparsa di nuovi casi è inesistente o irrilevante. I nuovi positivi passano dal compartimento I prima di procedere verso il resto del modello, con tre conseguenze fondamentali:

1. chiunque contragga SARS-Cov2 attraverserà un periodo di tempo durante il quale sarà capace di diffondere il patogeno ma avrà comunque una carica virale troppo bassa per essere identificata o per causare sintomi
2. i soggetti in I possono raggiungere direttamente H andando ad aumentare il numero di guariti al covid ignoti, ciò concorda con quanto visto con SUIHTER
3. solo una parte di I confluisce in D a seguito di un test antigenico o molecolare positivo, una parte confluisce in A dove si accumuleranno i soggetti sintomatici non identificati, ciò evidenzia come parte della popolazione possa attraversare varie fasi dell'infezione senza essere registrati del sistema come avevamo già visto con SUIHTER e SEPIR.

$\dot{V}(t)$ non è propriamente modellizzato e viene semplicemente indicato come funzione del numero di soggetti suscettibili all'istante t (si veda $\varphi(S(t))$). Il ritmo con cui nuovi soggetti confluiscono in V infatti non dipende dal numero di soggetti positivi, guariti o deceduti ma unicamente da quante persone suscettibili è possibile vaccinare in un dato momento e da quante dosi di vaccino sono pronte per la somministrazione. Nell'ambito predittivo ciò permette di analizzare vari scenari di

vaccinazione per determinare il numero minimo di dosi giornaliere da somministrare per bloccare la diffusione del virus.

SIDARTHE-V presenta però alcune problematiche: i dati estratti da Umbria Digitale evidenziano come, soprattutto durante la quarta ondata, anche chi ha completato il ciclo vaccinale non sia immune al contagio, strutturare quindi V come un compartimento senza via di uscita può rivelarsi sbagliato e sarebbe quindi consigliabile utilizzare una versione di $\varphi(S(t))$ che possa tener conto di questo flusso di ritorno da V verso S .

Un'altra problematica è rappresentata da I e A , questi due compartimenti infatti sono, per definizione, non noti, il loro contenuto può quindi essere determinato solo approssimativamente. Stando alle analisi di Giordano et al. durante la prima ondata il numero di casi non registrati ammonterebbe a circa il 35% del totale [37] ciò però sull'intero territorio italiano, sarà quindi necessario identificare la percentuale di popolazione umbra che ha contratto il virus ma non è stata registrata. Se consideriamo questo elemento come un ulteriore parametro del modello è possibile identificarlo con un approccio best-fit: dopo aver associato ad ogni variabile un range di valori plausibili si estrae il set di valori che minimizza una data funzione costo. Questa tecnica può essere utilizzata per identificare una parte [30] o anche tutte [29], [31], [37] le variabili di modello.

3.3. Un modello epidemiologico esaustivo

Dalla loro prima applicazione in ambito epidemico i modelli compartimentali hanno subito numerose modifiche passando dal semplice SIR a strutture molto più complesse e articolate per poter analizzare specifici aspetti di un'epidemia.

Alcuni modelli, come SIDARTHE, permettono di analizzare elementi altrimenti non registrati negli archivi nazionali e internazionali [31], [37] mentre altri si soffermano molto di più sulle dinamiche di immunità derivate dalla vaccinazione [29], [30], [32]. Questa specificità che caratterizza i singoli modelli è uno dei loro più grandi punti di forza ma rende impossibile identificarne uno come esaustivo; se infatti le modifiche specifiche si prestano molto bene per analizzare casi e caratteristiche particolari è anche vero che rischiano di ridurre sensibilmente l'efficacia in contesti più ampi.

Un modello veramente completo, inoltre, dovrebbe tener conto non solo di ogni caratteristica di SARS-Cov2 ma anche della distribuzione della popolazione e di differenze tra individui quali età e condizioni di salute. Tale modello inoltre sarebbe eccessivamente complesso e richiederebbe una mole di dati spropositata per poterne identificare tutti i parametri, basti pensare alla matrice degli spostamenti tra regioni di SEPIR.

Nella ricerca di un modello quanto più esaustivo possibile si è quindi scelto di utilizzare SIDARTHE-V perché permette non solo di analizzare l'efficacia della campagna di vaccinazione ma anche per la possibilità di stimare la componente della popolazione infetta non registrata.

I parametri che regolano SIDARTHE, inoltre, possono essere stimati con un procedimento totalmente automatizzato. Basterà infatti assegnare ad ogni parametro un range di valori plausibili per poter determinare in modo procedurale quale valore minimizza lo scarto quadratico rispetto ai dati reali. Questa caratteristica ci può permettere di creare un sistema totalmente automatizzato per analizzare l'andamento a breve e medio termine dell'epidemia così da avere uno strumento utile nella pianificazione di campagne vaccinali e misure di contenimento.

4. Modellizzazione dell'epidemia nella Regione Umbria

Per poter descrivere la diffusione di SARS-Cov2 in Umbria tramite SIDARTHE-V è anzitutto necessario identificare quali dati a nostra disposizione corrispondono ad uno specifico compartimento, questi serviranno a determinare la qualità della stima dei parametri di modello.

In SIDARTHE i soggetti infetti registrati sono suddivisi in tre gruppi, asintomatici (D), sintomatici (R) e gravi (T), l'associazione tra sintomatici gravi e terapia intensiva è la più semplice e diretta. T(t), a differenza degli altri compartimenti contenenti soggetti infetti, non contribuisce al passaggio di persone dal compartimento S ad I, questo fatto rispecchia il livello di isolamento in cui sono posti i ricoverati in terapia intensiva.

$$\dot{I}(t) = S(t) * (\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - (\varepsilon + \zeta + \lambda)I(t)$$

$$\dot{T}(t) = \mu A(t) + \nu R(t) - (\sigma + \tau_2) * T(t)$$

Utilizzare T(t) per definire i ricoveri in terapia intensiva ci permette inoltre di stimare parametri epidemiologici particolarmente interessanti quali tasso di mortalità per i ricoveri gravi (τ_2) o la probabilità di sviluppare sintomi gravi (μ e ν).

L'associazione di D e R a dati della Protezione Civile è invece meno intuitiva: nel repository, infatti, i positivi sono suddivisi in isolamento domiciliare, terapia intensiva e ospedalizzati, è stato quindi deciso di associare il compartimento dei sintomatici R agli ospedalizzati e D alle persone in isolamento domiciliare. Questa scelta impone di trattare soggetti con sintomi lievi o con nessun sintomo allo stesso modo ma permette di valutare meglio il tasso di occupazione dei letti d'ospedale, ricordiamo infatti come, durante il periodo delle zone colori [17] l'associazione a zona bianca, gialla, arancione o rossa sia avvenuto principalmente in base all'affollamento degli ospedali.

Infine, il compartimento E viene associato ai soggetti deceduti.

L'andamento dei soggetti nel compartimento V può essere ricavato dal numero di seconde e terze dosi tramite i dati raccolti dal Commissario Straordinario per l'Emergenza COVID-19, questo compartimento contiene le persone che hanno raggiunto l'immunità tramite vaccinazione e combacia con i dati riportati nel repository.

I restanti compartimenti, ovvero S, I, A e H, possono essere ricavati dai dati epidemici durante il processo di stima dei parametri di modello. In particolare, asintomatici non registrati (I) e sintomatici non registrati (A) saranno ricavati come pari a frazioni delle loro controparti registrate, aggiungendo il rapporto tra elementi registrati e non alle variabili di modello da identificare. Nonostante nei dati a nostra disposizione sia presente il numero di guariti questo è riferito alle guarigioni registrate e manca della componente ignota dovuta ai soggetti giunti in H da I ed A.

Il numero di persone suscettibili può essere ricavato facilmente sottraendo alla popolazione totale umbra i soggetti presenti negli altri compartimenti dato che vale la relazione

$$S(t) = P - I(t) - D(t) - A(t) - R(t) - H(t) - E(t) - V(t)$$

con $P=870165$ ovvero il numero di abitanti registrati in Umbria prima dell'inizio dell'epidemia secondo i dati ISTAT del 2019.

4.1. Adattamenti del modello a specificità dei dati

Analizzando i dati di Umbria Digitale abbiamo potuto notare la presenza di casi di reinfezione sia dopo la guarigione sia dopo il completamento del ciclo di vaccinazione.

Questo dato non sorprende data la capacità delle varianti Delta e Omicron di oltrepassare la difesa fornita dai vaccini o dalla guarigione da un'infezione pregressa [9]–[11], [40] non è però presente nel modello SIDARTHE-V una componente che tenga conto di questo specifico aspetto di SARS-Cov2, è quindi necessario adattare il modello.

Per capire come strutturare queste modifiche è possibile basarsi sul modello SEIR ampliato di Antonini et al. [30]. In questo modello sono presenti due collegamenti entranti nel compartimento dei Suscettibili (S) uscenti da Immunizzati (Im) e da guariti (R Recovered) a indicare il ritorno allo stato di suscettibilità all'infezione dopo un certo lasso di tempo. Inoltre, sempre secondo questo modello, la vaccinazione non offre una protezione completa e una parte dei vaccinati può contrarre comunque l'infezione (figura 4.1).

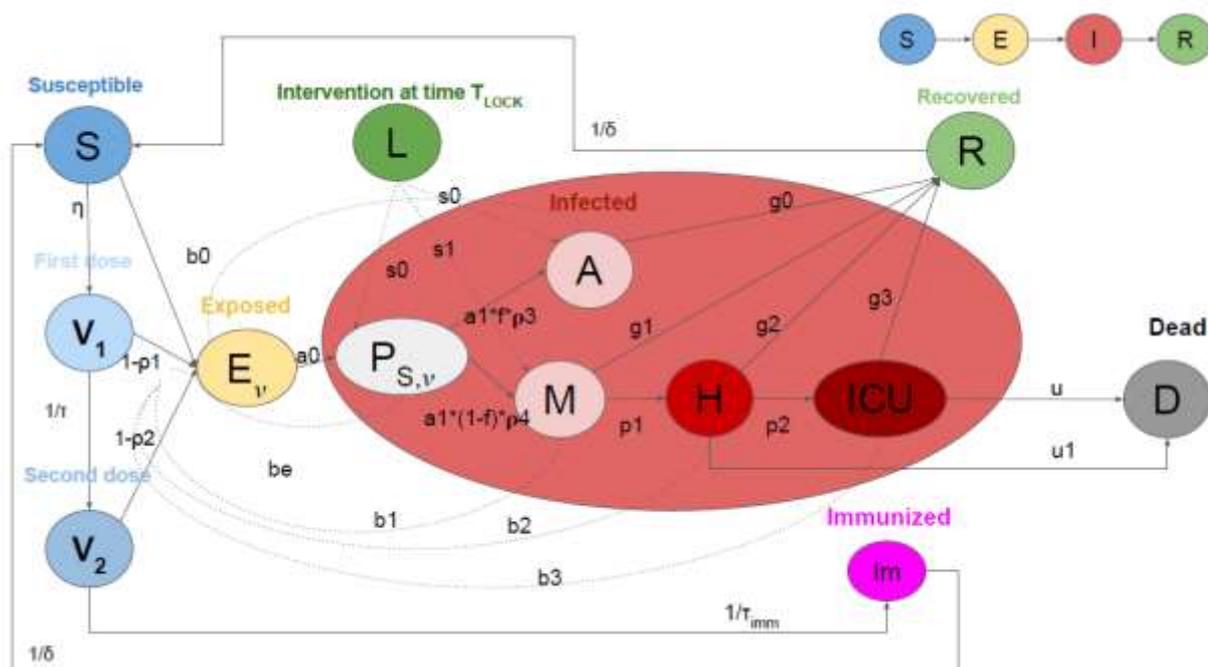


Figura 4.1: modello SEIR ampliato di Antonini et al. (<https://doi.org/10.3390/vaccines9080915>).

4.1.1 Dinamiche di reinfezione

Come evidenziato dai dati di Umbria Digitale (figura 4.2), esiste un ridotto ma comunque rilevante numero di casi di reinfezione da SARS-Cov2 attribuibili principalmente alla capacità di Omicron di non essere riconosciuto tempestivamente da un sistema immunitario venuto in contatto con il ceppo originale, la maggior parte di questi casi di reinfezione sono successivi all'arrivo di Omicron in Italia.

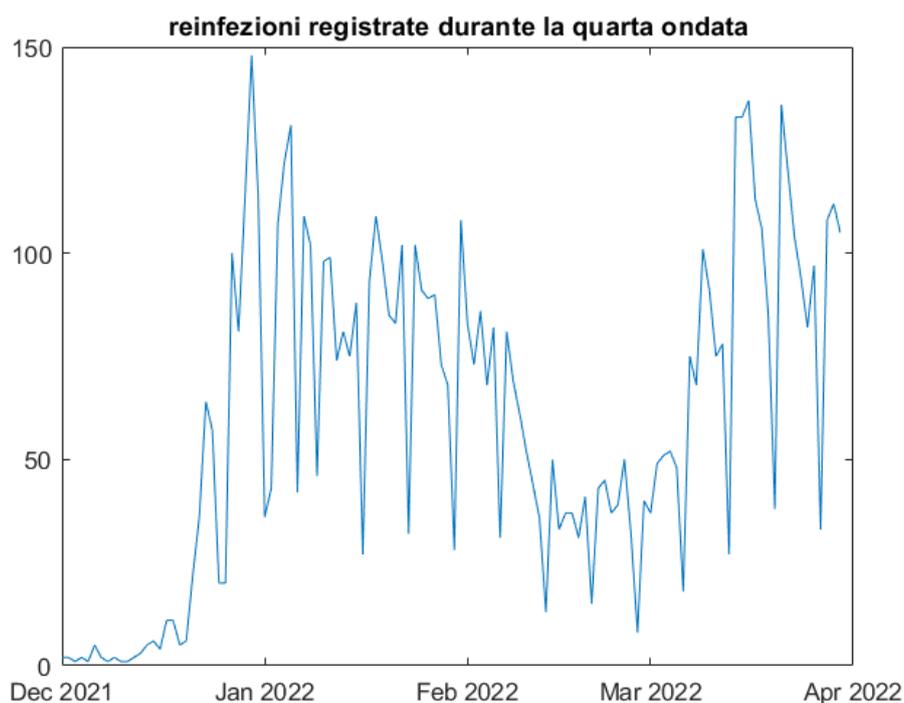


Figura 4.2: andamento dei casi di reinfezione registrati durante la quarta ondata

Il modello SEIR di Antonini et al. [30] propone che dopo un certo lasso temporale δ l'immunità ottenuta a seguito della guarigione diminuisca a tal punto da essere irrilevante. Identificare un parametro temporale univoco per la perdita di immunità è però complicato. Nella review di Pilz et al. [40] viene mostrato come la probabilità di essere reinfettati da una variante di SARS-Cov2 è generalmente bassa ma la discrepanza nei tassi di reinfezione tra i vari studi presi in esame rende impossibile stimare un valore univoco per la velocità con cui l'immunità sviluppata in seguito alla guarigione scompare.

La review, inoltre, evidenzia come per analizzare i casi di reinfezione sarebbe necessario sapere esattamente il numero di infetti e reinfetti ma, come abbiamo visto nella formulazione di SIDARTHE, vi sarà sempre una porzione della popolazione infetta a noi ignota.

Per superare questi problemi si è quindi deciso di optare per una soluzione più semplice: il numero di soggetti che in un dato giorno passano da H (Healed, compartimento dei Guariti) a S (Suscettibili) è pari al totale dei casi di reinfezioni registrati e non registrati in quella data.

Il totale dei casi di reinfezione può essere stimato come

$$ReinfettiTotali \approx k * (GuarigioniNote + GuarigioniIgnose)$$

$$k = \frac{ReinfezioniNote}{GuarigioniNote} \cong \frac{ReinfezioniIgnose}{GuarigioniIgnose}$$

supponendo che la proporzione Reinfetti/Guariti sia costante tra componente nota e ignota.

La componente ignota delle guarigioni è stata ricavata a seguito della stima di I(t) e A(t).

A seguito della stima di S(t) si possono osservare valori negativi per i soggetti suscettibili nella seconda metà della quarta ondata. È stato quindi posto che i soggetti giunti in H ritornano in S dopo circa otto mesi (240 giorni) come riportato da Antonini et al [30].

4.1.2 Dinamiche di immunità

Analizzando i dati di Umbria Digitale abbiamo osservato che una considerevole parte dei nuovi casi di infezione da SARS-Cov2 riportati durante la quarta ondata sono a persone che hanno completato il ciclo vaccinale o ricevuto la dose booster (figura 4.3).

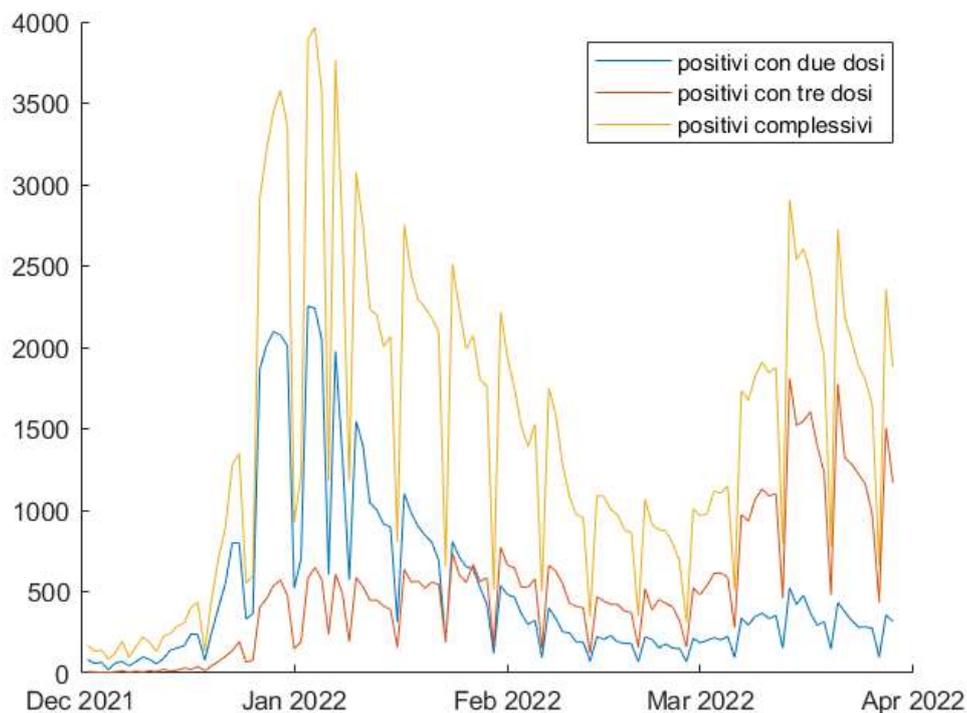


Figura 4.3: il grafico riporta i soggetti positivi, i positivi con due dosi di vaccino e i positivi con dose booster (terza dose) dall'arrivo di Omicron in Umbria. I dati provengono da Umbria Digitale e riguardano i nuovi positivi registrati in un dato giorno, l'andamento altalenante è dovuto al minor numero di campioni processati nelle domeniche.

La protezione garantita dal ciclo completo di vaccinazione non dura illimitatamente è già nel marzo 2021 era stato teorizzato, in base ai risultati dei test in vitro sui vaccini, che la protezione fornita venisse ridotta della metà già dopo i primi tre mesi e mezzo [24]. Definire un intervallo temporale

oltre il quale l'immunità fornita dal vaccino diventi quasi nulla è complesso, uno studio sui dati della Regione Lombardia mostra come questa possa persistere fino a nove mesi dopo l'ultima somministrazione del vaccino [25] ma dati da altre nazioni suggeriscono un periodo minore [24], questi studi inoltre non tengono conto della variante Omicron e si basano principalmente sui casi provocati dalla Delta.

Come suggerito dal modello SEIR l'immunità fornita dai vaccini non è inficiata solo dal tempo trascorso dalla somministrazione. In alcuni casi SARS-Cov2, e in special modo la variante Omicron, può oltrepassare la difesa che dovrebbe essere garantita da due o tre dosi di vaccino anche prima dei sei mesi. La perdita di immunità e la mancata immunizzazione sono state modellizzate separatamente come suggerisce il modello di Antonini et al. [30].

Per ricavare il tasso di mancata immunizzazione abbiamo estratto dai dati di Umbria digitale i casi positivi che avevano ricevuto almeno due dosi di vaccino e li abbiamo separati in due gruppi: uno per coloro che sono risultati positivi tra il primo luglio 2021 e il primo dicembre 2021 e uno per i risultati positivi dal 2 dicembre 2021 in poi. Questa suddivisione è stata fatta per analizzare separatamente l'effetto della vaccinazione sulle varianti Delta e Omicron dato il progressivo calo di casi riportati attribuibili a Delta da dicembre 2021 [13].

Nel periodo tra luglio e dicembre 2021 sono risultati positivi 3555 soggetti aventi completato il ciclo vaccinale, i vaccinati infetti sono risultati pari allo 0.56% dei vaccinati totali. Nell'implementare il modello SIDARTHE-V abbiamo quindi posto che tra luglio 2021 e dicembre 2021 lo 0.5% dei vaccinati rimanesse nel compartimento S anziché passare al compartimento V, questo a indicare la possibilità per questi soggetti vaccinati di essere rimasti suscettibili al contagio.

Similmente abbiamo estratto da Umbria Digitale i casi positivi risalenti al periodo successivo al primo dicembre 2021 giornalieri vaccinati avendo però cura di separare coloro che avevano completato il ciclo vaccinale da coloro che avevano ricevuto anche la dose booster (figura 4.3). Da questa estrazione è risultato che, mediando su tutta la quarta ondata, l'8.67% dei vaccinati con due dosi e il 10.37% dei vaccinati con tre dosi figurano tra i contagiati registrati. Le percentuali sono state ricavate comparando il numero di infetti vaccinati registrati e il numero di vaccinazioni totali nel periodo tra il 2 dicembre 2021 e il 29 marzo 2022. Nel suddetto periodo sono stati registrati 59629 casi aventi ricevuto la seconda dose di vaccino e 60709 casi aventi ricevuto la dose booster. Il 29 marzo 2022 le persone che avevano ricevuto la seconda o la terza dose ammontavano rispettivamente a 687314 e 586210.

Nell'implementare il modello SIDARTHE-V abbiamo quindi posto che dal 2 dicembre 2021 l'89,63% (100-10.37) di coloro che ricevevano la terza dose e il 91,3% ($\approx 100-8.67$) dei vaccinati con solo due dosi passavano dal compartimento S a V.

Come condizione ulteriore per simulare la perdita di immunità abbiamo posto che i soggetti giunti in V tornino in S dopo 180 giorni, ovvero circa sei mesi. È stato scelto un valore più basso rispetto a quanto riportato da Antonini et al. [30] poiché pari al numero di mesi maggiore avrebbe comportato valori negativi, e quindi non plausibili, per $S(t)$.

4.2 Stima dei parametri di modello

Per stimare i parametri di modello abbiamo anzitutto definito per ciascuno di essi un insieme di valori uniformemente distribuiti basandoci su quelli identificati da Giordano et al. [31] per determinare dei valori massimi e minimi e ciascuna variabile. I range di suddetti intervalli sono reperibili nell'appendice A assieme ai risultati delle stime.

Definiti questi insiemi di valori abbiamo stimato gli intervalli entro cui le variabili di modello sono costanti. Come visto in precedenza i parametri di modello hanno una certa variabilità temporale ma possiamo porre che il loro valore sia costante in determinati intervalli.

Il procedimento è strutturato come segue:

1. Si pone un istante iniziale t_0 , in questo caso sarà un giorno specifico
2. si seleziona un secondo elemento t_1 per cui $t_1 - t_0 = 2\text{giorni}$
3. viene identificato il set di valori per le variabili che, per un dato compartimento, minimizza lo scarto quadratico medio tra stima e dati registrati. Essendo il sistema non lineare non è possibile ricavare una stima accurata tramite una forma chiusa ma sarà necessario identificare i parametri del modello con un processo iterativo estraendo dalle distribuzioni uniformi definite pocanzi i valori che minimizzano lo scarto quadratico medio rispetto ai dati della Protezione Civile
4. salvati i risultati del passo tre assieme allo scarto quadratico medio corrispondente ripeto due e tre ma con incrementando t_1 di un giorno
5. si ripete il passo quattro fino a identificare un minimo locale tra gli scarti quadratici medi temporali dopodiché, dato il t_1 dell'intervallo ottenuto ritorno al passo uno ponendo $t_0 = t_1$

Questa stima può essere effettuata anche a ritroso: è possibile, infatti, mantenere t_1 costante e ripetere il procedimento per valori di t_0 progressivamente minori. Ciò permette di caratterizzare come si sta diffondendo il virus nello scenario attuale potendo così valutarne l'andamento futuro nel caso procedesse senza variazioni di sorta. Nell'Appendice C è disponibile il codice che implementa in MATLAB questa procedura.

Questo processo di stima non procede in parallelo e i singoli compartimenti vengono analizzati partendo da E, passando per T, R, D, A, H, e infine I poiché non è possibile ricavare in modo diretto

tutti i parametri del modello. Ritornando alle equazioni del modello queste possono essere scritte nella forma:

$$\dot{S}(t) = -S(t) * (\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - \varphi(S(t))$$

$$\dot{I}(t) = S(t) * (\alpha I(t) + \beta D(t) + \gamma A(t) + \delta R(t)) - r_1 * I(t)$$

$$\dot{D}(t) = \varepsilon I(t) - r_2 * D(t)$$

$$\dot{A}(t) = \zeta I(t) - r_3 * A(t)$$

$$\dot{R}(t) = \eta D(t) + \theta A(t) - r_4 * R(t)$$

$$\dot{T}(t) = \mu A(t) + \nu R(t) - r_5 * T(t)$$

$$\dot{H}(t) = \lambda I(t) + \rho D(t) + \kappa A(t) + \xi R(t) + \sigma T(t)$$

$$\dot{E}(t) = \tau_1 * R(t) + \tau_2 T(t)$$

$$\dot{V}(t) = \varphi(S(t))$$

dove $r_1 = (\varepsilon + \zeta + \lambda)$, $r_2 = (\eta + \rho)$, $r_3 = (\theta + \mu + \kappa)$, $r_4 = (\nu + \xi + \tau_1)$, $r_5 = (\sigma + \tau_2)$.

Questa notazione serve per evidenziare come, da una stima best-fit, non sia possibile ricavare direttamente alcuni singoli parametri ma bensì solo la loro forma aggregata rappresentata da r_i .

Nel processo di stima best-fit si ricerca il set di parametri α_i che inseriti in un'equazione del tipo

$$y_{stimato}(t) = \alpha_1 * x_1(t) + \alpha_2 * x_2(t) + (...)$$

minimizza una funzione di costo $F_{costo}(y_{reale}, y_{stimato})$ che, nel nostro caso, è definita dallo scarto quadratico medio tra y_{reale} e $y_{stimato}$.

$$F_{costo}(y_{reale}, y_{stimato}) = \frac{\sum_n (y_{reale} - y_{stimato})^2}{n}$$

dove n è il numero di campioni di $y_{reale}(t)$ esaminati.

Per realizzare questo tipo di stima è necessario definire una distribuzione di valori per ciascun α_i da cui estrarre il set di dati ottimali. Avendo a disposizione dei dati discreti e non continui si è inoltre deciso di adottare una versione semplificata del sistema di equazioni visto finora, trasponendo il tutto a tempo discreto e ponendo la distanza tra campioni uguale ad un giorno.

$$\dot{S}(t) \approx \Delta S(t) \text{ con passo } \Delta t = 1 \text{ giorno}$$

Per come è strutturata questa tecnica di stima è possibile ricavare direttamente solo i parametri α_i che, nel caso di $\dot{T}(t)$, sono μ , ν e r_5 . Sarà quindi necessario ricavare prima τ_2 tramite $E(t)$ per poter estrarre σ da r_5 . Bisogna inoltre notare come l'identificazione di τ_2 ponga un valore minimo alla stima di r_5 , se infatti mi aspetto che σ abbia un valore positivo r_5 non può essere minore di τ_2 , diventa quindi imperativo seguire un preciso ordine nella stima dei parametri per evitare di incorrere in un'identificazione errata. L'ordine di analisi dei compartimenti risulta quindi essere E, T, R, D, A seguiti da H, V, S e infine I.

La stima di $S(t)$ può essere ottenuta tramite sottrazione del contenuto degli altri compartimenti dalla popolazione intera. Ottenuto $S(t)$ e avendo già ricavato i parametri ε , ζ e λ dalle analisi di $H(t)$, $A(t)$ e $D(t)$ si potranno infine stimare i parametri α , β , γ e δ imponendo la massima coerenza tra ricostruzione di $I(t)$ tramite equazione e stima di $I(t)$ ottenuta durante l'analisi di $D(t)$.

4.2.1. Stima dei soggetti positivi non rilevati

$I(t)$ e $A(t)$ rappresentano i contagiati asintomatici o sintomatici ma che non sono stati registrati e, per definizione, non trovano un riscontro nei dati. È però possibile stimare il numero di persone in questi due compartimenti.

Durante l'analisi di $T(t)$ abbiamo posto $A(t)$ equivalente ad una porzione dei soggetti positivi sintomatici registrati ($R(t)$), abbiamo quindi aggiunto ai tre parametri, μ , ν e r_5 , che stavamo identificando tramite il fitting del modello coi dati delle terapie intensive, un quarto parametro $p_{A\%}$. Abbiamo quindi associato a p_A un range di valori plausibili basandoci sulla stima preliminare di Giordano et al. [37] per procedere poi all'identificazione iterativa di $p_T = [\mu, \nu, r_5, p_{A\%}]$ che minimizzava lo scarto quadratico medio rispetto ai dati regionali.

Lo stesso procedimento viene attuato nell'analisi di $D(t)$ ponendo $p_{I\%}$ come terzo elemento del vettore $p_D = [\varepsilon, r_2, p_{I\%}]$.

In Giordano et al. [37] gli autori stimano la percentuale dei positivi non registrati attorno al 35%, questo dato però fa riferimento alla prima ondata e rispecchiano la minore conoscenza del patogeno e l'assenza di test rapidi o di controlli su larga scala. È ragionevole porre questo risultato come limite massimo per i range di $p_{A\%}$ e $p_{I\%}$ ponendo come limite minimo una percentuale di non registrati pari a zero a rappresentare il caso ideale di perfetto tracciamento degli infetti. Le distribuzioni uniformi discrete da cui abbiamo estratto i valori ottimali per $p_{A\%}$ e $p_{I\%}$ risultano quindi definite tra 0% e 50% con passo posto pari a 1%.

4.2.2 Stima delle guarigioni non registrate

La struttura del modello SIDARTHE evidenzia come sia possibile per una parte della popolazione poter guarire da SARS-Cov2 senza essere registrati da enti di alcun tipo. È quindi corretto supporre che esista una componente di $H(t)$ ignota, che denoteremo con $H_i(t)$, per cui

$$H(t) - H_i(t) = \text{guarigioni registrate}$$

Questa frazione di $H(t)$ non risulta registrata in alcun archivio per le medesime ragioni per cui i soggetti in $I(t)$ e $A(t)$ non risultano registrati. È quindi ragionevole porre che le guarigioni ignote giornaliere siano una frazione delle guarigioni note giornaliere nello stesso modo in cui i contagiati ignoti lo sono per i contagiati registrati.

La percentuale di positivi ignoti giornalieri è stata ricavata come media delle percentuali di sintomatici e asintomatici ignoti pesate rispetto al numero di sintomatici e asintomatici non registrati per un determinato giorno

$$H_{I\%}(t) \approx \text{Positivi}_{I\%}(t) = \frac{p_{A\%} * A(t) + p_{I\%} * I(t)}{A(t) + I(t)}$$

abbiamo quindi calcolato $\Delta H_i(t) = H_{I\%}(t) * \Delta H_{registrati}(t)$ dove

$$\Delta H_{registrati}(t) = H_{registrati}(t) - H_{registrati}(t - 1)$$

$$\Delta H(t) = \Delta H_i(t) + \Delta H_{noti}(t)$$

infine, abbiamo ricostruito $H(t)$ da $\Delta H(t)$ come

$$H(t + 1) = H(t) + \Delta H(t)$$

5. Risultati

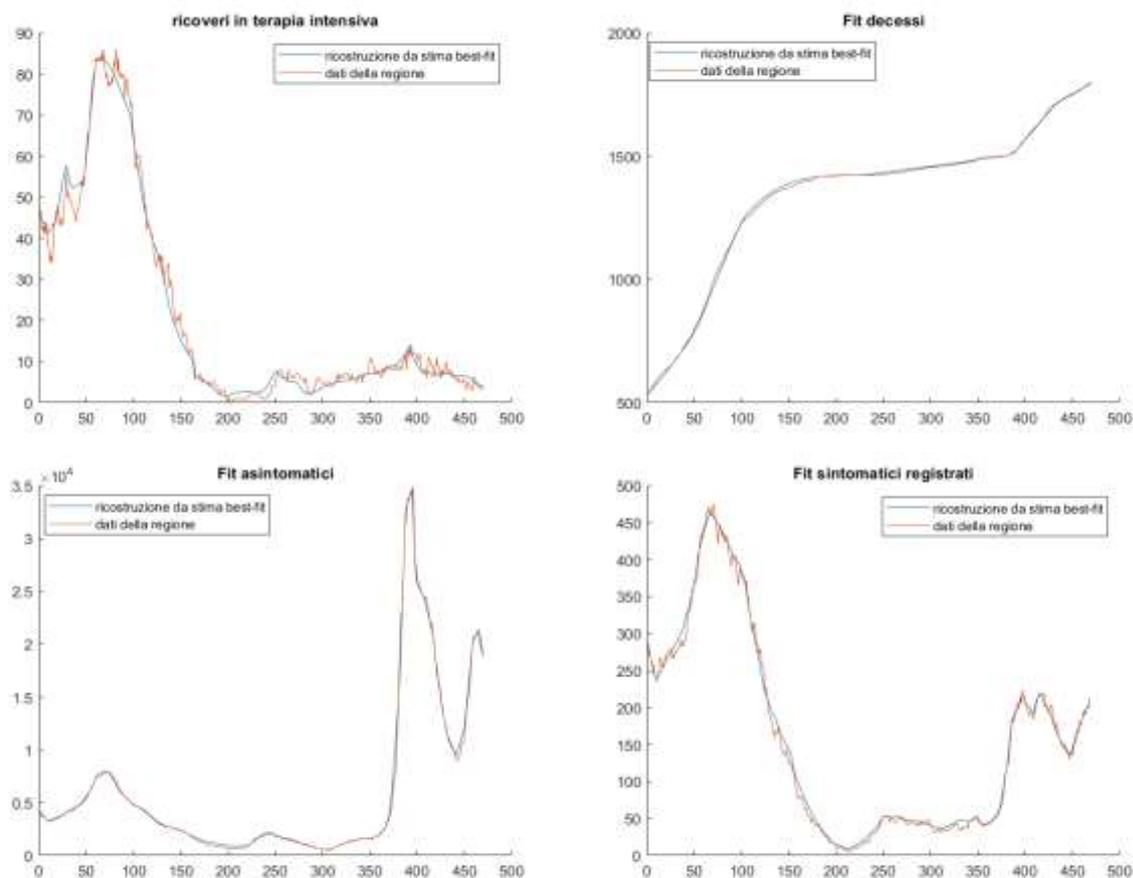


Figura 5.1: comparazione tra ricostruzione ottenuta tramite i parametri ricavati dalla stima best-fit e i dati originali per i compartimenti T (alto sinistra), E (alto destra), D (basso sinistra) e R (basso destra).

Nella figura 5.1 si possono vedere i risultati delle ricostruzioni per i compartimenti T, E, D e R realizzate tramite il modello SIDATHE-V applicando i risultati della stima best-fit alla versione a tempo discreto del modello compartimentale. I quattro compartimenti T, E, D e R sono gli unici compartimenti del sistema senza una componente stimata: H possiede, infatti, una componente ignota derivata da I e A, V è stato modificato tenendo conto della perdita di protezione fornita dai vaccini dopo sei mesi per garantire valori positivi per S e, infine, S è calcolato in modo indiretto dagli altri compartimenti per garantire il principio di conservazione di massa nel sistema. Ne consegue come T, E, D e R sono gli unici compartimenti utilizzabili per valutare la coerenza delle stime coi dati reali. Di questi l'unico a presentare una evidente discrepanza tra ricostruzione e dati reali è il compartimento dei ricoveri in terapia intensiva, ma questo discostamento rimane contenuto e sempre inferiore alle dieci unità. Si può quindi ritenere la stima dei parametri del modello sufficientemente accurata.

5.1 Dinamica dell'epidemia durante la prima ondata

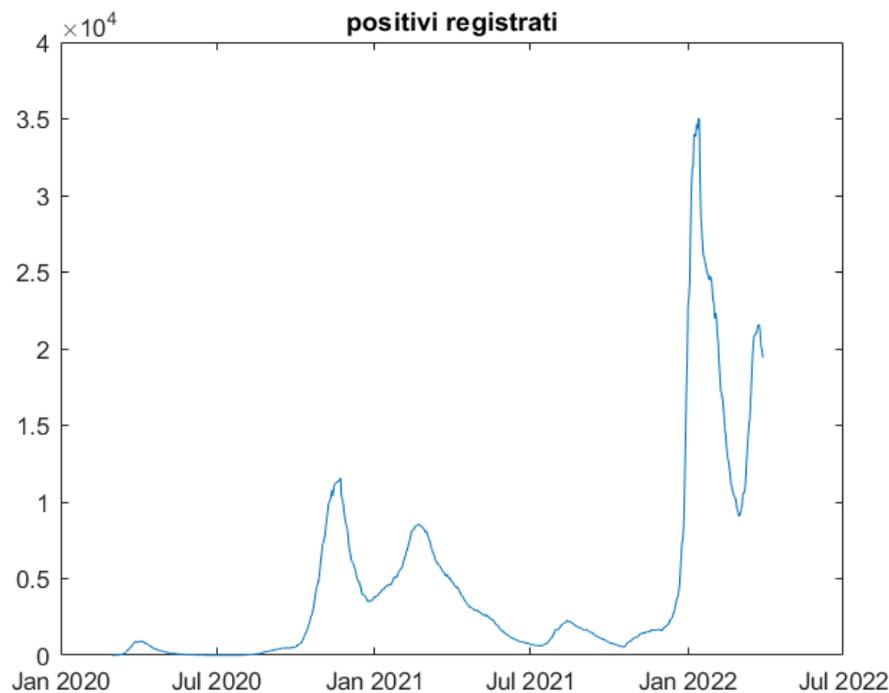


Figura 5.2: casi positivi registrati secondo i dati della protezione civile. Da sinistra a destra si possono notare il picco della prima ondata (gennaio-luglio 2020), della seconda ondata (luglio 2020-gennaio 2021), la terza ondata (gennaio-luglio 2021), l'ondata estiva (luglio-ottobre 2021) e la quarta ondata con i due picchi di destra (novembre 2021- marzo 2022).

Non è stato possibile analizzare approfonditamente i casi registrati tra il 3 marzo e il 14 settembre 2020 per via del numero assai ridotto come dimostra il picco di casi della prima ondata pari a circa la metà del picco di positivi registrati durante l'ondata estiva tra luglio e ottobre 2021 (figura 5.2).

La scarsità di casi durante la prima ondata è imputabile a tre ragioni:

- Efficacia delle misure di lockdown generale: durante la prima ondata è stato attuato l'unico lockdown totale su scala nazionale bloccando, almeno teoricamente, ogni possibile via alla propagazione del virus.
- Mancanza di un sistema efficace per la rilevazione di nuovi casi: durante la prima ondata non erano disponibili test rapidi e, per indentificare un nuovo positivo, era possibile affidarsi solo ad analisi di laboratorio. Ciò, unito alla ancora incompleta conoscenza del virus, fa sì che molti soggetti positivi non siano stati registrati.
- Influenza delle varianti: il ceppo originale di SARS-Cov2 sembra essere meno infettivo dei suoi successori. La maggior contagiosità delle varianti va studiata con attenzione specie alla luce del simile numero di casi registrati tra seconda (ceppo originale) e terza (variante alfa) ondata[6], [8], [9].

Il ridotto numero di casi unito all'incertezza dei dati e alle misure preventive molto stringenti rendono i dati della prima ondata di scarsa qualità e analizzarli approfonditamente darebbe dei risultati poco affidabili.

Per analizzare i parametri epidemiologici del ceppo originale di SARS-Cov2 si possono utilizzare i dati della prima parte della seconda ondata data l'assenza di vaccini o forti misure preventive.

Stando ai dati dell'osservatorio europeo riguardo le varianti covid [13] la maggior parte dei casi registrati durante la terza ondata è imputabile alla variante alfa ed è quindi possibile utilizzare i parametri estratti tra la fine di gennaio 2021 e l'inizio di luglio 2021 per la caratterizzazione di questa prima variante emersa. Similmente si possono utilizzare i dati dell'ondata estiva (luglio-dicembre 2021) per caratterizzare Delta e i dati della quarta ondata per caratterizzare Omicron.

5.2 Effetti degli interventi Regionali e Ministeriali

I risultati di modellizzazione analizzati in questo capitolo sono disponibili in forma estesa nell'Appendice B e sono stati ricavati dai dati della Regione Umbria raccolti tra il 15 settembre 2021 e il 30 marzo 2022.

5.2.1 Seconda ondata

Nel modello SIDARTHE-V i parametri α , β , γ e δ regolano la probabilità con cui un soggetto infetto trasmette il patogeno ad un soggetto sano.

Gli eventi più rilevanti durante la seconda ondata, per quanto concerne decreti ministeriali e regionali, sono tre: la riapertura delle scuole il 14 settembre 2020, l'istituzione delle aree colori con conseguente assegnazione della Regione Umbria a zona rossa il 6 novembre 2020 e il passaggio della Regione Umbria in zona arancione il 3 dicembre 2020. Nei grafici non viene riportato il 14 settembre 2020 poiché data di inizio dell'analisi ma viene riportato il 25 dicembre 2020 per osservare meglio possibili variazioni nella contagiosità del virus a ridosso delle festività natalizie (figura 5.3).

Si può notare come nel periodo tra il 14 settembre e il 6 novembre 2020 α , β e δ mantengano dei valori relativamente elevati per poi crollare drasticamente nelle due settimane successive arrivando allo zero dal 13 novembre fino ai primi giorni di dicembre 2020. Questa riduzione drastica nei parametri che regolano l'emergere di nuovi casi rispecchia l'efficacia delle misure severe applicate in zona rossa. Il ritardo nel calo di α e β è da imputarsi a sporadici casi di contatto con soggetti totalmente asintomatici; questi eventi possono avvenire durante le prime fasi di lockdown in contesti familiari o in attività commerciali che forniscono beni di prima necessità data la circolazione del virus grazie a persone ignare del proprio contagio. Questi episodi diventano progressivamente meno

probabili man mano che il periodo di chiusura generale si protrae data la mancanza di quella parte di popolazione non a conoscenza dell'essere stata contagiata.

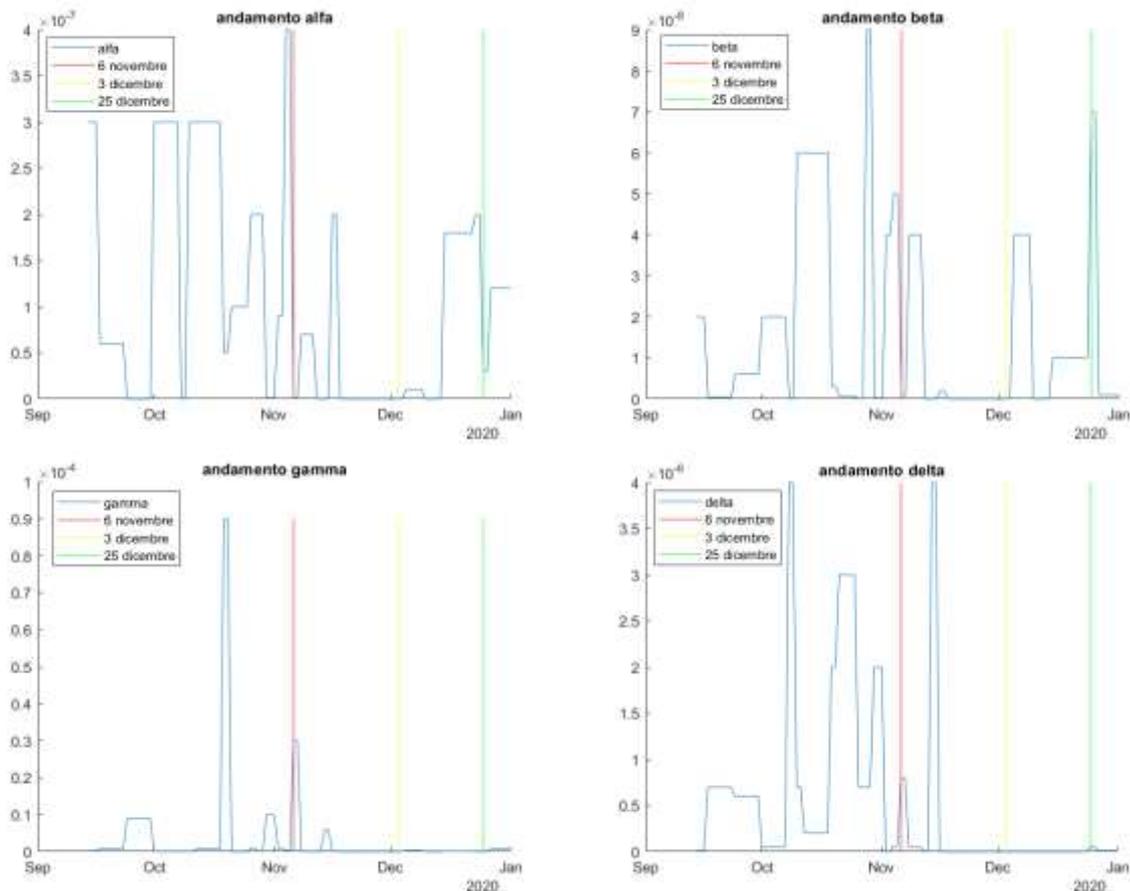


Figura 5.3: andamenti dei parametri α , β , γ e δ durante la seconda ondata. Le linee rosse, gialle e verdi indicano rispettivamente la disposizione di zona rossa in Umbria, il passaggio a zona arancione e la Vigilia di Natale.

Il picco nei valori di δ il 13 e 14 dicembre è da imputarsi ad un possibile errore di stima. I valori estratti sono quelli che minimizzano l'errore rispetto ai dati reali ma, a loro volta, i dati reali presentano errori dovuti alla tarda segnalazione dei contagi o a ritardi nelle analisi di laboratorio per confermare un avvenuto contagio. È importante notare inoltre come in situazione di forte carico per il sistema sanitario, come ad esempio la seconda ondata, ritardi nelle analisi di laboratorio o errori nella comunicazione aumentano esponenzialmente. È logico quindi ritenere il picco di δ tra il 13 e il 14 dicembre 2020 una stima errata condizionata da problematiche insite nei dati.

A seguito del passaggio della Regione Umbria da zona rossa ad arancione il 3 dicembre 2020 si può notare che α e β tornano ad assumere valori non nulli a dimostrazione del fatto che col passaggio in zona arancione vi è un consistente numero di nuovi contagi causati dai positivi asintomatici. Al contrario δ rimane nullo, o quasi, fino alla fine di dicembre ciò forse dovuto ad una maggiore attenzione generale a coloro che presentano sintomi influenzali o simili.

La variabile γ presenta dei valori simili a δ condividendo con quest'ultima, seppur in istanti diversi, picchi di insolita intensità. L'abbondanza di valori nulli per γ dopo il 3 dicembre 2020 è imputabile, come per δ , ad una maggiore attenzione nei confronti di coloro che presentano sintomi influenzali. Durante il periodo invernale 2020-2021 per via dei divieti di spostamento tra comuni e regioni, per la chiusura delle scuole per le festività natalizie e per l'impossibilità ad organizzare grandi festeggiamenti per le festività natalizie si ha una ridotta circolazione del virus, ciò si rispecchia nei valori di α e β più bassi tra Natale e il 31 dicembre 2020 rispetto al periodo prenatalizio.

5.2.2 terza ondata

Il decreto regionale del 6 febbraio che determina il ritorno in zona rossa per le provincie di Perugia e Terni ha un impatto contenuto e facilmente osservabile solo per il parametro α . Si può inoltre notare come α torni ad avere valori non nulli ai primi giorni di marzo in concomitanza con la rimozione dei divieti di zona rossa (figura 5.4).

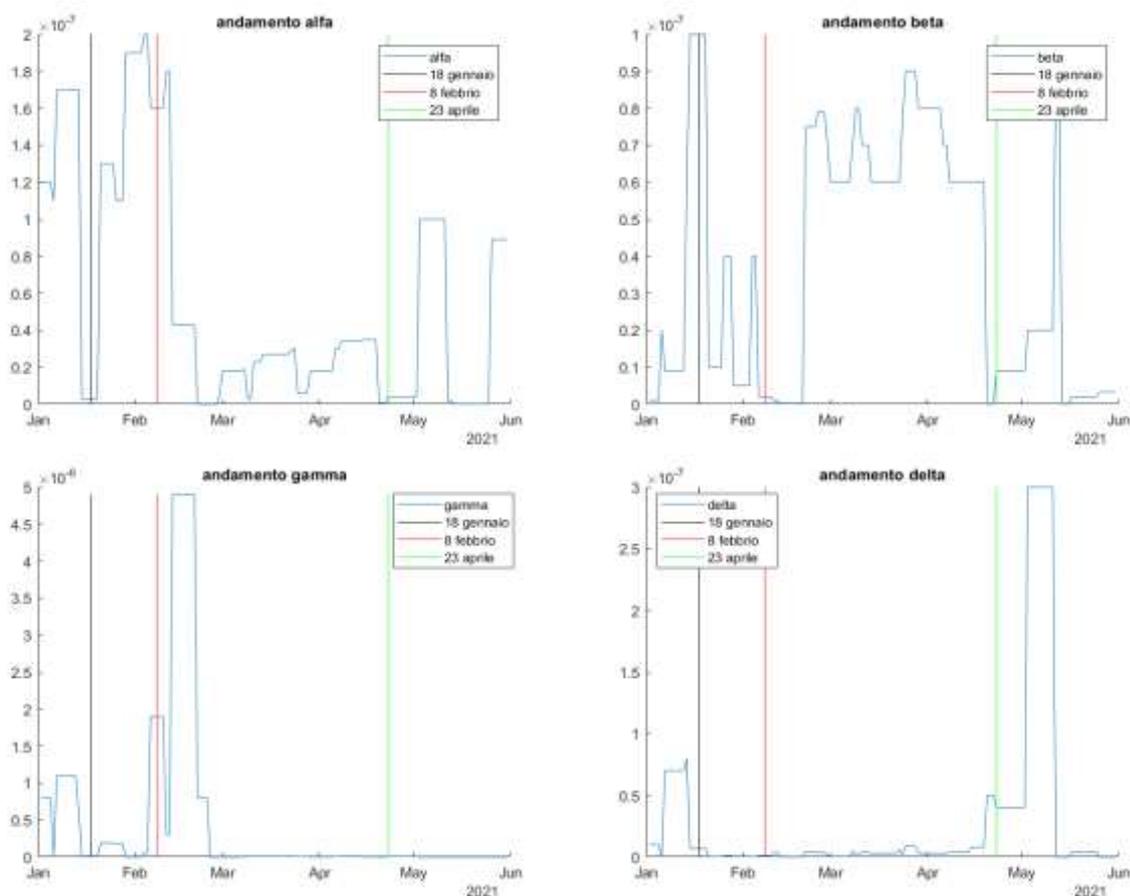


Figura 5.4: andamenti dei parametri α , β , γ e δ durante la terza ondata. La linea nera indica l'inizio della distribuzione delle seconde dosi di vaccino. La linea rossa indica la re-istituzione della zona rossa nelle provincie di Perugia e Terni. La linea verde indica la riapertura delle scuole a capienza ridotta.

Osservando l'andamento di β si può notare come nonostante vi sia un live calo del parametro a ridosso dell'8 febbraio quest'ultimo arriva, a ridosso della rimozione della zona rossa, a livelli pari al doppio

rispetto a prima del provvedimento di febbraio mentre la riapertura delle scuole a capienza ridotta del 30% il 23 aprile sembra portare ad una riduzione del parametro (figura 5.4).

Per quasi tutta la durata di marzo, periodo di zona rossa, possiamo notare un incremento progressivo del parametro γ seguito poi da valori nulli o particolarmente modesti fino a giugno (figura 5.4).

Questo inaspettato comportamento di α , β e γ rifletta la scarsa efficacia delle misure di contenimento applicate durante la terza ondata. La scarsa efficacia non è da imputarsi alle misure in sé e per sé, essendo le stesse applicate durante la seconda ondata, ma bensì alla loro iterazione. La popolazione, ormai abituata a causa di quasi un anno di chiusura completa, alternata a periodi di parziale riapertura, ed esasperata dalla distruzione della propria routine e dei rapporti sociali, è particolarmente propensa a cercare scappatoie e sotterfugi per uscire e socializzare incurante delle possibilità di contagio. Ciò si rispecchia in due elementi: gli alti valori di β a ridosso e successivamente la rimozione della zona rossa e la lentezza nella riduzione dei casi positivi dopo il picco della terza ondata.

Il parametro δ sembra subire una drastica riduzione in concomitanza dell'avvio della distribuzione dei richiami, questo è imputabile alla capacità, soprattutto nei confronti del ceppo originale e delle primissime varianti, di ridurre la probabilità con cui insorgono sintomi gravi. È logico quindi avere meno soggetti con forti sintomi e, di conseguenza, una minore probabilità di essere infettati da quest'ultimi (figura 5.4).

L'aumento di δ a seguito della progressiva rimozione dei divieti da metà aprile in poi è da ricondursi alla maggiore circolazione di soggetti positivi debolmente sintomatici o registrati tardivamente. La registrazione tardiva lascia ai sintomatici non quarantenati la possibilità di infettare liberamente chi incontrano. Questo ritardo nella registrazione inoltre rispecchia il leggero anticipo nell'aumento di δ rispetto alla riapertura parziale delle scuole in Umbria il 23 aprile.

5.2.3 ondata estiva

L'introduzione della certificazione verde (green pass) il 22 luglio ha risultati contrastanti sui parametri di infettività (figura 5.4). A seguito dell'introduzione dell'obbligo di vaccinazione e dei divieti imposti a tutti coloro che non si sono vaccinati si può notare un calo in γ , ciò è dovuto ad un insieme di fattori: la sempre maggiore disponibilità di test rapidi, unita ad una maggiore consapevolezza da parte della popolazione e alla capacità del vaccino di prevenire l'insorgenza di sintomi gravi, non solo diminuisce drasticamente la porzione di popolazione presente nel compartimento A ma rende anche più difficile per un soggetto sintomatico non riconosciuto trasmettere il contagio. Ricordiamo inoltre che stiamo parlando dell'ondata estiva, in questo periodo l'incidenza di malattie caratterizzate da sintomi influenzali è più bassa ed è quindi più facile riconoscere casi di SARS-Cov2.

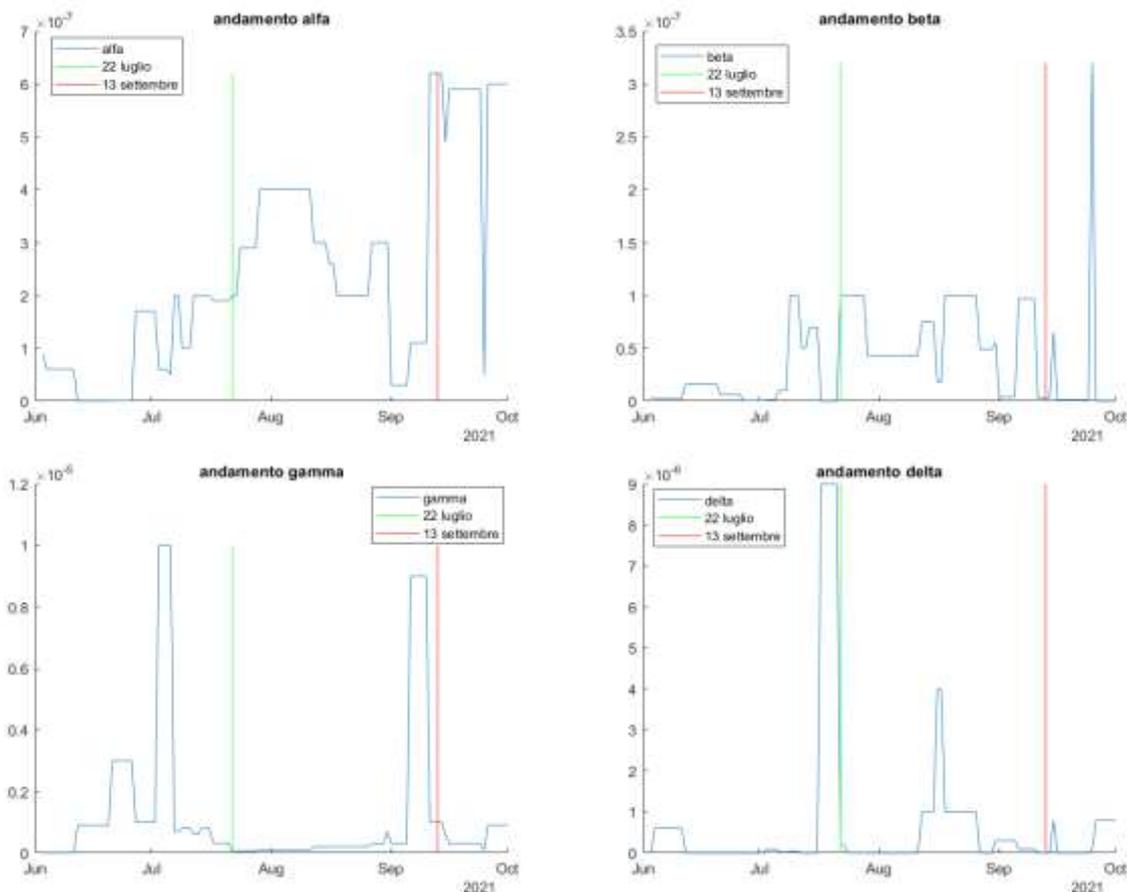


Figura 5.5: andamenti dei parametri α , β , γ e δ durante l'ondata estiva. In verde la data di entrata in vigore del green pass. In rosso l'avvio alla somministrazione delle terze dosi.

Il parametro β durante l'ondata estiva oscilla tra 0 e 10^{-7} con cadenza irregolare ma mantenendo un valore medio settimanale attorno a $5 \cdot 10^{-8}$. Ne possiamo dedurre che l'utilizzo del green pass non ha influito particolarmente sulla contagiosità dei soggetti asintomatici registrati. Possiamo quindi affermare che i soggetti asintomatici registrati erano sufficientemente sotto controllo.

I valori assunti dal parametro α dipingono uno scenario più preoccupante rispetto a β . Si può notare come subito dopo l'attivazione del green pass e fino ai primi di settembre si ha un incremento significativo e prolungato di α con valori paragonabili alla prima fase della seconda ondata. La catena di eventi che ha portato a questo evento è complessa ma riconducibile, in sintesi, alla maggiore libertà fornita dal green pass. Il green pass veniva fornito a tutti coloro che avevano ricevuto almeno la prima dose di vaccino ma quest'ultima ha un'efficacia di poco più del 50% nei confronti della variante Delta aumentando esponenzialmente la probabilità di contrarre il virus senza sviluppare alcuno dei sintomi. L'attivazione del green pass durante il periodo estivo ha quindi permesso a un gran numero di persone, grazie alla falsa sicurezza fornita dalla certificazione verde, di entrare liberamente a contatto con altri infetti asintomatici non registrati contraendo l'infezione e contribuendo alla diffusione del virus. Questo fatto rispecchia l'aumento di α non solo durante il periodo estivo ma anche a seguito della somministrazione delle terze dosi. È plausibile, infatti, che alla radice dell'impennata nei valori

di α dopo la prima settimana di settembre 2021 vi sia il falso senso di sicurezza fornito dal green pass e dalle dosi di richiamo dei vaccini anti COVID.

L'andamento di δ durante il periodo estivo è caratterizzato da picchi locali di modesta durata imputabili a episodi localizzati e contenuti di focolai tra soggetti plausibilmente non ancora vaccinati. Bisogna infatti ricordare come persista una componente minoritaria della popolazione non ancora vaccinata, composta in egual misura da soggetti fragili impossibilitati a vaccinarsi e da soggetti fermamente contrari alla vaccinazione. I secondi di questa categoria, grazie anche alla possibilità di ottenere il green pass tramite test molecolare negativo, sono infatti particolarmente suscettibili alle varianti di SARS-Cov2 e non dispongono di alcuna protezione dai possibili sintomi causati dall'infezione.

5.2.4. quarta ondata

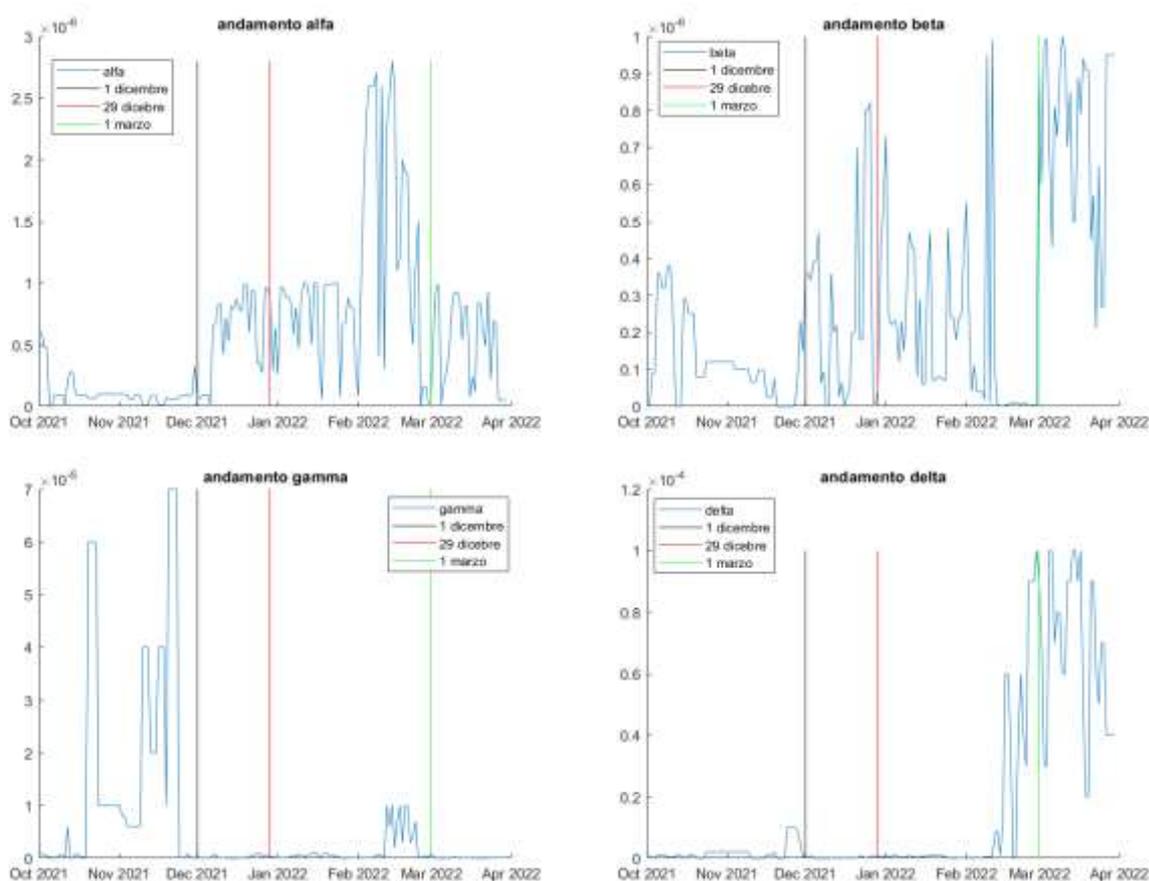


Figura 5.6: andamenti dei parametri α , β , γ e δ dopo l'ondata estiva e durante la quarta ondata. In nero Il primo dicembre, data simbolica per l'inizio della quarta ondata. In rosso il 29 dicembre, entrata in vigore del green pass rafforzato. In verde il primo marzo, in questo giorno è stato registrato il minimo locale per gli infetti registrati durante la quarta ondata.

Durante la quasi totalità della quarta ondata non si registrano provvedimenti ministeriali o regionali di particolare gravità eccezion fatta per il DPCM del 29 dicembre 2021 e per il decreto regionale del

5 gennaio 2022. Ciò si rispecchia perfettamente negli alti valori di α e β durante la quarta ondata (figura 5.6).

Anche in questo caso le variabili sono influenzate da una moltitudine di fattori. La quarta ondata si estende su tutto il periodo invernale tra il 2021 e il 2022 con una progressiva diffusione della variante Omicron e una sempre maggiore copertura vaccinale della popolazione. Come detto in precedenza la protezione fornita dai vaccini diminuisce progressivamente nel tempo, ciò favorisce l'insorgenza di forme asintomatiche o attenuate di COVID data la contenuta risposta immunitaria, inoltre i sintomi lievi sono indistinguibili da quelli di un raffreddore comune, un'influenza leggera o un'allergia stagionale (specialmente in periodi sensibili per i soggetti allergici come il mese di marzo). La variante Omicron è caratterizzata da sintomi generalmente meno gravi e una certa capacità di oltrepassare le difese fornite dalla vaccinazione.

L'introduzione del green pass ha ridotto l'incidenza di casi con sintomi di media e grave intensità ma ha al contempo favorito la diffusione di forme lievi e asintomatiche di COVID. La popolazione italiana, esasperata non solo dalle misure preventive dei mesi precedenti ma anche dall'impatto economico di quasi un anno di lockdown, ha visto nell'introduzione del green pass e nella rimozione delle zone colorate un via libera per il ritorno alla normalità aumentando esponenzialmente le occasioni di ritrovo e contagio a carico di asintomatici durante la quarta ondata.

Questa ipotesi è ancor più plausibile alla luce dei valori per β successivi al primo marzo. La nuova impennata nella contagiosità degli asintomatici registrati può infatti essere frutto del falso sentimento di sicurezza fornito dalle precedenti settimane di andamento decrescente nella curva di contagi, del progressivo ritorno dei soggetti vaccinati allo stato di suscettibilità e del mancato riconoscimento di forme lievi di COVID.

Gli elevati valori di δ da metà febbraio in poi sono correlabili ad un tardivo riconoscimento di forme sintomatiche di COVID favorito da una minore attenzione a chi presenta sintomi influenzali da parte di tutta la popolazione. Allo stesso tempo però la mancanza di un aumento in parallelo del parametro γ mostra come non vi sia una forte diffusione del virus a carico di sintomatici non registrati e suggerisce come la maggioranza dei soggetti sintomatici venga riconosciuta ma non sia tempestivamente isolata oppure esca troppo presto dalla condizione di isolamento.

5.3 Impatto delle varianti di SARS-Cov2

Andando ad osservare come i parametri di modello variano dall'inizio della terza ondata è possibile valutare l'impatto delle varianti di SARS-Cov2 su caratteristiche quali l'infettività, il tasso di mortalità, la probabilità di sviluppare sintomi gravi o di contrarre il virus senza essere rilevati o senza

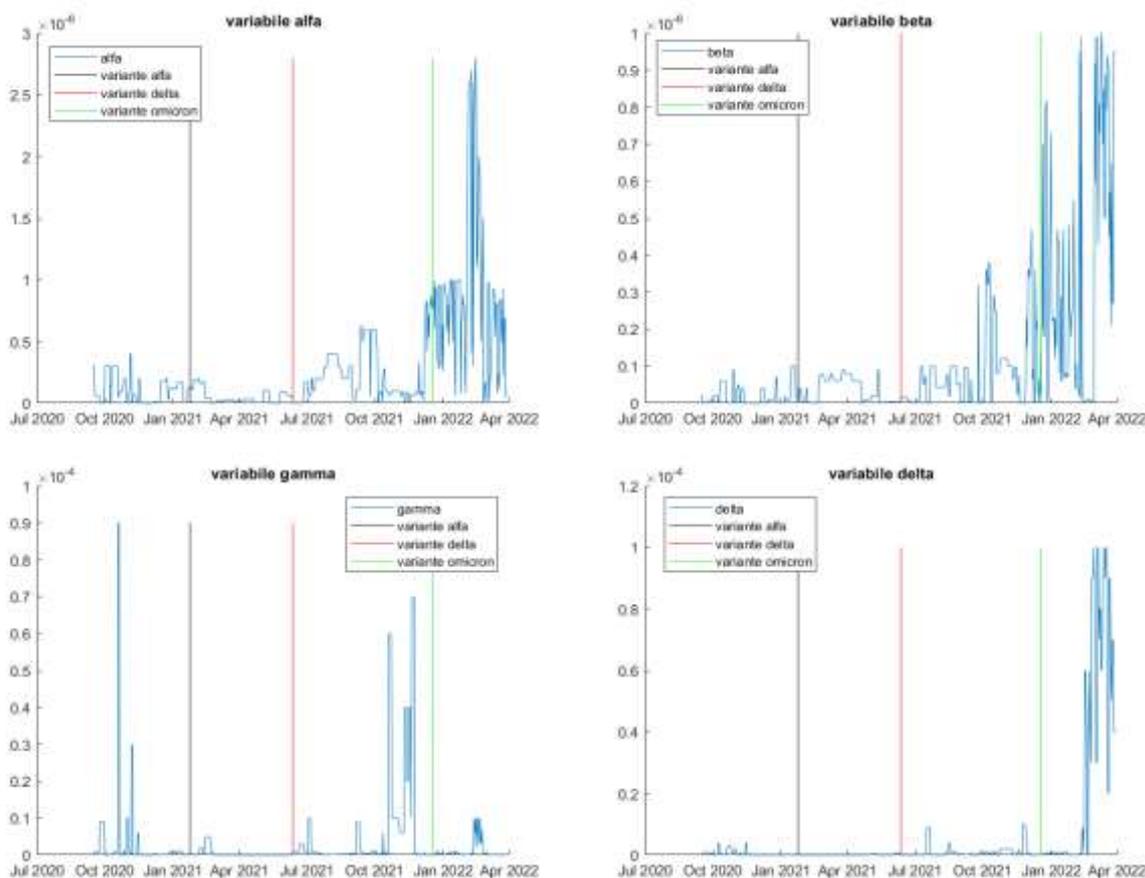


Figura 5.7: Andamento delle variabili α (alfa), β (beta), γ (gamma) e δ (delta). Le linee nere, rosse e verdi indicano approssimativamente quando le varianti Alfa, Delta e Omicron sono diventate prevalenti rispetto al ceppo precedente maggiormente diffuso.

sviluppare sintomi. Confrontando, inoltre, gli andamenti dei parametri durante e dopo la seconda ondata è possibile fare un confronto tra le varianti e il ceppo originale.

I parametri α , β , γ e δ , come abbiamo già visto, regolano l'infettività di specifici sottogruppi della popolazione. Si può notare come γ e δ non sembrano essere particolarmente influenzati dalla diffusione delle varianti (figura 5.7) ma presentino picchi locali e relativamente isolati a suggerire una correlazione a specifici episodi eccezion fatta per il periodo successivo febbraio 2022 che è caratterizzato dalla riduzione nelle misure di isolamento e quarantena.

I parametri α e β invece mostrano una forte correlazione tra con la diffusione delle varianti Delta e Omicron. Si può notare un aumento fino al 50% per α rispetto al ceppo originale e alla variante Alfa a seguito della diffusione di Delta, a seguito della diffusione di Omicron si possono osservare valori di α dalle due alle sei volte più elevati rispetto al ceppo originale. I valori di β subiscono un aumento attorno al 50% per Delta con picchi di quattro volte superiori ai valori per il ceppo originale; l'incremento portato da Omicron si attesta tra le quattro e le dieci volte.

Si può quindi affermare, implicando principalmente la diffusione del virus agli asintomatici, che:

- la variante Alfa è infettiva tanto quanto il ceppo originale

- la variante Delta è tra lo 0,5 e le 4 volte più infettiva rispetto al ceppo originale
- la variante Omicron è tra le 2 e le 10 volte più infettiva del ceppo originale.

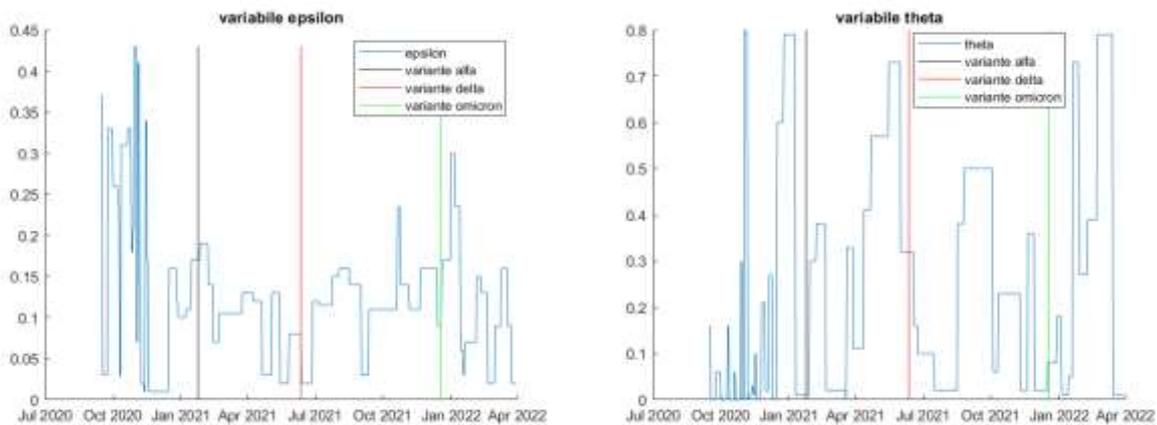


Figura 5.8: Andamento delle variabili θ (theta) e ϵ (eta).

I parametri θ (theta) e ϵ (epsilon) regolano il passaggio dai compartimenti I e A verso D ed R e possono quindi essere considerati come le probabilità per un generico soggetto non registrato di essere identificato come positivo in un dato giorno. Non si notano grandi variazioni dovute alla diffusione di una specifica variante e si può ritenere l'efficacia nella rilevazione dei positivi unicamente dipendente dalla capacità del personale sanitario di processare rapidamente i test (figura 5.8).

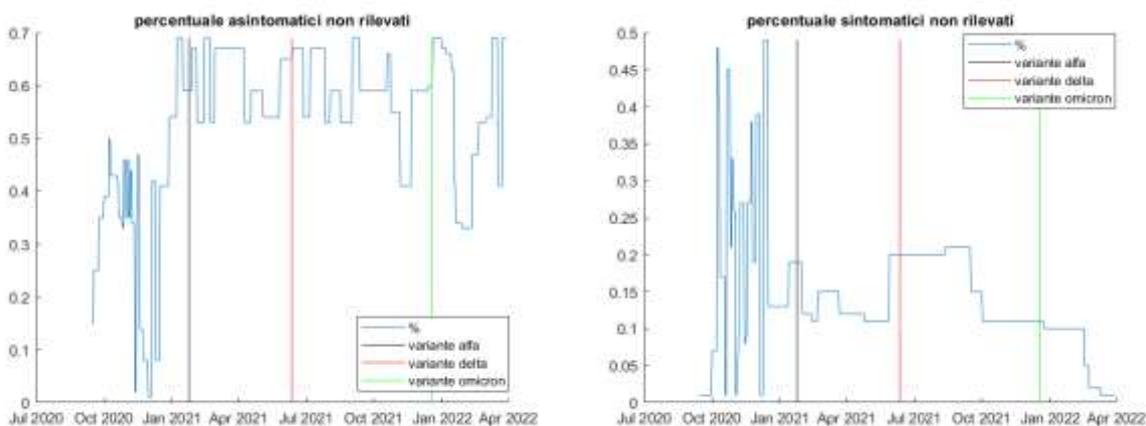


Figura 5.9: andamenti temporali delle percentuali casi non rilevati.

Dagli andamenti delle percentuali dei soggetti non rilevati durante il periodo in analisi, si può notare una certa dipendenza dall'insorgenza delle varianti per i sintomatici non rilevati (figura 5.9). Questa percentuale ha valori altalenanti durante la seconda ondata per poi stabilizzarsi attorno al 12% per Alfa, al 20% per Delta e arrivare all'1% per Omicron. La discrepanza tra il ceppo originale e Alfa è imputabile al carico sul sistema sanitario, in special modo sui reparti di terapia intensiva, e alla progressiva diffusione dei test rapidi; quest'ultimi, infatti, permettono un riconoscimento quasi immediato di soggetti sintomatici come positivi. L'efficacia dei test rapidi è minore nei confronti delle varianti successive all'Alfa come testimonia l'aumento della percentuale di sintomatici non

rilevati a ridosso dell'arrivo di Delta. I valori relativamente bassi per la percentuale di sintomatici non rilevati con Omicron sono imputabili in parte ai vaccini e in parte alla maggior probabilità di non sviluppare sintomi se infettati dalla variante Omicron.

L'andamento della percentuale di asintomatici non rilevati rimane attorno al 60% dalla fine della seconda ondata in poi. Ciò suggerisce come, nonostante il ridotto numero dei casi registrati, l'epidemia non si sia mai fermata durante tutto il periodo analizzato. L'assenza di percentuali di asintomatici non rilevati prossime allo zero rispecchia infatti l'esistenza di quella fetta di popolazione che, essendo stata recentemente contagiata, non ha sviluppato ancora una carica virale tale da essere rilevabile.

Osservando i parametri τ_1 e τ_2 si può notare come il tasso di mortalità per i ricoverati in terapia

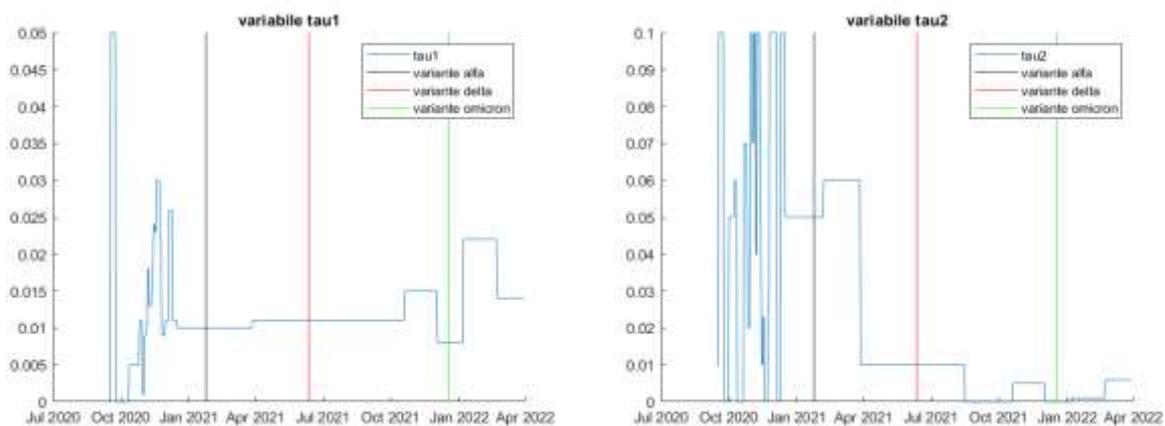


figura 5.10: tassi di mortalità per sintomatici (τ_1) e per ricoverati in terapia intensiva (τ_2).

intensiva (τ_2) abbia valori più stabili in seguito alla diffusione della variante Alfa ma con un valore leggermente maggiore alla media durante la seconda ondata. La pericolosità di SARS-Cov2 cala drasticamente dopo la fine della terza ondata e si riduce ulteriormente con la scomparsa della variante Alfa e l'arrivo della variante Omicron a conferma della minore pericolosità delle varianti Delta e Omicron. Il tasso di mortalità per i sintomatici registrati (τ_1) è in media costante attorno all'1% fino a ottobre 2021 a indicare la relativamente bassa pericolosità di SARS-Cov2 se messo a confronto con altri membri della famiglia coronaviridae (MERS mortalità attorno al 34% e SARS attorno al 10% [3]).

Le variazioni di τ_1 successive al primo ottobre 2021 non sono da imputare alla variante Omicron ma piuttosto, date le tempistiche e le oscillazioni, alla maggior circolazione del virus nelle sue varianti a causa della maggior libertà garantita dalla certificazione verde; è ragionevole pensare che le minori restrizioni abbiano permesso al virus di raggiungere soggetti deboli o particolarmente sensibili.

5.4 Previsioni a breve e medio termine

Fissato un giorno t_0 e identificati i parametri che minimizzano lo scarto quadratico medio nei 14 giorni precedenti, o meno se è presente un intervallo temporale superiore ai tre giorni con media dei residui quadrati minore, si procede a osservare l'evoluzione del numero di persone in ciascun compartimento nel periodo successivo t_0 .

Per generare queste previsioni il modello SIDARTHE-V considera come costanti tutti i parametri ricavati dai dati precedenti t_0 , si va così ad osservare l'ipotetico scenario in cui l'andamento dell'epidemia, e quindi dei parametri di modello, procede senza modifiche. Questa procedura, specie se forzata su periodi prolungati, fornisce una stima dell'andamento dell'epidemia molto approssimativa, se comparata all'andamento reale, a causa delle variazioni che subiscono questi parametri in concomitanza con forti interventi preventivi o della comparsa di nuove varianti. Il livello di approssimazione è comunque sufficiente per determinare i picchi nei ricoveri in terapia intensiva e nel numero di sintomatici registrati a supporto di un possibile utilizzo in ambito decisionale.

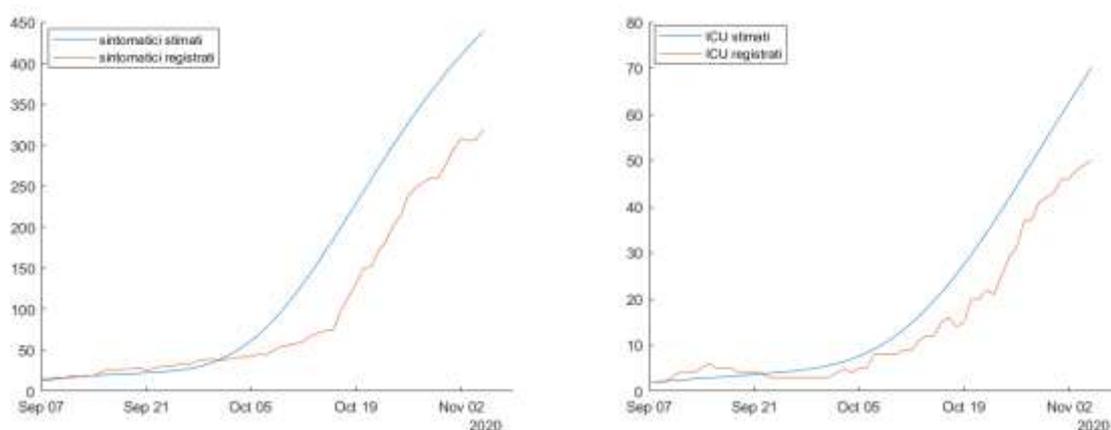


Figura 5.11: stima dei ricoveri in terapia intensiva e dei sintomatici gravi durante la prima fase della seconda ondata. La stima è stata realizzata ponendo il 5 settembre come t_0 .

Nella figura 5.11 è riportato la stima dei soggetti positivi sintomatici e la stima dei ricoveri in terapia intensiva dopo il 5 settembre 2020. Il modello rimane particolarmente fedele ai dati per le prime tre settimane per poi anticiparlo. In un ipotetico scenario predittivo SIDARTHE-V avrebbe permesso di prevedere il picco della seconda ondata con più di un mese di anticipo permettendo quindi di attivare misure preventive adeguate con largo anticipo.

L'algoritmo per le previsioni a breve termine è stato testato anche sui dati dell'ondata estiva; nonostante non si siano rilevati particolari provvedimenti in suddetto periodo è possibile valutare con quanto anticipo si possono determinare i picchi dei sintomatici e dei ricoveri in terapia intensiva. La stima dei picchi estivi è infatti possibile già dal 22 luglio 2021, data di attivazione del green pass (figura 5.12).

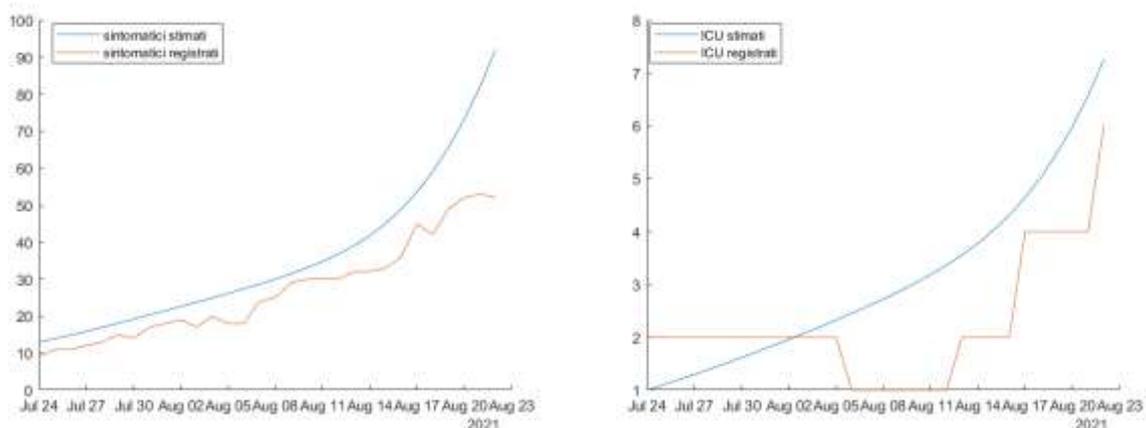


Figura 5.12: stima dei sintomatici registrati e dei ricoveri in terapia intensiva durante l'ondata estiva. La stima è realizzata con t_0 al 22 luglio 2021

Dalle analisi sulla quarta ondata e sull'ondata estiva si può osservare come l'introduzione delle varianti renda il modello meno affidabile ma comunque capace di predire incrementi negli ingressi in terapia intensiva e nella comparsa di soggetti sintomatici con almeno un mese di anticipo (figure 5.12 e 5.13). Nella figura 5.13 possiamo infatti notare un forte discostamento tra stima e dati a ridosso di Natale 2021. Questa incongruenza è dovuta alla maggiore diffusione della variante Omicron da metà dicembre in poi. Nonostante le differenze tra stima e dati è comunque possibile determinare i picchi dei ricoveri e dei sintomatici registrati con circa un mese di anticipo.

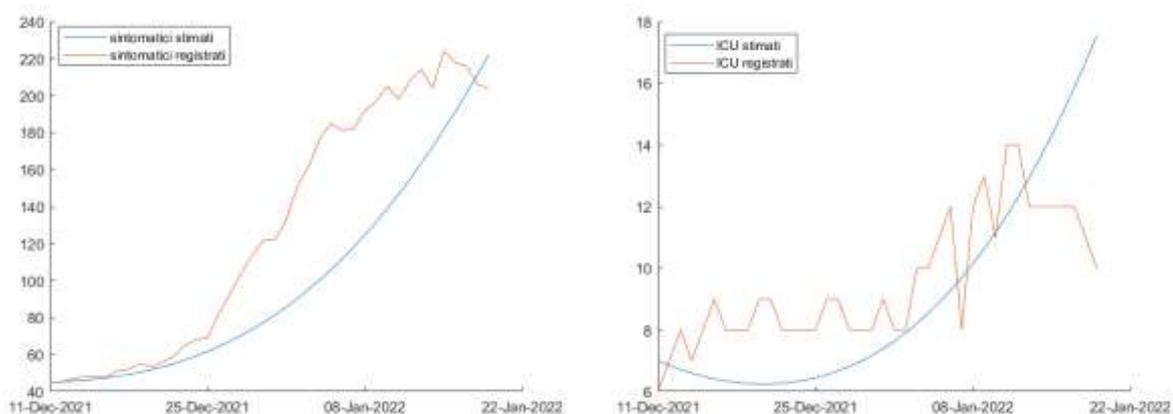


Figura 5.13: stima dei sintomatici registrati e dei ricoveri in terapia intensiva durante la quarta ondata. La stima è realizzata con t_0 pari al 9 dicembre 2021

La qualità della stima è altamente influenzata dalla qualità dei dati. In situazioni di ridotto carico sul sistema sanitario come i periodi di diminuzione del numero di contagi è logico aspettarsi una migliore qualità dei dati e una conseguente migliore stima tramite modello. La stima può essere così accurata da mantenere un'elevata coerenza con i dati raccolti fino a 90 giorni dopo t_0 (figura 5.14).

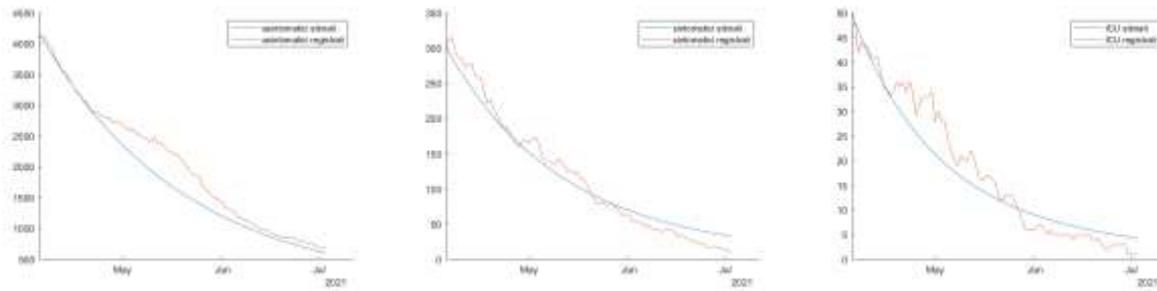


Figura 5.14: risultati di stima prospettiva su fase discendente della terza ondata. In rosso i dati reali, in blu la stima. Da sinistra a destra: asintomatici registrati, sintomatici registrati, ricoveri in terapia intensiva. $T_0=2$ aprile 2021, la stima copre i 90 giorni successivi.

Il modello SIDARTHE-V sembra quindi essere in grado di prevedere con discreta accuratezza l'andamento del numero di contagiati su finestre temporali dai 30 ai 60 giorni con particolari casi in cui può raggiungere o superare i 90. Ciò può permettere di predisporre misure preventive con margini di anticipo di almeno un mese prevenendo eccessivi carichi sul sistema sanitario.

6. Conclusioni

In questa tesi è stato studiato un possibile modello per l'analisi di scenari pandemici per malattie caratterizzate da sintomi influenzali e da una significativa componente della popolazione infetta non rilevata o non rilevabile; lo scopo di questo studio è fornire alla Regione Umbria uno strumento efficace nello studio dell'epidemia, utile a valutare gli effetti dei provvedimenti passati o prevedere andamenti futuri nel breve periodo per coadiuvare la messa in atto di nuove misure preventive.

Il modello SIDARTHE-V si è dimostrato in grado di studiare l'andamento dell'epidemia di SARS-Cov2 nella Regione Umbria nel periodo tra settembre 2020 e marzo 2022 con elevata precisione in quasi ogni suo aspetto andando ad analizzare singolarmente e approfonditamente componenti della popolazione specifiche.

In questa tesi si può apprezzare come il modello permetta di valutare efficacemente gli effetti dei provvedimenti regionali e ministeriali, gli effetti delle varianti del virus e gli effetti della campagna vaccinale su parametri epidemiologici come tassi di mortalità (τ_1 e τ_2), tassi di ricovero (μ e ν), tassi di identificazione dei contagiati (θ e ε) e tassi di infettività per sintomatici e asintomatici (α , β , γ e δ). Il modello SIDARTHE-V dimostra inoltre discrete capacità predittive soprattutto sul breve termine rendendone possibile un utilizzo in campo decisionale o amministrativo per studiare gli effetti a breve termine di possibili decreti prima e dopo la loro messa in atto.

SIDARTHE-V si dimostra quindi molto affidabile per analisi sia di tipo retrospettivo che prospettivo nei confronti di scenari pandemici con malattie dalle caratteristiche simil-influenzali.

6.1. Limiti del modello e sviluppi futuri

L'accuratezza delle stime ottenute è fortemente influenzata dagli strumenti di calcolo disponibili. Essendo il sistema che regola questo modello non lineare non è possibile un'identificazione immediata tramite forma chiusa dei singoli parametri, è quindi necessario l'utilizzo di metodi iterativi con conseguente aumento della complessità computazionale. Per ridurre i tempi di elaborazione è stato necessario mantenere poco numerosi gli insiemi di valori da cui sono state estratte le variabili di modello, in modo tale da rendere possibile la stima delle suddette in un ragionevole lasso di tempo. La rapidità nelle stime è fondamentale specie nel contesto decisionale predittivo ma, alla luce della qualità dei risultati, il compromesso tra rapidità e accuratezza è accettabile. Esiste, quindi, un ampio margine di miglioramento in base alla potenza di calcolo degli strumenti disponibili.

Il modello SIDARTHE-V, inoltre, presenta margini di miglioramento nella sua formulazione. Se guardiamo ad altri modelli possiamo trovare soluzioni molto più raffinate per analizzare gli effetti delle vaccinazioni [29], [30], [33], [41] dato che, come già visto nei capitoli precedenti e sottolineato

dai dati di Umbria Digitale, è sbagliato assumere i soggetti vaccinati come ermeticamente separati dal resto della popolazione. Altri modelli suggeriscono una formulazione più frammentaria del sistema, predisponendo un set completo di compartimenti per ciascuna delle macroaree in cui può essere suddivisa una regione [27], [28]; questi modelli richiedono dati di mobilità non open source e sono quindi di difficile utilizzo ma permetterebbero di studiare più approfonditamente dinamiche geografiche nella propagazione di una pandemia.

È infine ragionevole pensare che un modello come SIDARTHE-V possa trovare utilizzo non solo nello studio di future varianti di SARS-Cov2 ma anche di altri patogeni poiché ben si presta ad analizzare malattie caratterizzate da sintomi influenzali e elevata contagiosità.

Bibliografia

- [1] “Archivio Dati Covid Mondo,” <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> (accessed May 15, 2022).
- [2] “Archivio Dati Covid Italia,” <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>. <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19> (accessed May 15, 2022).
- [3] B. A. Desimmie, Y. Y. Raru, H. M. Awadh, P. He, S. Teka, and K. S. Willenburg, “Insights into sars-cov-2 persistence and its relevance,” *Viruses*, vol. 13, no. 6. MDPI AG, Jun. 01, 2021. doi: 10.3390/v13061025.
- [4] R. H. Hunt *et al.*, “COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist,” *Digestive Diseases*, vol. 39, no. 2. S. Karger AG, pp. 119–139, Mar. 01, 2021. doi: 10.1159/000512152.
- [5] J. D. Pyne and A. M. Brickman, “The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline,” *Neurodegenerative Diseases*, vol. 21, no. 1–2. S. Karger AG, pp. 1–23, Dec. 01, 2021. doi: 10.1159/000518581.
- [6] H. Esakandari, M. Nabi-Afjadi, J. Fakkari-Afjadi, N. Farahmandian, S. M. Miresmaeili, and E. Bahreini, “A comprehensive review of COVID-19 characteristics,” *Biological Procedures Online*, vol. 22, no. 1. BioMed Central Ltd, Aug. 04, 2020. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2.
- [7] J. L. Mossong *et al.*, “Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases,” 2008. [Online]. Available: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>
- [8] Y. Zhao, J. Huang, L. Zhang, S. Chen, J. Gao, and H. Jiao, “The global transmission of new coronavirus variants,” *Environmental Research*, vol. 206, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.envres.2021.112240.
- [9] Y. Wang *et al.*, “The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron,” *Emerging Microbes and Infections*, vol. 11, no. 1, pp. 1–5, 2022, doi: 10.1080/22221751.2021.2017757.
- [10] X. Yu *et al.*, “Three doses of an inactivation-based COVID-19 vaccine induces cross-neutralizing immunity against the SARS CoV-2 Omicron variant,” *Emerging Microbes and Infections*, vol. 11, no. 1, pp. 749–752, 2022, doi: 10.1080/22221751.2022.2044271.
- [11] X. Wang *et al.*, “Homologous or heterologous booster of inactivated vaccine reduces SARS-CoV-2 Omicron variant escape from neutralizing antibodies,” *Emerging Microbes and Infections*, vol. 11, no. 1, pp. 477–481, 2022, doi: 10.1080/22221751.2022.2030200.

- [12] “SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 May 2022,” <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (accessed May 15, 2022).
- [13] “Variants of interest and concern in the EU/EEA,” <https://gis.ecdc.europa.eu/portal/apps/opsdashboard/index.html#/25b6e879c076412aaa9ae7adb78d3241>. <https://gis.ecdc.europa.eu/portal/apps/opsdashboard/index.html#/25b6e879c076412aaa9ae7adb78d3241> (accessed May 15, 2022).
- [14] A. Pormohammad *et al.*, “Effectiveness of covid-19 vaccines against delta (B.1.617.2) variant: A systematic review and meta-analysis of clinical studies,” *Vaccines*, vol. 10, no. 1. MDPI, Jan. 01, 2022. doi: 10.3390/vaccines10010023.
- [15] E. Lavezzo *et al.*, “Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo’,” *Nature*, vol. 584, no. 7821, pp. 425–429, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2488-1.
- [16] I. Cassaniti *et al.*, “Seroprevalence of SARS-CoV-2 in blood donors from the Lodi Red Zone and adjacent Lodi metropolitan and suburban area,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, no. 6, pp. 914.e1-914.e4, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.030.
- [17] “Coronavirus, le misure adottate dal Governo,” <https://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>. <https://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo> (accessed May 15, 2022).
- [18] “Ordinanze, documenti e decreti - Archivio Regione Umbria,” <https://www.regione.umbria.it/ordinanze-documenti-e-decreti-coronavirus>. <https://www.regione.umbria.it/ordinanze-documenti-e-decreti-coronavirus> (accessed May 15, 2022).
- [19] M. Irwin, B. Lazarevic, D. Soled, and A. Adesman, “The COVID-19 pandemic and its potential enduring impact on children,” *Current Opinion in Pediatrics*, vol. 34, no. 1. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 107–115, Feb. 01, 2022. doi: 10.1097/MOP.0000000000001097.
- [20] M. Beghi *et al.*, “Mid-term psychiatric consequences of the COVID-19 pandemic: a 4 months observational study on emergency room admissions for psychiatric evaluation after the (first) lockdown period in Italy,” *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2022, doi: 10.1007/s00127-022-02262-6.
- [21] S. K. Brooks *et al.*, “The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10227. Lancet Publishing Group, pp. 912–920, Mar. 14, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8.

- [22] D. Cottafava, M. Gastaldo, F. Quatraro, and C. Santhiá, “Modeling economic losses and greenhouse gas emissions reduction during the COVID-19 pandemic: Past, present, and future scenarios for Italy,” *Economic Modelling*, vol. 110, May 2022, doi: 10.1016/j.econmod.2022.105807.
- [23] “Vaccini anti Covid-19, Italia,” <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255#1>.
<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255#1> (accessed May 15, 2022).
- [24] P. Naaber *et al.*, “Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study,” *The Lancet Regional Health - Europe*, vol. 10, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100208.
- [25] G. Corrao *et al.*, “Persistence of protection against SARS-CoV-2 clinical outcomes up to 9 months since vaccine completion: a retrospective observational analysis in Lombardy, Italy,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 22, no. 5, pp. 649–656, May 2022, doi: 10.1016/s1473-3099(21)00813-6.
- [26] D. van Egeren *et al.*, “Rapid relaxation of pandemic restrictions after vaccine rollout favors growth of SARSCoV- 2 variants: A model-based analysis,” *PLoS ONE*, vol. 16, no. 11 November, Nov. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0258997.
- [27] S. Liu and T. Yamamoto, “Role of stay-at-home requests and travel restrictions in preventing the spread of COVID-19 in Japan,” *Transportation Research Part A: Policy and Practice*, vol. 159, pp. 1–16, May 2022, doi: 10.1016/j.tra.2022.03.009.
- [28] Q. Wang and H. Wu, “There exists the ‘smartest’ movement rate to control the epidemic rather than ‘city lockdown,’” *Applied Mathematical Modelling*, vol. 106, pp. 696–714, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.apm.2022.02.018.
- [29] N. Parolini, L. Dede’, G. Ardenghi, and A. Quarteroni, “Modelling the COVID-19 epidemic and the vaccination campaign in Italy by the SUIHTER model,” *Infect Dis Model*, vol. 7, no. 2, pp. 45–63, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.idm.2022.03.002.
- [30] C. Antonini, S. Calandrini, and F. Bianconi, “A modeling study on vaccination and spread of sars-cov-2 variants in italy,” *Vaccines (Basel)*, vol. 9, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.3390/vaccines9080915.
- [31] G. Giordano *et al.*, “Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy,” *Nature Medicine*, vol. 27, no. 6, pp. 993–998, Jun. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01334-5.

- [32] F. Parino, L. Zino, G. C. Calafiore, and A. Rizzo, “A model predictive control approach to optimally devise a two-dose vaccination rollout: A case study on COVID-19 in Italy,” *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 2021, doi: 10.1002/rnc.5728.
- [33] K. Liu and Y. Lou, “Optimizing COVID-19 vaccination programs during vaccine shortages,” *Infect Dis Model*, vol. 7, no. 1, pp. 286–298, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.idm.2022.02.002.
- [34] Ronald Ross, “An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—Part I,” 1916.
- [35] P. Jarumaneeroj, P. O. Dusadeerungsikul, T. Chotivanich, T. Nopsopon, and K. Pongpirul, “An epidemiology-based model for the operational allocation of COVID-19 vaccines: A case study of Thailand,” *Computers and Industrial Engineering*, vol. 167, May 2022, doi: 10.1016/j.cie.2022.108031.
- [36] T. Odagaki, “Analysis of the outbreak of COVID-19 in Japan by SIQR model,” *Infect Dis Model*, vol. 5, pp. 691–698, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.idm.2020.08.013.
- [37] G. Giordano *et al.*, “Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy,” *Nature Medicine*, vol. 26, no. 6, pp. 855–860, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0883-7.
- [38] W. O Kermack and A. G. Mckendrick, “A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics,” 1927. [Online]. Available: <https://royalsocietypublishing.org/>
- [39] M. G. Pedersen and M. Meneghini, “Quantifying undetected COVID-19 cases and effects of containment measures in Italy: Predicting phase 2 dynamics”, doi: 10.13140/RG.2.2.11753.85600.
- [40] S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, C. Trummer, R. Krause, and J. P. A. Ioannidis, “SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity,” *Environmental Research*, vol. 209. Academic Press Inc., Jun. 01, 2022. doi: 10.1016/j.envres.2022.112911.
- [41] J. Viana *et al.*, “Controlling the pandemic during the SARS-CoV-2 vaccination rollout,” *Nature Communications*, vol. 12, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-23938-8.

Appendice A

Vengono qui riportati i dati estratti da Umbria digitale

Viene qui riportata la struttura della tabella input.xlsx utilizzata con alcuni dati di esempio.

data	positivi con 2 dosi	positivi con 3 dosi	reinfetti
01/07/2021	2	0	0
02/07/2021	1	0	0
03/07/2021	5	0	0
04/07/2021	0	0	0
05/07/2021	0	0	0
06/07/2021	1	0	0
07/07/2021	1	0	0
08/07/2021	0	0	0
09/07/2021	2	0	0
10/07/2021	0	0	0
11/07/2021	0	0	0
12/07/2021	1	0	0
13/07/2021	1	0	0
14/07/2021	2	0	0
15/07/2021	6	0	0
16/07/2021	1	0	0
17/07/2021	6	0	0
18/07/2021	6	0	0
19/07/2021	5	0	0
20/07/2021	9	0	0
21/07/2021	8	0	0
22/07/2021	19	0	0
23/07/2021	8	0	0
24/07/2021	13	0	0
25/07/2021	1	0	0
26/07/2021	20	0	0
27/07/2021	21	0	1
28/07/2021	19	0	0
29/07/2021	23	0	0
30/07/2021	24	0	0
31/07/2021	14	0	0
01/08/2021	5	0	0
02/08/2021	11	0	1
03/08/2021	29	0	0
04/08/2021	15	0	0
05/08/2021	22	0	0
06/08/2021	22	0	0
07/08/2021	24	0	0
08/08/2021	6	0	0
09/08/2021	30	0	1

10/08/2021	34	0	0
11/08/2021	26	0	0
12/08/2021	54	0	0
13/08/2021	9	0	0
14/08/2021	24	0	0
15/08/2021	6	0	0
16/08/2021	20	0	0
17/08/2021	47	0	0
18/08/2021	28	0	0
19/08/2021	29	0	1
20/08/2021	32	0	0
21/08/2021	24	0	0
22/08/2021	2	0	0
23/08/2021	22	0	0
24/08/2021	41	0	0
25/08/2021	49	0	1
26/08/2021	21	0	0
27/08/2021	20	0	0
28/08/2021	34	0	1
29/08/2021	4	0	0
30/08/2021	14	0	3
31/08/2021	42	0	0
01/09/2021	22	0	0
02/09/2021	31	0	0
03/09/2021	28	0	0
04/09/2021	25	0	0
05/09/2021	3	0	0
06/09/2021	26	0	0
07/09/2021	18	0	2
08/09/2021	55	0	0
09/09/2021	23	0	0
10/09/2021	36	0	0
11/09/2021	32	0	0
12/09/2021	8	0	0
13/09/2021	25	0	0
14/09/2021	32	0	0
15/09/2021	33	0	0
16/09/2021	35	0	0
17/09/2021	16	0	1
18/09/2021	25	0	0
19/09/2021	3	0	0
20/09/2021	17	0	0
21/09/2021	22	0	0
22/09/2021	35	0	0
23/09/2021	23	0	0
24/09/2021	13	0	0

25/09/2021	12	0	0
26/09/2021	8	0	0
27/09/2021	10	0	0
28/09/2021	17	0	0
29/09/2021	16	0	0
30/09/2021	11	0	0
01/10/2021	16	0	0
02/10/2021	18	0	0
03/10/2021	5	0	0
04/10/2021	11	0	0
05/10/2021	20	0	0
06/10/2021	22	0	0
07/10/2021	7	0	0
08/10/2021	17	0	0
09/10/2021	8	0	0
10/10/2021	0	0	0
11/10/2021	4	0	1
12/10/2021	14	0	0
13/10/2021	16	0	0
14/10/2021	9	0	0
15/10/2021	17	0	0
16/10/2021	32	0	1
17/10/2021	2	0	0
18/10/2021	7	0	0
19/10/2021	35	0	0
20/10/2021	38	0	1
21/10/2021	33	0	1
22/10/2021	36	0	2
23/10/2021	44	0	2
24/10/2021	13	0	0
25/10/2021	34	0	1
26/10/2021	37	0	2
27/10/2021	35	0	2
28/10/2021	29	0	0
29/10/2021	35	0	0
30/10/2021	34	0	0
31/10/2021	12	0	0
01/11/2021	5	0	1
02/11/2021	38	0	2
03/11/2021	54	0	1
04/11/2021	50	0	2
05/11/2021	55	0	0
06/11/2021	54	0	1
07/11/2021	13	0	0
08/11/2021	51	0	1
09/11/2021	53	0	0

10/11/2021	38	0	2
11/11/2021	45	0	0
12/11/2021	53	0	1
13/11/2021	39	0	0
14/11/2021	15	0	1
15/11/2021	41	0	0
16/11/2021	37	0	1
17/11/2021	67	0	1
18/11/2021	42	0	0
19/11/2021	44	0	0
20/11/2021	40	0	4
21/11/2021	10	0	0
22/11/2021	33	0	0
23/11/2021	63	0	1
24/11/2021	54	0	1
25/11/2021	61	0	3
26/11/2021	40	0	1
27/11/2021	42	0	1
28/11/2021	10	0	1
29/11/2021	29	0	1
30/11/2021	60	0	0
01/12/2021	54	0	2
02/12/2021	82	9	2
03/12/2021	59	6	1
04/12/2021	67	5	2
05/12/2021	21	3	1
06/12/2021	62	8	5
07/12/2021	71	13	2
08/12/2021	44	6	1
09/12/2021	69	11	2
10/12/2021	99	6	1
11/12/2021	83	14	1
12/12/2021	56	8	2
13/12/2021	90	23	3
14/12/2021	139	12	5
15/12/2021	155	18	6
16/12/2021	168	31	4
17/12/2021	239	22	11
18/12/2021	237	39	11
19/12/2021	78	14	5
20/12/2021	249	44	6
21/12/2021	403	72	22
22/12/2021	549	103	36
23/12/2021	799	136	64
24/12/2021	800	193	57
25/12/2021	332	67	20

26/12/2021	364	77	20
27/12/2021	1867	402	100
28/12/2021	2015	458	81
29/12/2021	2097	537	114
30/12/2021	2075	571	148
31/12/2021	2010	476	114
01/01/2022	521	149	36
02/01/2022	703	193	43
03/01/2022	2254	583	107
04/01/2022	2240	648	122
05/01/2022	2047	575	131
06/01/2022	604	239	42
07/01/2022	1977	606	109
08/01/2022	1341	491	102
09/01/2022	572	192	46
10/01/2022	1547	586	98
11/01/2022	1393	530	99
12/01/2022	1043	447	74
13/01/2022	1002	448	81
14/01/2022	914	412	75
15/01/2022	897	390	88
16/01/2022	313	156	27
17/01/2022	1102	636	93
18/01/2022	984	559	109
19/01/2022	902	563	98
20/01/2022	846	521	85
21/01/2022	802	558	83
22/01/2022	692	545	102
23/01/2022	188	194	32
24/01/2022	808	736	102
25/01/2022	712	603	91
26/01/2022	652	555	89
27/01/2022	641	668	90
28/01/2022	524	560	73
29/01/2022	424	587	68
30/01/2022	120	164	28
31/01/2022	537	773	108
01/02/2022	481	663	83
02/02/2022	466	646	73
03/02/2022	364	528	86
04/02/2022	298	529	68
05/02/2022	324	578	82
06/02/2022	94	152	31
07/02/2022	400	662	81
08/02/2022	337	626	69
09/02/2022	254	549	61

10/02/2022	246	429	52
11/02/2022	191	408	44
12/02/2022	189	401	36
13/02/2022	72	120	13
14/02/2022	224	469	50
15/02/2022	206	441	33
16/02/2022	229	422	37
17/02/2022	191	422	37
18/02/2022	182	381	31
19/02/2022	180	370	41
20/02/2022	69	157	15
21/02/2022	220	518	43
22/02/2022	207	388	45
23/02/2022	154	452	37
24/02/2022	179	428	39
25/02/2022	153	406	50
26/02/2022	150	323	32
27/02/2022	70	160	8
28/02/2022	213	522	40
01/03/2022	186	482	37
02/03/2022	200	537	49
03/03/2022	218	612	51
04/03/2022	203	615	52
05/03/2022	224	587	48
06/03/2022	96	279	18
07/03/2022	337	973	75
08/03/2022	295	932	68
09/03/2022	348	1068	101
10/03/2022	369	1131	91
11/03/2022	333	1087	75
12/03/2022	354	1103	78
13/03/2022	151	458	27
14/03/2022	523	1808	133
15/03/2022	421	1520	133
16/03/2022	478	1548	137
17/03/2022	370	1604	113
18/03/2022	294	1399	106
19/03/2022	314	1235	85
20/03/2022	147	479	38
21/03/2022	432	1775	136
22/03/2022	376	1321	120
23/03/2022	323	1284	104
24/03/2022	282	1223	94
25/03/2022	283	1161	82
26/03/2022	276	976	97
27/03/2022	97	435	33

28/03/2022	357	1506	108
29/03/2022	318	1170	112

I dati utilizzati in questa tesi sono disponibili in forma completa e estesa ai seguenti indirizzi:

- <https://github.com/italia/covid19-opendata-vaccini> (da qui sono stati ricavati i dati per le colonne seconde dosi e terze dosi)
- <https://github.com/pcm-dpc/COVID-19>

data	Ricoverati Con sintomi R(t)	Terapia intensiva T(t)	Isolamento domiciliare D(t)	Dimessi guariti Hnoti(t)	Deceduti E(t)	seconde dosi	terze dosi
01/03/2020	0	0	2	0	0	0	0
02/03/2020	0	0	2	0	0	0	0
03/03/2020	1	1	6	0	0	0	0
04/03/2020	1	1	7	0	0	0	0
05/03/2020	1	1	7	0	0	0	0
06/03/2020	2	2	12	0	0	0	0
07/03/2020	2	2	20	0	0	0	0
08/03/2020	2	2	22	0	0	0	0
09/03/2020	4	2	22	0	0	0	0
10/03/2020	8	2	27	0	0	0	0
11/03/2020	7	5	32	2	0	0	0
12/03/2020	8	8	46	2	0	0	0
13/03/2020	11	10	52	2	1	0	0

Appendice B

Vengono qui riportati gli intervalli da cui sono stati estratti i parametri. Nelle tabelle sottostanti sono riportati i risultati di stima.

$$\alpha=\beta=[(0:0.1:1)*(10^{-10}), (0.2:0.1:1)*(10^9), (0.2:0.1:1)*(10^{-8}), (0.2:0.1:1)*(10^{-7}), (0.2:0.1:1)*(10^{-6}), (0.2:0.1:1)*(10^{-5})]$$

$$\delta=\gamma=[(0:0.1:1)*(10^{-7}), (0.2:0.1:1)*(10^{-6}), (0.2:0.1:1)*(10^{-5}), (0.2:0.1:1)*(10^{-4})]$$

$$\tau_2=0:0.01:0.1 \quad \tau_1=0:0.001:0.03 \quad \mu=0:0.001:0.07 \quad \nu=0.002:0.001:0.02 \quad r_5=0.01:0.01:0.1$$

$$\%A=0.01:0.01:0.5 \quad \eta=0:0.0001:0.01 \quad \theta=0:0.01:0.8 \quad r_4=0:0.001:0.03 \quad \varepsilon=0:0.01:0.5$$

$$r_2=0:0.001:0.1 \quad \%I=0.01:0.01:0.5 \quad \zeta=0:0.0001:0.01 \quad r_3=0:0.001:0.08 \quad \lambda=0:0.001:0.15$$

data	τ_1	τ_2	μ	ν	r_5	$\%A$	η	θ	r_4	ε	r_2	$\%I$
14/09/2020	0,00 0	0,010	0,053	0,016	0,02 0	0,01 0	0,003 9	0,1 6	0,023 0	0,3 7	0,040 9	0,1 5
15/09/2020	0,00 0	0,010	0,053	0,016	0,02 0	0,01 0	0,003 9	0,1 6	0,023 0	0,3 7	0,040 9	0,1 5
16/09/2020	0,00 0	0,010	0,053	0,016	0,02 0	0,01 0	0,003 9	0,1 6	0,023 0	0,3 7	0,040 9	0,1 5
17/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
18/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
19/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
20/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
21/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
22/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
23/09/2020	0,05 0	0,100	0,013	0,007	0,11 0	0,01 0	0,042 0	0,0 0	0,042 0	0,0 3	0,006 2	0,2 5
24/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
25/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
26/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
27/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
28/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
29/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5
30/09/2020	0,00 0	0,000	0,057	0,002	0,03 0	0,01 0	0,005 2	0,0 6	0,032 0	0,3 3	0,096 4	0,3 5

01/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
02/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
03/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
04/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
05/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
06/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
07/10 /2020	0,00 0	0,050	0,049	0,019	0,06 0	0,07 0	0,005 5	0,0 0	0,049 0	0,2 6	0,039 5	0,3 9
08/10 /2020	0,00 0	0,060	0,067	0,007	0,16 0	0,48 0	0,051 0	0,0 0	0,037 0	0,2 4	0,007 1	0,5 0
09/10 /2020	0,00 0	0,060	0,067	0,007	0,16 0	0,48 0	0,051 0	0,0 0	0,037 0	0,2 4	0,007 1	0,5 0
10/10 /2020	0,00 0	0,060	0,064	0,004	0,13 0	0,40 0	0,000 0	0,1 6	0,007 0	0,0 3	0,009 0	0,4 3
11/10 /2020	0,00 0	0,060	0,064	0,004	0,13 0	0,40 0	0,000 0	0,1 6	0,007 0	0,0 3	0,009 0	0,4 3
12/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
13/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
14/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
15/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
16/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
17/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
18/10 /2020	0,00 5	0,000	0,053	0,004	0,01 0	0,17 0	0,006 0	0,0 0	0,038 0	0,3 1	0,036 0	0,4 3
19/10 /2020	0,00 5	0,000	0,026	0,018	0,04 0	0,01 0	0,009 2	0,0 6	0,053 0	0,3 1	0,071 2	0,4 2
20/10 /2020	0,00 5	0,000	0,026	0,018	0,04 0	0,01 0	0,009 2	0,0 6	0,053 0	0,3 1	0,071 2	0,4 2
21/10 /2020	0,00 5	0,070	0,039	0,015	0,17 0	0,45 0	0,006 4	0,0 0	0,028 0	0,3 3	0,024 4	0,3 5
22/10 /2020	0,00 5	0,070	0,039	0,015	0,17 0	0,45 0	0,006 4	0,0 0	0,028 0	0,3 3	0,024 4	0,3 5
23/10 /2020	0,00 5	0,070	0,039	0,015	0,17 0	0,45 0	0,006 4	0,0 0	0,028 0	0,3 3	0,024 4	0,3 5

24/10 /2020	0,00 5	0,070	0,039	0,015	0,17 0	0,45 0	0,006 4	0,0 0	0,028 0	0,3 3	0,024 4	0,3 5
25/10 /2020	0,00 5	0,070	0,039	0,015	0,17 0	0,45 0	0,006 4	0,0 0	0,028 0	0,3 3	0,024 4	0,3 5
26/10 /2020	0,01 1	0,020	0,069	0,014	0,12 0	0,21 0	0,007 0	0,0 0	0,054 0	0,1 8	0,018 0	0,3 3
27/10 /2020	0,01 1	0,020	0,069	0,014	0,12 0	0,21 0	0,007 0	0,0 0	0,054 0	0,1 8	0,018 0	0,3 3
28/10 /2020	0,01 1	0,020	0,039	0,017	0,12 0	0,33 0	0,000 0	0,3 0	0,049 0	0,2 1	0,006 0	0,4 6
29/10 /2020	0,01 1	0,020	0,039	0,017	0,12 0	0,33 0	0,000 0	0,3 0	0,049 0	0,2 1	0,006 0	0,4 6
30/10 /2020	0,00 1	0,100	0,037	0,018	0,14 0	0,26 0	0,004 1	0,0 0	0,048 0	0,4 3	0,085 1	0,3 5
31/10 /2020	0,00 1	0,100	0,037	0,018	0,14 0	0,26 0	0,004 1	0,0 0	0,048 0	0,4 3	0,085 1	0,3 5
01/11 /2020	0,00 1	0,100	0,037	0,018	0,14 0	0,26 0	0,004 1	0,0 0	0,048 0	0,4 3	0,085 1	0,3 5
02/11 /2020	0,00 9	0,070	0,038	0,017	0,08 0	0,01 0	0,002 3	0,8 0	0,026 0	0,0 7	0,005 3	0,4 6
03/11 /2020	0,00 9	0,070	0,038	0,017	0,08 0	0,01 0	0,002 3	0,8 0	0,026 0	0,0 7	0,005 3	0,4 6
04/11 /2020	0,01 0	0,100	0,068	0,018	0,11 0	0,06 0	0,000 1	0,7 9	0,028 0	0,4 1	0,088 5	0,3 5
05/11 /2020	0,01 0	0,100	0,068	0,018	0,11 0	0,06 0	0,000 1	0,7 9	0,028 0	0,4 1	0,088 5	0,3 5
06/11 /2020	0,01 8	0,040	0,066	0,008	0,05 0	0,09 0	0,003 3	0,0 0	0,056 0	0,1 4	0,006 6	0,4 4
07/11 /2020	0,01 8	0,040	0,066	0,008	0,05 0	0,09 0	0,003 3	0,0 0	0,056 0	0,1 4	0,006 6	0,4 4
08/11 /2020	0,01 3	0,100	0,066	0,019	0,18 0	0,27 0	0,001 8	0,0 1	0,060 0	0,0 2	0,001 8	0,3 4
09/11 /2020	0,01 3	0,100	0,066	0,019	0,18 0	0,27 0	0,001 8	0,0 1	0,060 0	0,0 2	0,001 8	0,3 4
10/11 /2020	0,01 3	0,100	0,066	0,019	0,18 0	0,27 0	0,001 8	0,0 1	0,060 0	0,0 2	0,001 8	0,3 4
11/11 /2020	0,01 3	0,100	0,066	0,019	0,18 0	0,27 0	0,001 8	0,0 1	0,060 0	0,0 2	0,001 8	0,3 4
12/11 /2020	0,01 8	0,050	0,067	0,013	0,15 0	0,27 0	0,001 8	0,0 3	0,061 0	0,0 1	0,035 8	0,0 2
13/11 /2020	0,01 8	0,050	0,067	0,013	0,15 0	0,27 0	0,001 8	0,0 3	0,061 0	0,0 1	0,035 8	0,0 2
14/11 /2020	0,02 4	0,010	0,054	0,019	0,11 0	0,08 0	0,002 7	0,0 1	0,073 0	0,3 4	0,092 7	0,3 6
15/11 /2020	0,02 4	0,010	0,054	0,019	0,11 0	0,08 0	0,002 7	0,0 1	0,073 0	0,3 4	0,092 7	0,3 6

16/11 /2020	0,02 3	0,023	0,068	0,019	0,12 0	0,09 0	0,002 6	0,1 0	0,071 0	0,1 7	0,073 6	0,4 7
17/11 /2020	0,02 3	0,023	0,068	0,019	0,12 0	0,09 0	0,002 6	0,1 0	0,071 0	0,1 7	0,073 6	0,4 7
18/11 /2020	0,03 0	0,000	0,058	0,006	0,10 0	0,27 0	0,002 2	0,0 0	0,065 0	0,0 1	0,002 2	0,1 4
19/11 /2020	0,03 0	0,000	0,058	0,006	0,10 0	0,27 0	0,002 2	0,0 0	0,065 0	0,0 1	0,002 2	0,1 4
20/11 /2020	0,03 0	0,000	0,058	0,006	0,10 0	0,27 0	0,002 2	0,0 0	0,065 0	0,0 1	0,002 2	0,1 4
21/11 /2020	0,03 0	0,000	0,058	0,006	0,10 0	0,27 0	0,002 2	0,0 0	0,065 0	0,0 1	0,002 2	0,1 4
22/11 /2020	0,03 0	0,000	0,058	0,006	0,10 0	0,27 0	0,002 2	0,0 0	0,065 0	0,0 1	0,002 2	0,1 4
23/11 /2020	0,02 2	0,030	0,063	0,003	0,13 0	0,38 0	0,001 6	0,0 2	0,055 0	0,0 1	0,606 0	0,0 8
24/11 /2020	0,02 2	0,030	0,063	0,003	0,13 0	0,38 0	0,001 6	0,0 2	0,055 0	0,0 1	0,606 0	0,0 8
25/11 /2020	0,00 9	0,100	0,070	0,020	0,20 0	0,19 0	0,000 0	0,2 1	0,044 0	0,0 1	0,039 0	0,0 8
26/11 /2020	0,00 9	0,100	0,070	0,020	0,20 0	0,19 0	0,000 0	0,2 1	0,044 0	0,0 1	0,039 0	0,0 8
27/11 /2020	0,00 9	0,100	0,070	0,020	0,20 0	0,19 0	0,000 0	0,2 1	0,044 0	0,0 1	0,039 0	0,0 8
28/11 /2020	0,00 9	0,100	0,070	0,020	0,20 0	0,19 0	0,000 0	0,2 1	0,044 0	0,0 1	0,039 0	0,0 8
29/11 /2020	0,00 9	0,100	0,070	0,020	0,20 0	0,19 0	0,000 0	0,2 1	0,044 0	0,0 1	0,039 0	0,0 8
30/11 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,013	0,02 0	0,39 0	0,001 4	0,0 2	0,048 0	0,0 1	0,054 4	0,0 1
01/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,013	0,02 0	0,39 0	0,001 4	0,0 2	0,048 0	0,0 1	0,054 4	0,0 1
02/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,013	0,02 0	0,39 0	0,001 4	0,0 2	0,048 0	0,0 1	0,054 4	0,0 1
03/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,013	0,02 0	0,39 0	0,001 4	0,0 2	0,048 0	0,0 1	0,054 4	0,0 1
04/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,013	0,02 0	0,39 0	0,001 4	0,0 2	0,048 0	0,0 1	0,054 4	0,0 1
05/12 /2020	0,02 6	0,000	0,021	0,003	0,02 0	0,01 0	0,002 1	0,2 7	0,050 0	0,0 1	0,033 1	0,4 2
06/12 /2020	0,02 6	0,000	0,021	0,003	0,02 0	0,01 0	0,002 1	0,2 7	0,050 0	0,0 1	0,033 1	0,4 2
07/12 /2020	0,02 6	0,000	0,021	0,003	0,02 0	0,01 0	0,002 1	0,2 7	0,050 0	0,0 1	0,033 1	0,4 2
08/12 /2020	0,02 6	0,000	0,021	0,003	0,02 0	0,01 0	0,002 1	0,2 7	0,050 0	0,0 1	0,033 1	0,4 2

09/12 /2020	0,02 6	0,000	0,021	0,003	0,02 0	0,01 0	0,002 1	0,2 7	0,050 0	0,0 1	0,033 1	0,4 2
10/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
11/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
12/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
13/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
14/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
15/12 /2020	0,01 1	0,100	0,051	0,017	0,30 0	0,49 0	0,004 2	0,0 0	0,083 0	0,0 1	0,037 2	0,0 8
16/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
17/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
18/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
19/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
20/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
21/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
22/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
23/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
24/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 5	0,6 0	0,133 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
25/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 6	0,098 7	0,4 1
26/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 2	0,050 0	0,4 1
27/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 2	0,050 0	0,4 1
28/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 0	0,045 0	0,5 4
29/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 0	0,045 0	0,5 4
30/12 /2020	0,01 0	0,050	0,040	0,013	0,13 2	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 0	0,045 0	0,5 4
31/12 /2020	0,01 0	0,050	0,020	0,011	0,05 9	0,13 0	0,000 1	0,7 9	0,128 0	0,1 0	0,045 0	0,5 4

24/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,010 0	0,0 1	0,143 5	0,1 7	0,096 4	0,5 9
25/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,010 0	0,0 1	0,143 5	0,1 7	0,096 4	0,5 9
26/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,010 0	0,0 1	0,143 5	0,1 7	0,096 4	0,5 9
27/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,010 0	0,0 1	0,143 5	0,1 9	0,096 0	0,5 9
28/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,010 0	0,0 1	0,143 5	0,1 9	0,096 0	0,6 7
29/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
30/01 /2021	0,01 0	0,050	0,070	0,020	0,19 9	0,19 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
31/01 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
01/02 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
02/02 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
03/02 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,6 7
04/02 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,5 3
05/02 /2021	0,01 0	0,050	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,5 3
06/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,004 8	0,3 0	0,090 0	0,1 9	0,096 0	0,5 3
07/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
08/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
09/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
10/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
11/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
12/02 /2021	0,01 0	0,060	0,020	0,005	0,00 9	0,12 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
13/02 /2021	0,01 0	0,060	0,010	0,018	0,10 4	0,11 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,1 4	0,054 6	0,5 3
14/02 /2021	0,01 0	0,060	0,010	0,018	0,10 4	0,11 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,0 7	0,033 0	0,6 9
15/02 /2021	0,01 0	0,060	0,010	0,018	0,10 4	0,11 0	0,000 0	0,3 8	0,032 6	0,0 7	0,033 0	0,6 9

12/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,003 7	0,0 2	0,169 0	0,1 6	0,087 8	0,5 9
13/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,003 7	0,0 2	0,169 0	0,1 6	0,087 8	0,5 9
14/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,003 7	0,0 2	0,169 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
15/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,003 7	0,0 2	0,169 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
16/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,003 7	0,0 2	0,169 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
17/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
18/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
19/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,0 9	0,034 7	0,6 0
20/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
21/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
22/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
23/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,03 1	0,11 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
24/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
25/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
26/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
27/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
28/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,002 3	0,0 8	0,135 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
29/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
30/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
31/12 /2021	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,1 7	0,030 0	0,6 9
01/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,3 0	0,060 0	0,6 7
02/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,3 0	0,060 0	0,6 7
03/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,3 0	0,060 0	0,6 7

04/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 5	0,1 8	0,167 0	0,3 0	0,060 0	0,6 7
05/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,3 0	0,060 0	0,6 7
06/01 /2022	0,00 8	0,000	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,3 0	0,060 0	0,6 7
07/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
08/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
09/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
10/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,06 1	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
11/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
12/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
13/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 0	0,0 1	0,156 5	0,2 4	0,097 8	0,6 6
14/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 6	0,098 8	0,6 3
15/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 6	0,098 8	0,6 3
16/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 6	0,098 8	0,6 3
17/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 6	0,098 8	0,6 3
18/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 3	0,031 7	0,4 1
19/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,0 5	0,168 0	0,0 3	0,031 7	0,4 1
20/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
21/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
22/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
23/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
24/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
25/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
26/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4

27/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,000 9	0,7 3	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 4
28/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 2	0,5 5	0,169 5	0,0 7	0,042 2	0,3 3
29/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
30/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
31/01 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
01/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
02/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
03/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
04/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,0 7	0,042 2	0,3 3
05/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,1 5	0,098 3	0,3 3
06/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,1 5	0,098 3	0,3 3
07/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,1 5	0,098 3	0,3 3
08/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 6	0,2 7	0,170 0	0,1 5	0,098 3	0,3 3
09/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 5	0,098 3	0,3 3
10/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 5	0,098 3	0,3 3
11/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
12/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
13/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
14/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
15/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
16/02 /2022	0,02 2	0,001	0,010	0,005	0,14 0	0,10 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
17/02 /2022	0,02 2	0,001	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
18/02 /2022	0,02 2	0,001	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7

19/02 /2022	0,02 2	0,001	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,1 3	0,098 4	0,4 7
20/02 /2022	0,02 2	0,001	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,0 2	0,031 9	0,5 3
21/02 /2022	0,02 2	0,001	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,3 9	0,118 5	0,0 2	0,031 9	0,5 3
22/02 /2022	0,01 4	0,006	0,020	0,005	0,12 7	0,05 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
23/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
24/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
25/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
26/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
27/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
28/02 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
01/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 2	0,031 9	0,5 3
02/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
03/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
04/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
05/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
06/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
07/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
08/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,001 1	0,7 9	0,148 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
09/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,0 9	0,030 8	0,5 4
10/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,003	0,16 1	0,02 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,1 6	0,031 4	0,6 9
11/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,1 6	0,031 4	0,6 9
12/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,1 6	0,031 4	0,6 9
13/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,1 6	0,031 4	0,6 9

14/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,000 4	0,7 9	0,053 0	0,1 6	0,031 4	0,6 9
15/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,1 6	0,031 4	0,6 9
16/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,1 6	0,031 4	0,6 9
17/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,1 6	0,031 4	0,6 9
18/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,1 6	0,031 4	0,4 1
19/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 9	0,033 7	0,4 1
20/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 9	0,033 7	0,4 1
21/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 9	0,033 7	0,4 1
22/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 9	0,033 7	0,4 1
23/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 9	0,033 7	0,4 1
24/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
25/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
26/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
27/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
28/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
29/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9
30/03 /2022	0,01 4	0,006	0,040	0,002	0,20 0	0,01 0	0,001 7	0,0 1	0,168 5	0,0 2	0,030 0	0,6 9

data	ζ	r3	λ	α	β	γ	δ
14/09/20 20	0,009 0	0,213 0	0,000 0	0,000000300 00	0,000000020 00	0,000000200 00	0,000000010 00
15/09/20 20	0,009 0	0,213 0	0,000 0	0,000000300 00	0,000000020 00	0,000000200 00	0,000000010 00
16/09/20 20	0,009 0	0,213 0	0,000 0	0,000000300 00	0,000000020 00	0,000000200 00	0,000000010 00
17/09/20 20	0,000 1	0,039 0	0,136 0	0,000000060 00	0,000000000 40	0,000000800 00	0,000000700 00
18/09/20 20	0,000 1	0,039 0	0,136 0	0,000000060 00	0,000000000 40	0,000000800 00	0,000000700 00

19/09/20	0,000	0,039	0,136	0,000000060	0,000000000	0,000000800	0,000000700
20	1	0	0	00	40	00	00
20/09/20	0,000	0,039	0,136	0,000000060	0,000000000	0,000000800	0,000000700
20	1	0	0	00	40	00	00
21/09/20	0,000	0,039	0,136	0,000000060	0,000000000	0,000000800	0,000000700
20	1	0	0	00	40	00	00
22/09/20	0,000	0,039	0,136	0,000000060	0,000000000	0,000000800	0,000000700
20	1	0	0	00	40	00	00
23/09/20	0,000	0,039	0,136	0,000000060	0,000000000	0,000000800	0,000000700
20	1	0	0	00	40	00	00
24/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
25/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
26/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
27/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
28/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
29/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
30/09/20	0,000	0,014	0,103	0,000000000	0,000000006	0,000009000	0,000000600
20	3	4	0	04	00	00	00
01/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
02/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
03/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
04/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
05/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
06/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
07/10/20	0,001	0,121	0,065	0,0000000300	0,000000020	0,000000030	0,000000050
20	7	0	0	00	00	00	00
08/10/20	0,010	0,122	0,052	0,000000000	0,000000000	0,000000030	0,000004000
20	0	0	0	00	00	00	00
09/10/20	0,010	0,122	0,052	0,000000000	0,000000000	0,000000030	0,000004000
20	0	0	0	00	00	00	00
10/10/20	0,010	0,224	0,040	0,0000000300	0,000000060	0,000000040	0,000000700
20	0	0	0	00	00	00	00
11/10/20	0,010	0,224	0,040	0,0000000300	0,000000060	0,000000040	0,000000700
20	0	0	0	00	00	00	00

12/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
13/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
14/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
15/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
16/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
17/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
18/10/20	0,004	0,130	0,000	0,000000300	0,000000060	0,000000800	0,000000200
20	2	0	0	00	00	00	00
19/10/20	0,000	0,123	0,000	0,000000050	0,000000003	0,000090000	0,000002000
20	4	0	0	00	00	00	00
20/10/20	0,000	0,123	0,000	0,000000050	0,000000003	0,000090000	0,000002000
20	4	0	0	00	00	00	00
21/10/20	0,009	0,039	0,056	0,000000100	0,000000000	0,000000010	0,000003000
20	0	0	0	00	60	00	00
22/10/20	0,009	0,039	0,056	0,000000100	0,000000000	0,000000010	0,000003000
20	0	0	0	00	60	00	00
23/10/20	0,009	0,039	0,056	0,000000100	0,000000000	0,000000010	0,000003000
20	0	0	0	00	60	00	00
24/10/20	0,009	0,039	0,056	0,000000100	0,000000000	0,000000010	0,000003000
20	0	0	0	00	60	00	00
25/10/20	0,009	0,039	0,056	0,000000100	0,000000000	0,000000010	0,000003000
20	0	0	0	00	60	00	00
26/10/20	0,077	0,149	0,071	0,000000200	0,000000000	0,000001000	0,000000700
20	0	0	0	00	06	00	00
27/10/20	0,077	0,149	0,071	0,000000200	0,000000000	0,000001000	0,000000700
20	0	0	0	00	06	00	00
28/10/20	0,010	0,339	0,072	0,000000200	0,000000090	0,000000040	0,000000700
20	0	0	0	00	00	00	00
29/10/20	0,010	0,339	0,072	0,000000200	0,000000090	0,000000040	0,000000700
20	0	0	0	00	00	00	00
30/10/20	0,005	0,117	0,000	0,000000001	0,000000000	0,000010000	0,000002000
20	5	0	0	00	20	00	00
31/10/20	0,005	0,117	0,000	0,000000001	0,000000000	0,000010000	0,000002000
20	5	0	0	00	20	00	00
01/11/20	0,005	0,117	0,000	0,000000001	0,000000000	0,000010000	0,000002000
20	5	0	0	00	20	00	00
02/11/20	0,000	0,889	0,054	0,000000090	0,000000040	0,000000800	0,000000000
20	9	0	0	00	00	00	00
03/11/20	0,000	0,889	0,054	0,000000090	0,000000040	0,000000800	0,000000000
20	9	0	0	00	00	00	00

04/11/20	0,006	0,869	0,000	0,000000400	0,000000050	0,000000300	0,000000060
20	6	0	0	00	00	00	00
05/11/20	0,006	0,869	0,000	0,000000400	0,000000050	0,000000300	0,000000060
20	6	0	0	00	00	00	00
06/11/20	0,001	0,143	0,074	0,000000001	0,000000001	0,000030000	0,000000800
20	6	0	0	00	00	00	00
07/11/20	0,001	0,143	0,074	0,000000001	0,000000001	0,000030000	0,000000800
20	6	0	0	00	00	00	00
08/11/20	0,003	0,149	0,134	0,000000070	0,000000040	0,000000020	0,000000050
20	9	0	0	00	00	00	00
09/11/20	0,003	0,149	0,134	0,000000070	0,000000040	0,000000020	0,000000050
20	9	0	0	00	00	00	00
10/11/20	0,003	0,149	0,134	0,000000070	0,000000040	0,000000020	0,000000050
20	9	0	0	00	00	00	00
11/11/20	0,003	0,149	0,134	0,000000070	0,000000040	0,000000020	0,000000050
20	9	0	0	00	00	00	00
12/11/20	0,010	0,097	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
13/11/20	0,010	0,097	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
14/11/20	0,011	0,135	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000006000	0,000004000
20	0	0	0	00	00	00	00
15/11/20	0,011	0,135	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000006000	0,000004000
20	0	0	0	00	00	00	00
16/11/20	0,000	0,114	0,000	0,000000200	0,000000002	0,000000020	0,000000000
20	8	0	0	00	00	00	00
17/11/20	0,000	0,114	0,000	0,000000200	0,000000002	0,000000020	0,000000000
20	8	0	0	00	00	00	00
18/11/20	0,009	0,138	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
19/11/20	0,009	0,138	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
20/11/20	0,009	0,138	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
21/11/20	0,009	0,138	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
22/11/20	0,009	0,138	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
23/11/20	0,010	0,083	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
24/11/20	0,010	0,083	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
25/11/20	0,000	0,000	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00
26/11/20	0,000	0,000	0,000	0,000000000	0,000000000	0,000000000	0,000000000
20	0	0	0	00	00	00	00

20/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000180	0,000000010	0,000000080	0,000000000
20	1	3	5	00	00	00	00
21/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000180	0,000000010	0,000000080	0,000000000
20	1	3	5	00	00	00	00
22/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000180	0,000000010	0,000000080	0,000000000
20	1	3	5	00	00	00	00
23/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000200	0,000000010	0,000000004	0,000000001
20	1	3	5	00	00	00	00
24/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000200	0,000000010	0,000000004	0,000000001
20	1	3	5	00	00	00	00
25/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000030	0,000000070	0,000000001	0,000000060
20	1	3	5	00	00	00	00
26/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000030	0,000000070	0,000000001	0,000000060
20	1	3	5	00	00	00	00
27/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
20	1	3	5	00	00	00	00
28/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
20	1	3	5	00	00	00	00
29/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
20	1	3	5	00	00	00	00
30/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
20	1	3	5	00	00	00	00
31/12/20	0,000	0,000	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
20	1	3	5	00	00	00	00
01/01/20	0,000	0,001	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
21	2	1	5	00	00	00	00
02/01/20	0,000	0,001	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
21	2	1	5	00	00	00	00
03/01/20	0,000	0,001	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
21	2	1	5	00	00	00	00
04/01/20	0,000	0,001	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
21	2	1	5	00	00	00	00
05/01/20	0,000	0,003	0,000	0,000000120	0,000000001	0,000000800	0,000000010
21	2	9	5	00	00	00	00
06/01/20	0,000	0,003	0,000	0,000000110	0,000000020	0,000000020	0,000000001
21	2	9	5	00	00	00	00
07/01/20	0,000	0,003	0,000	0,000000170	0,000000009	0,000001100	0,000000070
21	2	9	5	00	00	00	00
08/01/20	0,000	0,003	0,050	0,000000170	0,000000009	0,000001100	0,000000070
21	2	9	0	00	00	00	00
09/01/20	0,000	0,003	0,050	0,000000170	0,000000009	0,000001100	0,000000070
21	2	9	0	00	00	00	00
10/01/20	0,000	0,000	0,050	0,000000170	0,000000009	0,000001100	0,000000070
21	1	6	0	00	00	00	00
11/01/20	0,000	0,000	0,050	0,000000170	0,000000009	0,000001100	0,000000070
21	1	6	0	00	00	00	00

12/01/20 21	0,000 1	0,000 6	0,050 0	0,000000170 00	0,000000009 00	0,000001100 00	0,000000070 00
13/01/20 21	0,000 1	0,000 6	0,050 0	0,000000170 00	0,000000009 00	0,000001100 00	0,000000070 00
14/01/20 21	0,000 1	0,000 6	0,050 0	0,000000170 00	0,000000060 00	0,000000600 00	0,000000080 00
15/01/20 21	0,000 1	0,002 0	0,050 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
16/01/20 21	0,000 1	0,002 0	- 0,055 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
17/01/20 21	0,000 1	0,002 0	- 0,055 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
18/01/20 21	0,000 1	0,002 0	- 0,055 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
19/01/20 21	0,000 1	0,002 0	- 0,055 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
20/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000003 00	0,000000100 00	0,000000010 00	0,000000007 00
21/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000130 00	0,000000010 00	0,000000190 00	0,000000000 30
22/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000130 00	0,000000010 00	0,000000190 00	0,000000000 30
23/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000130 00	0,000000010 00	0,000000190 00	0,000000000 30
24/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000130 00	0,000000010 00	0,000000190 00	0,000000000 30
25/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000130 00	0,000000010 00	0,000000190 00	0,000000000 30
26/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000110 00	0,000000040 00	0,000000180 00	0,000000001 00
27/01/20 21	0,000 1	0,003 7	- 0,055 0	0,000000110 00	0,000000040 00	0,000000180 00	0,000000001 00
28/01/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000110 00	0,000000040 00	0,000000180 00	0,000000001 00

29/01/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
30/01/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
31/01/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
01/02/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
02/02/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
03/02/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000190 00	0,000000005 00	0,000000000 00	0,000000000 50
04/02/20 21	0,000 1	0,007 3	- 0,055 0	0,000000200 00	0,000000040 00	0,000000060 00	0,000000000 30
05/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000200 00	0,000000040 00	0,000000060 00	0,000000000 30
06/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000160 00	0,000000002 00	0,000001900 00	0,000000001 00
07/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000160 00	0,000000002 00	0,000001900 00	0,000000001 00
08/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000160 00	0,000000002 00	0,000001900 00	0,000000001 00
09/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000160 00	0,000000002 00	0,000001900 00	0,000000001 00
10/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000160 00	0,000000002 00	0,000001900 00	0,000000001 00
11/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000180 00	0,000000000 80	0,000000300 00	0,000000004 00
12/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000180 00	0,000000000 80	0,000000300 00	0,000000004 00
13/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
14/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
15/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
16/02/20 21	0,000 1	0,007 3	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
17/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10

18/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
19/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
20/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000043 00	0,000000000 20	0,000004900 00	0,000000000 10
21/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000000 00	0,000000075 00	0,000000800 00	0,000000004 50
22/02/20 21	0,000 0	0,000 2	0,000 0	0,000000000 00	0,000000075 00	0,000000800 00	0,000000004 50
23/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000000 00	0,000000075 00	0,000000800 00	0,000000004 50
24/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000000 00	0,000000075 00	0,000000800 00	0,000000004 50
25/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000000 01	0,000000079 00	0,000000000 00	0,000000003 60
26/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000000 01	0,000000079 00	0,000000000 00	0,000000003 60
27/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000000 01	0,000000079 00	0,000000000 00	0,000000003 60
28/02/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000005 00	0,000000070 00	0,000000001 00	0,000000001 00
01/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
02/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
03/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
04/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
05/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
06/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
07/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000018 00	0,000000060 00	0,000000000 50	0,000000000 40
08/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000019 00	0,000000070 00	0,000000010 00	0,000000005 00
09/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000003 00	0,000000080 00	0,000000009 00	0,000000002 00
10/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000003 00	0,000000080 00	0,000000009 00	0,000000002 00
11/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000023 00	0,000000070 00	0,000000007 00	0,000000004 00
12/03/20 21	0,000 8	0,075 3	0,000 0	0,000000023 00	0,000000070 00	0,000000007 00	0,000000004 00

06/10/20 21	0,000 1	0,009 7	0,081 5	0,00000000 00	0,000000360 00	0,000000200 00	0,000001000 00
07/10/20 21	0,000 1	0,009 7	0,081 5	0,000000094 00	0,000000320 00	0,000000000 00	0,000001000 00
08/10/20 21	0,000 1	0,009 7	0,081 5	0,000000094 00	0,000000320 00	0,000000000 00	0,000001000 00
09/10/20 21	0,000 1	0,009 7	0,081 5	0,000000093 00	0,000000380 00	0,000000600 00	0,000000300 00
10/10/20 21	0,000 1	0,009 7	0,081 5	0,000000093 00	0,000000380 00	0,000000600 00	0,000000300 00
11/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,081 5	0,000000017 00	0,000000240 00	0,000000200 00	0,000000500 00
12/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000200 00	0,000000000 10	0,000006000 00	0,000000600 00
13/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000280 00	0,000000000 50	0,000000010 00	0,000001000 00
14/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000280 00	0,000000000 50	0,000000010 00	0,000001000 00
15/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000098 00	0,000000290 00	0,000000800 00	0,000000000 00
16/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000098 00	0,000000290 00	0,000000800 00	0,000000000 00
17/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000094 00	0,000000250 00	0,000000200 00	0,000001000 00
18/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000094 00	0,000000250 00	0,000000200 00	0,000001000 00
19/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000094 00	0,000000250 00	0,000000200 00	0,000001000 00
20/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000065 00	0,000000080 00	0,000060000 00	0,000000000 00
21/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000065 00	0,000000080 00	0,000060000 00	0,000000000 00
22/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000065 00	0,000000080 00	0,000060000 00	0,000000000 00
23/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000065 00	0,000000080 00	0,000060000 00	0,000000000 00
24/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
25/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
26/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
27/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
28/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00

29/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
30/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
31/10/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
01/11/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000099 00	0,000000120 00	0,000010000 00	0,000002000 00
02/11/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000100 00	0,000000120 00	0,000008000 00	0,000002000 00
03/11/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000100 00	0,000000120 00	0,000008000 00	0,000002000 00
04/11/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000093 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
05/11/20 21	0,000 1	0,016 1	0,000 0	0,000000056 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
06/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000056 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
07/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000093 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
08/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000093 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
09/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000093 00	0,000000100 00	0,000006000 00	0,000002000 00
10/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000008 00	0,000000065 00	0,000040000 00	0,000000000 00
11/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000008 00	0,000000065 00	0,000040000 00	0,000000000 00
12/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000008 00	0,000000065 00	0,000040000 00	0,000000000 00
13/11/20 21	0,000 3	0,022 9	0,000 0	0,000000086 00	0,000000098 00	0,000020000 00	0,000000000 00
14/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000086 00	0,000000098 00	0,000020000 00	0,000000000 00
15/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000086 00	0,000000098 00	0,000020000 00	0,000000000 00
16/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000009 00	0,000000025 00	0,000040000 00	0,000001000 00
17/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000009 00	0,000000025 00	0,000040000 00	0,000001000 00
18/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000009 00	0,000000025 00	0,000040000 00	0,000001000 00
19/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000073 00	0,000000076 00	0,000010000 00	0,000002000 00
20/11/20 21	0,000 2	0,002 9	0,000 0	0,000000060 00	0,000000000 10	0,000070000 00	0,000000000 00

21/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000060	0,000000000	0,000070000	0,000000000
21	2	9	0	00	10	00	00
22/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000060	0,000000000	0,000070000	0,000000000
21	2	9	0	00	10	00	00
23/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000060	0,000000000	0,000070000	0,000000000
21	2	9	0	00	10	00	00
24/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000084	0,000000000	0,000000100	0,000010000
21	2	9	0	00	00	00	00
25/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000084	0,000000000	0,000000100	0,000010000
21	2	9	0	00	00	00	00
26/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000084	0,000000000	0,000000100	0,000010000
21	2	9	0	00	00	00	00
27/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000100	0,000000005	0,000000800	0,000010000
21	2	9	0	00	60	00	00
28/11/20	0,000	0,002	0,000	0,000000078	0,000000084	0,000000400	0,000009000
21	2	9	0	00	00	00	00
29/11/20	0,000	0,007	0,000	0,000000100	0,000000230	0,000000020	0,000005000
21	2	9	0	00	00	00	00
30/11/20	0,000	0,007	0,000	0,000000330	0,000000150	0,000000040	0,000000700
21	2	9	0	00	00	00	00
01/12/20	0,000	0,007	0,000	0,000000063	0,000000360	0,000000040	0,000000100
21	2	9	0	00	00	00	00
02/12/20	0,000	0,007	0,000	0,000000063	0,000000360	0,000000040	0,000000100
21	2	9	0	00	00	00	00
03/12/20	0,000	0,007	0,000	0,000000093	0,000000340	0,000000010	0,000000900
21	2	9	0	00	00	00	00
04/12/20	0,000	0,007	0,000	0,000000094	0,000000390	0,000000060	0,000000000
21	2	9	0	00	00	00	00
05/12/20	0,000	0,007	0,000	0,000000094	0,000000390	0,000000060	0,000000000
21	2	9	0	00	00	00	00
06/12/20	0,000	0,013	0,000	0,000000016	0,000000470	0,000000010	0,000000000
21	2	5	0	00	00	00	00
07/12/20	0,000	0,013	0,000	0,000000650	0,000000065	0,000000600	0,000000008
21	2	5	0	00	00	00	00
08/12/20	0,000	0,013	0,000	0,000000670	0,000000094	0,000000700	0,000000007
21	2	5	0	00	00	00	00
09/12/20	0,000	0,013	0,000	0,000000830	0,000000001	0,000000090	0,000000010
21	2	5	0	00	00	00	00
10/12/20	0,000	0,013	0,000	0,000000830	0,000000001	0,000000090	0,000000010
21	2	5	0	00	00	00	00
11/12/20	0,000	0,002	0,000	0,000000420	0,000000360	0,000000080	0,000000080
21	1	6	0	00	00	00	00
12/12/20	0,000	0,002	0,000	0,000000720	0,000000200	0,000000000	0,000000070
21	1	6	0	00	00	10	00
13/12/20	0,000	0,002	0,000	0,000000530	0,000000220	0,000000005	0,000000020
21	1	6	0	00	00	00	00

14/12/20 21	0,000 1	0,002 6	0,000 0	0,000000810 00	0,000000026 00	0,000000001 00	0,000000050 00
15/12/20 21	0,000 1	0,002 6	0,000 0	0,000000790 00	0,000000064 00	0,000000000 80	0,000000020 00
16/12/20 21	0,000 1	0,018 2	0,000 0	0,000000870 00	0,000000002 00	0,000000001 00	0,000000090 00
17/12/20 21	0,000 1	0,018 2	0,000 0	0,000000800 00	0,000000027 00	0,000000004 00	0,000000090 00
18/12/20 21	0,000 1	0,018 2	0,000 0	0,000000770 00	0,000000043 00	0,000000080 00	0,000000010 00
19/12/20 21	0,000 1	0,018 2	0,000 0	0,000000990 00	0,000000200 00	0,000000030 00	0,000000030 00
20/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000990 00	0,000000200 00	0,000000030 00	0,000000030 00
21/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000600 00	0,000000700 00	0,000000400 00	0,000000100 00
22/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000940 00	0,000000180 00	0,000000400 00	0,000000700 00
23/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000940 00	0,000000180 00	0,000000400 00	0,000000700 00
24/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000350 00	0,000000800 00	0,000001000 00	0,000000100 00
25/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000350 00	0,000000800 00	0,000001000 00	0,000000100 00
26/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000270 00	0,000000820 00	0,000000200 00	0,000000600 00
27/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000960 00	0,000000008 00	0,000000500 00	0,000000700 00
28/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000960 00	0,000000008 00	0,000000500 00	0,000000700 00
29/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000900 00	0,000000045 00	0,000000100 00	0,000000400 00
30/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000290 00	0,000000420 00	0,000000400 00	0,000000700 00
31/12/20 21	0,000 0	0,004 9	0,000 0	0,000000640 00	0,000000530 00	0,000000020 00	0,000000400 00
01/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000260 00	0,000000730 00	0,000000100 00	0,000000900 00
02/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000970 00	0,000000250 00	0,000000020 00	0,000000500 00
03/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000960 00	0,000000220 00	0,000000100 00	0,000000400 00
04/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000890 00	0,000000230 00	0,000000100 00	0,000001000 00
05/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000890 00	0,000000230 00	0,000000100 00	0,000001000 00

06/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000850 00	0,000000120 00	0,000000400 00	0,000000200 00
07/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000580 00	0,000000230 00	0,000000400 00	0,000000400 00
08/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000800 00	0,000000150 00	0,000000300 00	0,000000300 00
09/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000470 00	0,000000310 00	0,000000800 00	0,000000400 00
10/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,000 0	0,000000880 00	0,000000470 00	0,000000600 00	0,000001000 00
11/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000430 00	0,000000300 00	0,000000500 00
12/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000430 00	0,000000300 00	0,000000500 00
13/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000900 00	0,000000080 00	0,000000600 00	0,000000100 00
14/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000500 00	0,000000290 00	0,000001000 00	0,000000700 00
15/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000060 00	0,000001000 00	0,000000500 00
16/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000060 00	0,000001000 00	0,000000500 00
17/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000330 00	0,000000330 00	0,000000100 00	0,000000800 00
18/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000060 00	0,000000470 00	0,000000400 00	0,000000900 00
19/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000990 00	0,000000070 00	0,000000900 00	0,000000900 00
20/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000990 00	0,000000070 00	0,000000900 00	0,000000900 00
21/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000990 00	0,000000080 00	0,000000500 00	0,000001000 00
22/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000990 00	0,000000080 00	0,000000500 00	0,000001000 00
23/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000070 00	0,000000400 00	0,000000600 00
24/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000001000 00	0,000000070 00	0,000000400 00	0,000000600 00
25/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000079 00	0,000000480 00	0,000000030 00	0,000000100 00
26/01/20 22	0,000 0	0,013 7	0,156 5	0,000000670 00	0,000000240 00	0,000000000 00	0,000000000 00
27/01/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000670 00	0,000000240 00	0,000000000 00	0,000000000 00
28/01/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000880 00	0,000000180 00	0,000000010 00	0,000000010 00

29/01/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000800 00	0,000000240 00	0,000000100 00	0,000000090 00
30/01/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000800 00	0,000000240 00	0,000000100 00	0,000000090 00
31/01/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000290 00	0,000000420 00	0,000000070 00	0,000000070 00
01/02/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000080 00	0,000000550 00	0,000000020 00	0,000000010 00
02/02/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000000960 00	0,000000260 00	0,000000020 00	0,000000100 00
03/02/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000001700 00	0,000000040 00	0,000000090 00	0,000000030 00
04/02/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000002300 00	0,000000110 00	0,000000050 00	0,000000000 00
05/02/20 22	0,000 0	0,002 4	0,156 5	0,000002600 00	0,000000040 00	0,000000100 00	0,000000060 00
06/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002600 00	0,000000040 00	0,000000100 00	0,000000060 00
07/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002600 00	0,000000040 00	0,000000100 00	0,000000060 00
08/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002700 00	0,000000020 00	0,000000700 00	0,000000600 00
09/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000000400 00	0,000000950 00	0,000000500 00	0,000000400 00
10/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002600 00	0,000000010 00	0,000000600 00	0,000000400 00
11/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000000300 00	0,000000990 00	0,000000000 00	0,000000600 00
12/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002300 00	0,000000090 00	0,000010000 00	0,000008000 00
13/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002500 00	0,000000005 00	0,000006000 00	0,000009000 00
14/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002800 00	0,000000002 30	0,000010000 00	0,000001000 00
15/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002600 00	0,000000000 60	0,000002000 00	0,000010000 00
16/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000001100 00	0,000000004 20	0,000007000 00	0,000060000 00
17/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000001200 00	0,000000003 90	0,000010000 00	0,000060000 00
18/02/20 22	0,000 0	0,017 7	0,156 5	0,000002000 00	0,000000008 10	0,000003000 00	0,000040000 00
19/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000001900 00	0,000000010 00	0,000010000 00	0,000000000 00
20/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000001900 00	0,000000010 00	0,000010000 00	0,000000000 00

21/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000000800 00	0,000000009 20	0,000003000 00	0,000040000 00
22/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000000500 00	0,000000004 10	0,000004000 00	0,000060000 00
23/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000001100 00	0,000000007 90	0,000007000 00	0,000040000 00
24/02/20 22	0,000 1	0,029 0	0,156 5	0,000001500 00	0,000000008 20	0,000000400 00	0,000030000 00
25/02/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000008 80	0,000000000 20	0,000000000 00	0,000090000 00
26/02/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000160 00	0,000000003 00	0,000000400 00	0,000090000 00
27/02/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000160 00	0,000000003 00	0,000000400 00	0,000090000 00
28/02/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000030 00	0,000000002 00	0,000000100 00	0,000100000 00
01/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000020 00	0,000000920 00	0,000000900 00	0,000090000 00
02/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000630 00	0,000000600 00	0,000000050 00	0,000070000 00
03/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000980 00	0,000000990 00	0,000000000 00	0,000030000 00
04/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000980 00	0,000000990 00	0,000000000 00	0,000030000 00
05/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000020 00	0,000000700 00	0,000000000 00	0,000100000 00
06/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000200 00	0,000000430 00	0,000000010 00	0,000100000 00
07/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000280 00	0,000000810 00	0,000000050 00	0,000070000 00
08/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000450 00	0,000000730 00	0,000000010 00	0,000080000 00
09/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000790 00	0,000000900 00	0,000000090 00	0,000080000 00
10/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000920 00	0,000001000 00	0,000000200 00	0,000060000 00
11/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000930 00	0,000000960 00	0,000000100 00	0,000060000 00
12/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000890 00	0,000000700 00	0,000000000 00	0,000090000 00
13/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000540 00	0,000000850 00	0,000000050 00	0,000090000 00
14/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000810 00	0,000000500 00	0,000000100 00	0,000100000 00
15/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000810 00	0,000000500 00	0,000000100 00	0,000100000 00

16/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000080 00	0,000000890 00	0,000000080 00	0,000090000 00
17/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000240 00	0,000000790 00	0,000000000 00	0,000100000 00
18/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000120 00	0,000000940 00	0,000000080 00	0,000050000 00
19/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000840 00	0,000000910 00	0,000000000 00	0,000020000 00
20/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000840 00	0,000000910 00	0,000000000 00	0,000020000 00
21/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000610 00	0,000000450 00	0,000000030 00	0,000090000 00
22/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000490 00	0,000000570 00	0,000000010 00	0,000090000 00
23/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000930 00	0,000000210 00	0,000000030 00	0,000060000 00
24/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000220 00	0,000000650 00	0,000000060 00	0,000050000 00
25/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000690 00	0,000000270 00	0,000000100 00	0,000070000 00
26/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000690 00	0,000000270 00	0,000000100 00	0,000070000 00
27/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000050 00	0,000000950 00	0,000000100 00	0,000040000 00
28/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000050 00	0,000000950 00	0,000000100 00	0,000040000 00
29/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000050 00	0,000000950 00	0,000000100 00	0,000040000 00
30/03/20 22	0,000 0	0,020 0	0,156 5	0,000000050 00	0,000000950 00	0,000000100 00	0,000040000 00

Appendice C

Di seguito è riportato il codice matlab per l'estrazione dei parametri di modello e per le previsioni a breve termine.

I Dati vengono caricati tramite "input.xlsx" e "reinfetti.mat"

Main.mat

```
clc
clear all
close all
%%
data=readmatrix('input.xlsx');
load('reinfetti.mat');
%%
Rt=data(:,2);           %sintomatici riconosciuti
Tt=data(:,3);           %sintomatici gravi
Dt=data(:,4);           %asintomatici riconosciuti
Et=data(:,6);           %morti confermate
dimessi=data(:,5);      %guariti noti
V2=data(:,7); V2=cumsum(V2);           %seconde dosi
V3=data(:,8); V3=cumsum(V3);           %terze dosi
%% Vaccinati immuni
V2(488:641)=V2(488:641)*0.995;
V2(642:760)=V2(642:760)*0.8963;
V3(642:760)=V3(642:760)*0.913;
i=180;
Vt=V2(i:760)-V2(1:(761-i))+V3(i:760)-V3(1:(761-i));
Vt=[V2(1:(i-1))-V3(1:(i-1))
    Vt];
%% Priori
prialfa=[(0:0.1:1)*(10^-10), (0.2:0.1:1)*(10^-
9), (0.2:0.1:1)*(10^-8), (0.2:0.1:1)*(10^-7), (0.2:0.1:1)*(10^-
6), (0.2:0.1:1)*(10^-5)];
pribeta=prialfa;
pridelta=[(0:0.1:1)*(10^-7), (0.2:0.1:1)*(10^-
6), (0.2:0.1:1)*(10^-5), (0.2:0.1:1)*(10^-4)];
prigamma=pridelta;
%E
pritau2=0:0.01:0.1;
pritau1=0:0.001:0.03;
%T
priT1=0:0.001:0.07;
priT2=0.002:0.001:0.02;
priT3=0.01:0.01:0.1;           %sigma, devo aggiungere tau2 prima
di fornire priori a stimaT
priA=0.01:0.01:0.5;
%R
priR1=0:0.0001:0.01;
```

```

priR2=0:0.01:0.8;
priR3=0:0.001:0.03;           %vedi sigma, aggiungere tau1 e vu
%D
priD1=0:0.01:0.5;
priD2=0:0.001:0.1;
priI=0.01:0.01:0.5;         %vedi sigma, aggiungere ni
%A
priA1=0:0.0001:0.01;
priA2=0:0.001:0.08;         %vedi sigma, aggiungere theta e mu
%H
priH1=0:0.001:0.15;         %lambda
%% settaggio
t0=yy; %inserire data per inizio stima
%% pE
pE=stimaE(Et,Rt,Tt,t0,priTau1,priTau2);
%pE=[tau1,tau2,tspanE]
%% pT
priT3=priT3+pE(2);
pT=stimaT(Rt,Tt,t0,priT1,priT2,priT3,priA);
%pT=[mu,vu,r5,%A,tspanT]
%% pR
priR3=priR3+pE(1)+pT(2);
At=Rt*pT(4);
pR=stimaR(Dt,At,Rt,t0,priR1,priR2,priR3);
%pR=[ni,theta,r4,tspanR]
%% pD
priD2=priD2+pR(1);           %prior per r2
pD=stimaD(Dt,t0,priD1,priD2,priI);
%pD=[epsilon,r2,%I,tspanD]
%% pA
priA2=priA2+pR(2)+pT(1);
It=Dt*pD(3);
pA=stimaA(It,At,t0,priA1,priA2);
%pA=[zeta,r3,tspanA]
%% fittare su Ht, calcolare St con Ht1
priH=(pD(3)*It+pT(4)*At)./(It+At);
deltaH=dimessi(2:760)-dimessi(1:759);
dH=deltaH.*(1+priH(2:760));
Ht=zeros(760,1);
for i=2:760
    Ht(i)=Ht(i-1)+dH(i-1);
end
i=240;
Ht1=Ht;
Ht1(i:760)=Ht(i:760)-Ht(1:(761-i));
%% Ht
rho=pD(2)-pR(1);
ki=pA(2)-pR(2)-pT(1);

```

```

csi=pR(3)-pT(2)-pE(1);
sigma=pT(3)-pE(2);
pH=stimaH(It,Dt,At,Rt,Tt,Ht,t0,priH1,rho,ki,csi,sigma);
%% St
P=870165;
St=P-It-At-Dt-Rt-Et-Vt-Ht1;
% discrepanza tra 641 e 642
r1=pD(1)+pA(1)+pH(1);
pI=stimaI(St,It,Dt,At,Rt,t0,prialfa,pribeta,prigamma,pridelta
,r1);
%% predizione
gg=xx; %inserire orizzonte di predizione
pH=[pH(1)
rho
ki
csi
sigma
pH(2)];
pI=[pI(1:4)
r1
pI(5)];
% fitto Ht, non Ht1
[eS,eI,eD,eA,eR,eT,eH,eE,eV]=stimanext(gg,t0,St,It,Dt,At,Rt,T
t,Ht,Et,Vt,pI,pD,pA,pR,pT,pE,pH,P);

```

StimaE.m

```

function pE=stimaE(Et,Rt,Tt,i2,pE1,pE2)
a=i2-14;
b=i2-5;
tau=zeros(3,10);
for i1=a:b
t=[0,0];
soglia=300;
E1=zeros((i2-i1+2),1);
E1(1)=Et(i1);
for j=1:length(pE1)
for k=1:length(pE2)
t1=pE1(j);
t2=pE2(k);
dE= t1*Rt(i1:i2)+t2*Tt(i1:i2);
for u=1:(i2-i1+1)
E1(u+1)=E1(u)+dE(u);
end
diff=E1-Et(i1:(i1+length(E1)-1));
if sum(diff.^2)<soglia
soglia=sum(diff.^2);
t=[t1 t2];

```

```

        end
    end
end
tau(1, (i1-a+1))=t(1);      %sistemare
tau(2, (i1-a+1))=t(2);
tau(3, (i1-a+1))=soglia/length(E1);
end
i=find(tau(3, :)==min(tau(3, :)));

pE1=tau(1:2, i);
pE=[pE1
    (10-i+5)];

```

stimaT.m

```

function pT=stimaT(Rt, Tt, i2, pT1, pT2, pT3, pA)
a=i2-14;
b=i2-5;

pT0=zeros(5, (b-a+1));
for i1=a:b
    t=[0,0,0];
    per=0;
    soglia=10*(i2-i1);
    T1=zeros((i2-i1+2), 1);
    T1(1)=Tt(i1);
    for pp=pA
        At=pp*Rt;
        for pt1=pT1
            for pt2=pT2
                for pt3=pT3
                    dT=pt1*At(i1:i2)+pt2*Rt(i1:i2) -
pt3*Tt(i1:i2);
                    for u=1:(i2-i1+1)
                        T1(u+1)=T1(u)+dT(u);
                    end
                    diff=T1-Tt(i1:(i1+length(T1)-1));
                    if sum(diff.^2)<soglia
                        soglia=sum(diff.^2);
                        t=[pt1 pt2 pt3];
                        per=pp;
                    end
                end
            end
        end
    end
    pT0(5, (i1-a+1))=soglia/length(T1);
    pT0(1, (i1-a+1))=t(1);

```

```

    pT0(2, (i1-a+1))=t(2);
    pT0(3, (i1-a+1))=t(3);
    pT0(4, (i1-a+1))=per;
end
i=find(pT0(5, :)==min(pT0(5, :)));

pTa=pT0(1:4, i);
pT=[pTa
    (10-i+5)];

```

stimaR.m

```

function pR=stimaR(Dt,At,Rt,i2,priR1,priR2,priR3)
a=i2-14;
b=i2-5;

pR0=zeros(4, (b-a+1));
for i1=a:b
    t=[0,0,0];
    soglia=100*(i2-i1+2);
    R1=zeros((i2-i1+2),1);
    R1(1)=Rt(i1);
    for pt1=priR1
        for pt2=priR2
            for pt3=priR3
                dR=pt2*At(i1:i2)+pt1*Dt(i1:i2)-pt3*Rt(i1:i2);
                for u=1:(i2-i1+1)
                    R1(u+1)=R1(u)+dR(u);
                end
                diff=R1-Rt(i1:(i1+length(R1)-1));
                if sum(diff.^2)<soglia
                    soglia=sum(diff.^2);
                    t=[pt1 pt2 pt3];
                end
            end
        end
    end
end
end
end

pR0(4, (i1-a+1))=soglia/length(R1);
pR0(1, (i1-a+1))=t(1);
pR0(2, (i1-a+1))=t(2);
pR0(3, (i1-a+1))=t(3);
end
i=find(pR0(4, :)==min(pR0(4, :)));

pRa=pR0(1:3, i);
pR=[pRa
    (10-i+5)];

```

stimaD.m

```
function pD=stimaD(Dt,i2,priD1,priD2,priI)
a=i2-14;
b=i2-2;

pD0=zeros(4,(b-a+1));
for i1=a:b
    t=[0,0,0];
    soglia=100000*(i2-i1+2);
    D1=zeros((i2-i1+2),1);
    D1(1)=Dt(i1);
    for p1=priD1
        for p2=priD2
            for i=priI
                It=i*Dt;
                dD=p1*It(i1:i2)-p2*Dt(i1:i2);
                for u=1:(i2-i1+1)
                    D1(u+1)=D1(u)+dD(u);
                end
                diff=D1-Dt(i1:(i1+length(D1)-1));

                if sum(diff.^2)<soglia
                    soglia=sum(diff.^2);
                    t=[p1 p2 i];
                end
            end
        end
    end
    % figure (1)
    % hold on
    % plot(diff)
    % hold off
end
pD0(4,(i1-a+1))=soglia/length(D1);
pD0(1,(i1-a+1))=t(1);
pD0(2,(i1-a+1))=t(2);
pD0(3,(i1-a+1))=t(3);
end
j=find(pD0(4,:)==min(pD0(4,:)));

pDa=pD0(1:3,j);
pD=[pDa
    (10-j+5)];
```

stimaA.m

```
function pA=stimaA(It,At,i2,priA1,priA2)
a=i2-14;
```

```

b=i2-5;

pA0=zeros(3,(b-a+1));
for i1=a:b
    t=[0,0];
    soglia=10000*(i2-i1+2);
    A1=zeros((i2-i1+2),1);
    A1(1)=At(i1);
    for p1=priA1
        for p2=priA2
            dA=p1*It(i1:i2)-p2*At(i1:i2);
            for u=1:(i2-i1+1)
                A1(u+1)=A1(u)+dA(u);
            end
            diff=A1-At(i1:(i1+length(A1)-1));
            if sum(diff.^2)<soglia
                soglia=sum(diff.^2);
                t=[p1 p2];
            end
        end
    end
    pA0(3,(i1-a+1))=soglia/length(A1);
    pA0(1,(i1-a+1))=t(1);
    pA0(2,(i1-a+1))=t(2);
end
j=find(pA0(3,:)==min(pA0(3,:)));

pAa=pA0(1:2,j);
pA=[pAa
    (10-j+5)];

```

stimaH.m

```

function
pH=stimaH(It,Dt,At,Rt,Tt,Hs,i2,priH1,rho,ki,csi,sigma)
a=i2-14;
b=i2-5;
pH0=zeros(2,(b-a+1));
nedH=sigma*Tt+csi*Rt+ki*At+rho*Dt;
for i1=a:b
    t=0;
    soglia=100000*(i2-i1+2);
    H1=zeros((i2-i1+2),1);
    H1(1)=Hs(i1);
    for p=priH1
        dH=p*It(i1:i2)+nedH(i1:i2);
        for u=1:(i2-i1+1)
            H1(u+1)=H1(u)+dH(u);

```

```

        end
        diff=H1-Hs(i1:(i1+length(H1)-1));
        if sum(diff.^2)<soglia
            soglia=sum(diff.^2);
            t=p;
        end
    end
    pH0(2,(i1-a+1))=soglia/length(H1);
    pH0(1,(i1-a+1))=t;
end
j=find(pH0(2,:)==min(pH0(2,:)));
pHa=pH0(1,j);
pH=[pHa
    (10-j+5)];

```

stimaI.m

```

function
pI=stimaI(St,It,Dt,At,Rt,i2,prialfa,pribeta,prigamma,pridelta
,r1)
a=i2-7;
b=i2-1;
pI0=zeros(5,(b-a+1));
for i1=a:b
    t=[0,0,0,0];
    soglia=1000*(i2-i1+2);
    I1=zeros((i2-i1+2),1);
    I1(1)=It(i1);
    for p1=prialfa
        for p2=pribeta
            for p3=prigamma
                for p4=pridelta

dI=(St(i1:i2).*(p1*It(i1:i2)+p2*Dt(i1:i2)+p3*At(i1:i2)+p4*Rt(
i1:i2)))-(r1*It(i1:i2));
                    for u=1:(i2-i1+1)
                        I1(u+1)=I1(u)+dI(u);
                    end
                    diff=I1-It(i1:(i1+length(I1)-1));
                    if sum(diff.^2)<soglia
                        soglia=sum(diff.^2);
                        t=[p1 p2 p3 p4];
                    end
                end
            end
        end
    end
    pI0(5,(i1-a+1))=soglia/length(I1);

```

```

        pI0(1, (i1-a+1))=t(1);
        pI0(2, (i1-a+1))=t(2);
        pI0(3, (i1-a+1))=t(3);
        pI0(4, (i1-a+1))=t(4);
end
j=find(pI0(5, :)==min(pI0(5, :)));
pIa=pI0(1:4, j);
pI=[pIa
    (7-j+1)];

function
[eS, eI, eD, eA, eR, eT, eH, eE, eV]=stimanext(gg, t0, St, It, Dt, At, Rt, T
t, Ht, Et, Vt, pI, pD, pA, pR, pT, pE, pH, P);
eS=zeros(gg, 1);
eD=eS; eI=eS; eA=eS; eR=eS; eT=eS; eH=eS; eE=eS; eV=eS;
eS(1)=St(t0);
eI(1)=It(t0);
eD(1)=Dt(t0);
eA(1)=At(t0);
eR(1)=Rt(t0);
eT(1)=Tt(t0);
eH(1)=Ht(t0);
eE(1)=Et(t0);
eV(1)=Vt(t0)-Vt(t0-180);
dV=Vt(t0)-Vt(t0-1);
for g=2:gg
    eI(g)=eI(g-1)+ (eS(g-1)*(pI(1)*eI(g-1)+pI(2)*eD(g-
1)+pI(3)*At(g-1)+pI(4)*Rt(g-1))-(pI(5)*eI(g-1)));
    eD(g)=eD(g-1)+ pD(1)*eI(g-1)-pD(2)*eD(g-1);
    eA(g)=eA(g-1)+ pA(1)*eI(g-1)-pA(2)*eA(g-1);
    eR(g)=eR(g-1)+ pR(1)*eD(g-1)+pR(2)*eA(g-1)-pR(3)*eR(g-1);
    eT(g)=eT(g-1)+ pT(1)*eA(g-1)+pT(2)*eR(g-1)-pT(3)*eT(g-1);
    eH(g)=eH(g-1)+ pH(1)*eI(g-1)+pH(2)*eD(g-1)+pH(3)*eA(g-
1)+pH(4)*eR(g-1)+pH(5)*eT(g-1);
    eE(g)=eE(g-1)+ pE(1)*eR(g-1)+pE(2)*eT(g-1);
    eV(g)=eV(g-1)+dV;
    if t0-240+g>0
        H1=eH(g)-Ht(t0-240+g);
    else
        H1=eH(g);
    end
    eS(g)=P-eI(g)-eD(g)-eA(g)-eR(g)-eT(g)-H1-eE(g)-eV(g);
end

```