

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

OČKOVANIE Z HĽADISKA TEÓRIE HIER

DIPLOMOVÁ PRÁCA

2015

Bc. Patrik Žatko

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



OČKOVANIE Z HĽADISKA TEÓRIE HIER

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomická a finančná matematika
Študijný odbor: 1114 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: prof. RNDr. Pavel Brunovský, DrSc.

Bratislava 2015

Bc. Patrik Žatko



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Patrik Žatko
Študijný program: ekonomická a finančná matematika (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: 9.1.9. aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský

Názov: Očkovanie z hľadiska teórie hier / *Vaccination in terms of game theory*
Cieľ: Riziká neočkovania závisia od podielu zaočkovaných v populácii. Matematicky túto závislosť možno modelovať v jazyku teórie hier. Cieľom práce je získať prehľad o stave teórie, prípadne ho doplniť a nadviazať na dáta SR.

Vedúci: prof. RNDr. Pavel Brunovský, DrSc.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
Dátum zadania: 29.01.2014

Dátum schválenia: 10.02.2014
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Pod'akovanie Týmto spôsobom sa chcem poďakovať vedúcemu diplomovej práce prof. RNDr. Pavlovi Brunovskému, DrSc. za odborné vedenie práce. Ďakujem za čas, ktorý mi venoval pri konzultáciách, za pripomienky a návrhy, ktoré mi pomohli pri písaní diplomovej práce.

Abstrakt v štátnom jazyku

ŽATKO, Patrik: Očkovanie z hľadiska teórie hier [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: prof. RNDr. Pavel Brunovský, DrSc., Bratislava, 2015, 57 s.

Cieľom práce bolo získať prehľad o stave použitia teórie hier v matematickej epidemiológii a aplikovať získané vedomosti na dáta. V našej práci sme skúmali kompartmentový SIR model používaný na simuláciu dynamiky vývoja jednotlivých skupín obyvateľov rozdelených na základe ich zdravotného stavu. Na opis optimálnej stratégie očkovania sme využili teóriu hier. Takto sme dokázali analyzovať správanie jednotlivcov v závislosti od podielu miery rizika vyplývajúceho z negatívnych účinkov z vakcíny a rizika z infikovania sa. Podľa očakávaní s rastúcim podielom relatívneho rizika dochádza k poklesu hodnoty rovnovážnej vakcinačnej úrovne. Simuláciou modelu pre rôzne parametre sme zanalyzovali možné varianty limitných hodnôt výskytu ochorenia. Na model sme následne aplikovali reálne dáta a predikovali možný priebeh ochorenia v budúcnosti. Pokúsili sme sa overiť súlad výsledkov predpovedaných simuláciou s dátami. Navyše keďže sme nikde v literatúre nenašli odvodenie tvaru základného reprodukčného čísla, tak sme ho v našej práci odvodili.

Kľúčové slová: SIR model, základné reprodukčné číslo, teória hier, vakcinácia

Abstract

ŽATKO, Patrik: Vaccination in terms of game theory [Master thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: prof. RNDr. Pavel Brunovský, DrSc., Bratislava, 2015, 57 p.

Objective of the thesis was to study use of game theory in mathematical epidemiology and apply obtained knowledge on data. In our paper we analyzed SIR model used for simulation of dynamics of evolution of each of its compartments. Classification of individuals to compartments is based on their health condition. To describe the optimal strategy for vaccination we used game theory. By this approach we could analyze individual's behavior depending on the ratio of risks of vaccination and risks of infection. As expected, with increase of the relative risk value of equilibrium vaccination level decreases. For several values of parameters we carried out simulation of the model to analyze possible cases of limit values of disease incidence. We applied real data on the model and predicted possible evolution of the disease incidence in the future. We tried to verify whether results predicted by simulations correspond with data. Moreover since we have not found derivation of the basic reproduction number in any literature we did it ourselves.

Keywords: SIR model, basic reproduction number, game theory, vaccination

Obsah

Zoznam obrázkov	8
Zoznam použitých symbolov	9
Úvod	10
1 Vakcinácia	12
1.1 Prínos vakcinácie	12
1.2 Osýpky	14
1.3 Politika dobrovoľného očkovania	16
2 Matematické modely v epidemiológii	21
2.1 História matematickej epidemiológie	21
2.2 Kompartmentové modely	22
2.3 Reprodukčné číslo	25
2.3.1 Odvodenie tvaru reprodukčného čísla v SIR modeli	26
2.3.2 Odvodenie kritickej hodnoty miery zaočkovania	28
3 Teória hier	30
3.1 Formulácia modelu	30
3.2 Nashovo ekvilibrium	32
3.3 SIR model v teórii hier	35
4 Analýza modelu	37
4.1 Rovnovážna vakcinačná úroveň v závislosti od miery rizika	37
4.2 Závislosť S, I, R v rovnovážnom stave od miery rizika pre rovnovážnu hodnotu zaočkovania.	38
4.3 Simulácie zložiek S, I, R v čase	41
4.4 Dátová analýza SIR modelu	47
Záver	52
Zoznam použitej literatúry	54

Príloha	57
1 Program na simuláciu SIR modelu v R	57
2 Program na simuláciu SIR modelu v Matlabe	57

Zoznam obrázkov

1	Výskyt osýpok v USA	13
2	Incidencia a miera vakcinácie proti osýpkam v SR	15
3	Incidencia a miera vakcinácie proti osýpkam vo Veľkej Británii a Severnom Írsku	19
4	Incidencia a miera vakcinácie proti čiernemu kašľu vo Veľkej Británii a Severnom Írsku	20
5	Diagram SIR modelu	25
6	Nashovo ekvilibrium v závislosti od rizika	37
7	Závislosť S, I, R od rizika v stacionárnom stave pre rovnovážnu mieru zaočkovania	39
8	Vývoj podielu S, I, R v čase konvergujúci k stavu bez ochorenia	42
9	Vývoj podielu S, I, R v čase konvergujúci k stavu s ochorením 1 v R . .	44
10	Vývoj podielu S, I, R v čase konvergujúci k stavu s ochorením 1 v Matlabe	45
11	Vývoj podielu S, I, R v čase konvergujúci k stavu s ochorením 2	46
12	Simulácia S, R pre reálne hodnoty I, p pre Veľkú Britániu a Severné Írsko	48
13	Predikcia S, I, R, p pre Veľkú Britániu a Severné Írsko	49
14	Porovnanie simulovaných a reálnych ročných dát podielu infikovaných .	51

Zoznam použitých symbolov

$S(t)$	podiel náchylných ľudí v čase t
$I(t)$	podiel infikovaných ľudí v čase t
$R(t)$	podiel imúnnych ľudí v čase t
β	stredná miera prenosu ochorenia
γ	stredná miera uzdravenia
μ	stredná miera pôrodnosti / úmrtnosti
p	percento účinne zaočkovanej populácie
R_0	reprodukčné číslo
p_{krit}	kritická hodnota miery zaočkovania, po prekročení ktorej dochádza k eradikácii ochorenia z populácie
P	stratégia hráča, ktorá udáva pravdepodobnosť, že sa rozhodne pre vakcináciu
r_v	vnímané riziko z negatívnych účinkov z vakcinácie
r_i	vnímané riziko z negatívnych účinkov z infikovania sa
r	relatívne riziko ($r = r_v/r_i$)
π_p	pravdepodobnosť, že sa nezaočkovaný jedinec infikuje, ak je v populácii hladina pokrytia vakcínou rovná p

Úvod

Vakcinácia je jedna z najefektívnejších foriem prevencie proti chorobám a úmrtiam zapríčineným infekčnými ochoreniami. Pomocou dostatočnej miery zaočkovania v populácii by sa dalo dosiahnuť eradikovanie alebo inak povedané vyničenie ochorenia lokálne a v prípade globálnej iniciatívy aj celosvetovo. Na lokálnej úrovni sa podarilo eradikovať viaceré ochorenia, avšak jediným príkladom globálneho eradikovania ochorenia sú kiahne. Aj napriek dostupnosti pomerne lacných a efektívnych vakcín sa ďalšie ochorenia, proti ktorým existuje vakcína, nepodarilo z populácie eradikovať. Jedným z kandidátov na globálnu eradikáciu sú osýpky, ktorými sa v tejto práci ďalej zaoberáme. Toto ochorenie je vysoko infekčné a môže spôsobiť aj veľmi vážne zdravotné komplikácie až smrť.

V krajinách, kde je očkovanie povinné je výskyt prípadov daného ochorenia nulový alebo veľmi nízky. Problém však spočíva v existencii dobrovoľného očkovania. V takejto situácii sa pri dostatočnej miere zaočkovania niektorí ľudia spoliehajú na kolektívnu imunitu, čo znamená, že nedajú svoje deti zaočkovať, keďže existuje len malá pravdepodobnosť, že sa ich dieťa nakazí. V ich vnímaní riziká z negatívnych účinkov vakcinácie prevyšujú riziká z negatívnych účinkov infikovania sa. V období takzvaných vakcinačných paník dochádza v takýchto krajinách k značnému poklesu miery zaočkovania. Preto je v oblastiach, kde je očkovanie dobrovoľné náročné eradikovať ochorenie a tento problém sa následne prenáša na globálnu úroveň.

V snahe lepšie porozumieť dynamike vývoja šírenia infekcie v populácii vznikli rôzne matematické modely, ktoré tento vývoj popisujú. Od začiatku 20. storočia vznikali modely založené na myšlienke rozdeliť obyvateľov na niekoľko skupín podľa ich zdravotného stavu. Dynamika vývoja pomeru ľudí v týchto zložkách je popísaná systémom diferenciálnych rovníc.

Na to, aby sme popísali ako sa správajú jednotlivci a aké stratégie sú pre nich optimálne sa dá využiť teória hier. Pomocou syntézy modelu teórie hier a modelu diferenciálnych rovníc vieme následne popísať ako riziká vyplývajúce z infikovania sa alebo z vakcinácie ovplyvňujú očakávanú hladinu zaočkovania. Jeden z takýchto modelov je zostavený v práci Bauchu [1], ktorý popisuje voľbu optimálnej stratégie jednotlivca v otázke, či zvoliť stratégiu očkovať alebo neočkovať.

V tejto práci sa zaoberáme skúmaním priebehu ochorenia v čase a voľbou optimálnej stratégie jednotlivca. Predpokladáme, že ak je miera zaočkovania vysoká, tak je ochorenie zriedkavejšie a čím je vakcína vnímaná rizikovejšie, prípadne infekcia vnímaná menej rizikovo, tým je výhodnejšie voliť stratégiu neočkovať. Model testujeme na reálnych dátach miery zaočkovania a výskytu ochorenia. Skúmame, či model dobre opisuje skutočné dáta.

Diplomová práca je rozdelená na 4 kapitoly. V prvej kapitole oboznamujeme čitateľa s problematikou vakcinácie. V druhej kapitole uvádzame matematické modely a princípy používané v epidemiológii a analyzujeme reprodukčné číslo, čo je dôležitým ukazovateľom či už pre ochorenia samotné alebo aj pre modely skúmajúce tieto ochorenia. Tretia kapitola obsahuje model teórie hier. V štvtej kapitole analyzujeme správanie modelu v čase ale aj v závislosti od miery rizika. Takisto v tejto časti testujeme, či model dostatočne dobre popisuje reálne dáta.

1 Vakcinácia

V tejto kapitole sa venujeme histórii vakcinácie a jej prínosom pre populáciu. Popisujeme osýpky, keďže sa očkovaním proti tomuto ochoreniu budeme ďalej v práci venovať. Nakoniec vysvetľujeme problém, ktorý pre spoločnosť predstavuje politika dobrovoľného očkovania.

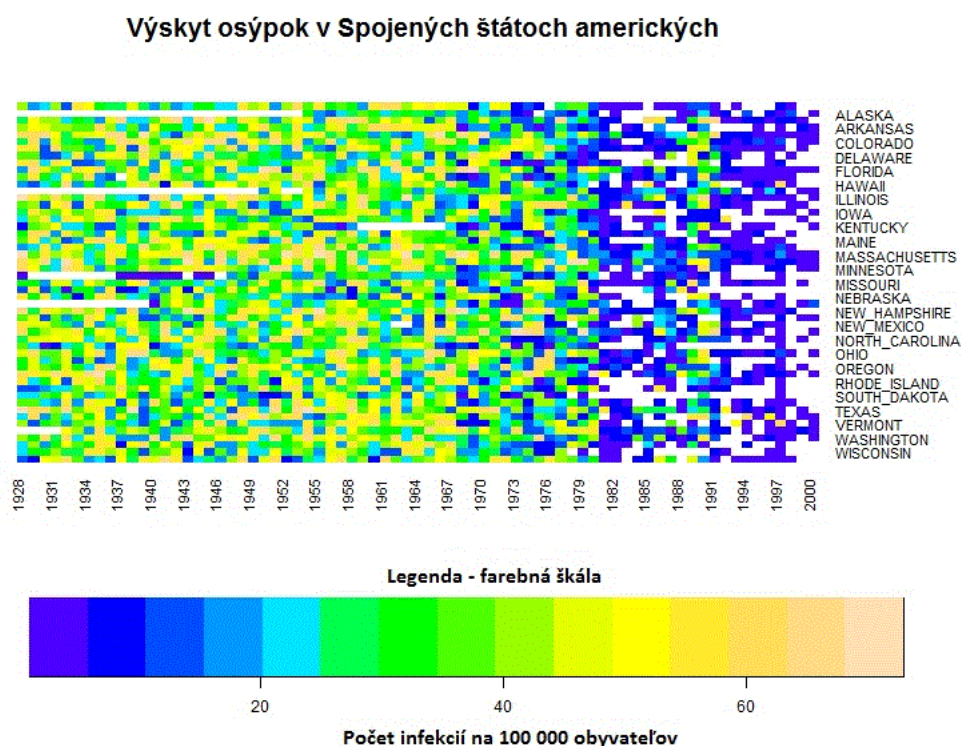
1.1 Prínos vakcinácie

Pod pojmom očkovanie alebo vakcinácia sa rozumie injekčná, perorálna alebo inhalačná aplikácia očkovacej látky (vakcíny) s cieľom navodiť aktívnu špecifickú imunitu človeka proti určitému infekčnému ochoreniu [13].

Antigén je časť očkovacej látky, ktorá stimuluje žiadanú imunitnú reakciu voči patogénu. Antigén, skratka z anglického antibody generator, je látka, ktorá dokáže byť rozpoznaná adaptívnym imunitným systémom. Patogén je látka, ktorá dokáže vyvolať ochorenie. Pomocou týchto pojmov vieme zdefinovať očkovanie ako podanie antigénov do tela očkovaného človeka, čím sa stimuluje jedincov imunitný systém tak, že si sám vytvorí špecifickú (získanú) imunitu voči patogénu.

Pojem vakcinácia vznikol po tom, čo lekár Edward Jenner zaregistroval, že dojičky kráv, ktoré prekonali kravské kiahne sa neskôr nikdy nenakazili pravými kiahňami. Vďaka tomuto pozorovaniu, mu napadla myšlienka preniesť vírus kravských kiahní na človeka, ktorý ešte chorobou nebol postihnutý a vytvorí tak u neho imunitu proti pravým kiahňam. Po úspešných pokusoch na ľuďoch bol daný proces nazvaný pojmom vakcinácia, ktorý má základ v latinskom slove vacca, čo znamená krava. V roku 1980 sa na území ČSSR prestalo očkovať voči pravým kiahňam z dôvodu vyničenia spomínaného ochorenia na celom svete [13]. O zavedenie pojmu vakcinácia pre všetky druhy ochranného očkovania sa postaral Louis Pasteur. Jeho veľkým prínosom bolo aj prispievanie k objavu vakcíny proti besnote, ktorá sa využíva na území ČSSR od roku 1918. Postupne boli vynájdené očkovacie látky proti ďalším infekčným ochoreniam, medzi inými aj proti čiernemu kašľu, tetanu, tuberkulóze, či chrípke. Momentálne sa využíva možnosť kombinácie viacerých očkovacích látok do jednej podávanej dávky. Je to tak napríklad v prípade vakcíny proti mumpsu, osýpkam a rubeole.

Vakcinácia je najefektívnejší spôsob, akým sa môže človek preventívne chrániť voči chorobám a úmrtiam zapríčineným infekčnými ochoreniami. Ako jeden z najväčších úspechov v oblasti verejného zdravotníctva v 20. storočí je to jedna z najlepších metód, ako chrániť deti proti nebezpečným detským ochoreniam. Vďaka lepšej hygiene, stravovaniu, antibiotikám a najmä očkovaniu sa dá voči mnohým chorobám, ktoré boli v minulosti nebezpečné, preventívne chrániť. V spoločnosti sa takéto ochorenia momentálne vyskytujú len zriedkavo. Na priloženom obrázku 1 môžeme pozorovať klesajúci trend v počte infekcií na osýpky na 100 000 obyvateľov v Spojených štátoch amerických. Po objavení vakcíny voči tomuto ochoreniu v roku 1963 a jej následnej aplikácii na širokú verejnosť sa výskyt osýpok v USA rapídne znížil a výhody očkovania sa preto v tomto smere nedajú popierať.



Obr. 1: Počet výskytov osýpok na 100 000 obyvateľov v jednotlivých štátoch USA [19]

Kedysi zvyklo počas epidémií infekčných chorôb mnoho detí umierať. Vďaka dostupnosti niekoľkých druhov vakcín, najmä pre deti je to však minulosť. Sú veľmi efektívne a väčšina z nich je schopných predchádzať chorobám s 90-99% účinnosťou [3].

Vďaka očkovaníu by sa niektoré choroby dali kompletne zneškodniť. Definícia vyhubenia choroby (z anglického eradication) sa počas histórie menila. Mnohokrát sa viedli spory o tom, či sa jedná o kompletné vničení choroby v celej populácii alebo len na regionálnej úrovni. Posledná známa definícia eradikácie, ktorú budeme používať je uvedená v [4].

Definícia 1.1. Eradikácia

Absencia patogénu na definovanej geografickej oblasti, ktorá je výsledkom cielenej činnosti proti takémuto patogénu.

Benefity globálneho zneškodnenia choroby sú zrejmé. Okrem zdravotných výhod sú to aj nižšie súhrnné zdravotné náklady, jednoduchšie prijatie iných zdravotných intervencií a vylepšenie kultúry prevencie. Z ekonomického hľadiska sú náklady na kontrolu a liečbu už vypuknutých ochorení vysoké. Oproti tomu sú náklady na vakcináciu oveľa nižšie. Ako je uvedené v [4] na globálnej úrovni došlo iba k eradikácii kiahní (pravé kiahne). Kiahne si však netreba mýliť s ovčimi kiahňami, ktoré sú ľahko liečiteľné. Na regionálnej úrovni bola, v Americkom regióne v roku 2009 eradikovaná rubeola (ružienka). Americký región je jeden z 6 regiónov podľa delenia WHO (World Health Organisation). Do roku 1988 viac ako tretina krajín sveta eradikovala detskú obrnu a momentálne prebieha iniciatíva na globálne zneškodnenie tohto ochorenia. Medzi ďalšími potenciálnymi kandidátmi na globálnu eradikáciu sú osýpky, rubeola, či mumps.

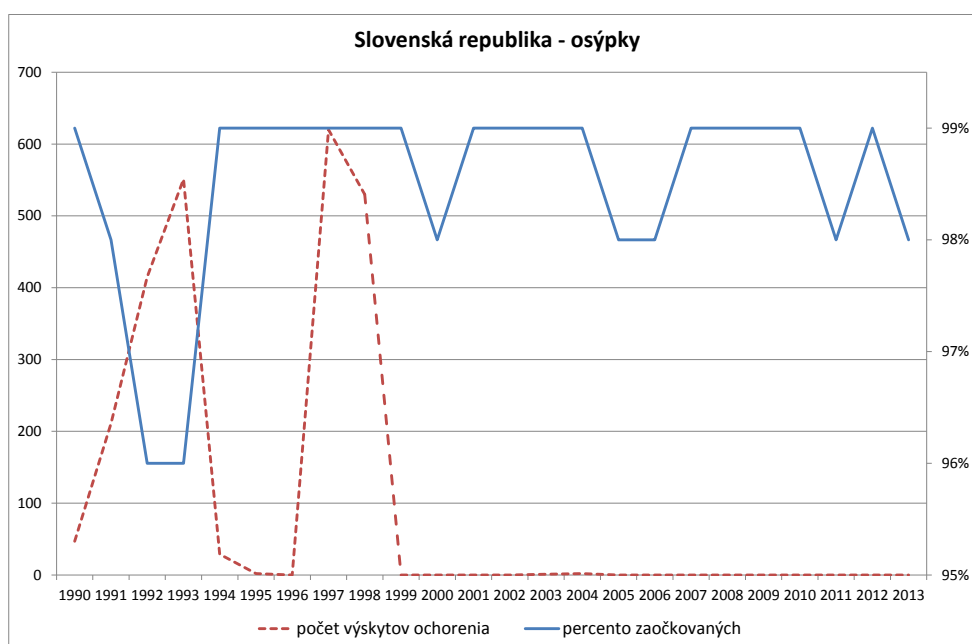
Očkovanie na území Slovenskej republiky je prítomné už po mnohé roky. Československo bolo prvým štátom na svete, kde došlo k vničeniu detskej obrny. Taktiež sa rapídne znižoval výskyt ďalších infekčných ochorení, proti ktorým sa začalo vakcinovať. Na Slovensku je očkovanie, ktoré je povinné hrazené štátom.

1.2 Osýpky

V našej práci sa budeme zaoberať osýpkami a vakcináciou proti nim. Jedná sa o vysoko nákazlivé vírusové ochorenie. Pravdepodobnosť, že sa nechránený človek infikuje po kontakte s infikovaným človekom je viac ako 90% [16]. Vyskytuje sa iba u ľudí a napriek bezpečnej a efektívnej vakcíne sa na celom svete stále vyskytujú prípady výskytu tohoto ochorenia. Očkovacia látka sa vyvinula v roku 1963 a od roku 1971 je dostupná kombinovaná vakcína voči mumpsu, osýpkam a rubeole, známa ako MMR vakcína (ang.

mumps, measles, rubella), ktorá sa pre maximálnu ochranu podáva v dvoch dávkach. Prvá dávka je injekčne podávaná medzi 12 a 18 mesiacom života, druhá dávka môže byť poskytnutá už mesiac po prvej dávke. Na Slovensku sa druhá dávka podáva po dovŕšení 11 rokov. Kľúčom k zníženiu počtu úmrtí na globálnej úrovni je vakcinácia a to najmä v krajinách s nízkym pokrytím. Po vakcíne alebo po vyliečení získava človek celoživotnú imunitu. Do roku 2020 WHO plánuje s eradikáciou osýpok v piatich WHO regiónoch. V poslednom, šiestom regióne sa ráta so zneškodnením už skôr.

Na obrázku 2 je vykreslený počet výskytov osýpok a pokrytie vakcínou v populácii na území Slovenskej republiky. Môžeme pozorovať, že po roku 1990 miera vakcinácie začala klesať. Následne boli zaznamenané dve vlny epidémie, pričom po prvej vlne sa podiel novozačkovaných ľudí zvýšil a do roku 2013 dosahoval tento podiel hodnoty v rozmedzí 98%-99%. Pri takejto vysokej miere zaočkovania bola neskôr incidencia osýpok rovná nule. Ako zdroj dát nám slúžila databáza WHO [17], [18].



Obr. 2: Výskyt ochorenia a pokrytie populácie vakcínou proti osýpkam v SR. Zdroj údajov: [17], [18]

Choroba sa prenáša cez kontaminovaný vzduch a kvapôčky v ňom pri kontakte s nakazeným človekom. Medzi symptómy patrí vysoká horúčka, zápal očných spojoviek a typické vyrážky, ktoré sa postupne šíria od tváre na nižšie časti tela. Vážnejší priebeh choroby je pravdepodobnejší u slabo živených detí s nedostatkom vitamínu A alebo pri oslabenom imunitnom systéme. Osýpky môžu spôsobiť aj veľmi vážne komplikácie ako slepota, encefalitída a závažné ochorenia dýchacích ciest. Tieto problémy môžu vyústiť v smrť, čo nastáva v 5-10% prípadov infikovaných detí v rozvíjajúcich sa krajinách [16].

1.3 Politika dobrovoľného očkovania

Diskusia širokej verejnosti o nepriaznivých účinkoch vakcinácie má za následok vznik rôznych hnutí, ktoré vyjadrujú svoj nesúhlas s očkovaním detí. Títo odporcovia väčšinou podceňujú riziká plynúce z nakazenia sa infekciou, prípadne preceňujú riziká plynúce z očkovania. Snahou takýchto skupín je presadenie dobrovoľného očkovania.

Ak je dostatočné percento populácie imúnne voči chorobe (očkovaním alebo prirodzene), tak vo vnímaní ľudí aj veľmi malé riziko spojené s vakcináciou preváži riziko z nákazy. Mnoho ľudí sa preto spolieha na takzvanú kolektívnu imunitu a nedajú sa zaočkovať, pretože existuje len malá pravdepodobnosť, že sa nakazia.

Definícia 1.2. Kolektívna imunita (*ang. Herd immunity*)

Kolektívna imunita je ochrana nezočkovaných jedincov proti infekcii, pri dostatočnej miere zaočkovanej populácie.

Je to dôsledok nadobudnutej imunity medzi jednotlivcami, ktorý môže znížiť riziko infikovania sa chorobou pre neimúnnych jedincov. Čím viac ľudí je zaočkovaných, tým je menšia motivácia pre ľudí sa zaočkovať a tým pádom nepodstúpiť vnímané riziká z neho vyplývajúce. Vlastný záujem jednotlivca môže pri politike dobrovoľného očkovania zabrániť kompletnému vyhubeniu choroby, ktorej sa dalo zabrániť očkovaním. Avšak pre populáciu s dostatočne vysokou mierou zaočkovania sa choroba dá vyníčiť aj bez toho, aby všetci podstúpili vakcináciu.

V súčasnosti je dostupná široká škála očkovacích látok, preto sa mnohokrát líšia aj očkovacie programy v rôznych krajinách. Rozdiel je v type podávanej vakcíny, počte dávok, období života, kedy sú podávané. Veľké odlišnosti však môžeme nájsť v tom, či je očkovanie v danej krajine pre danú chorobu povinné alebo nie, prípadne, či je

odporúčané. Odporúčané očkovanie je podľa [8] definované ako očkovanie, ktoré je zahrnuté v národnom imunizačnom programe pre všetky alebo pre bližšie určené skupiny obyvateľstva, nezávisle od toho, či je hradené štátom alebo nie. Povinné očkovanie je očkovanie, ktoré podľa zákona musí podstúpiť každé dieťa. Rodič v takom prípade nemá možnosť voľby a musí dať svoje dieťa zaočkovať bez ohľadu na to, či existujú legálne alebo ekonomické dôsledky za odmietnutie podania vakcíny svojmu dieťaťu. Príkladom takýchto dôsledkov môže byť finančná pokuta, problémy s návštevou štátnych škôl, prípadne právna dohra.

Podľa [8] 15 z 29 krajín Európy nemá žiadne povinné očkovanie, zatiaľ čo zvyšných 14 má povinnú vakcináciu aspoň voči jednému ochoreniu. Napriek tomu sa dodržiava miera zaočkovania aj v krajinách, kde je očkovanie iba odporúčané, na relatívne vysokej úrovni. V tabuľke (1) je znázornený prehľad podmienok plnenia detských vakcinačných programov pre vybrané krajiny Európskej Únie a pre vybrané infekčné ochorenia. Ako môžeme pozorovať v tabuľke (1) Slovensko je jedna z mála krajín, kde je očkovanie povinné pre väčšinu ochorení. Celkovo bolo v roku 2011 povinné dať sa zaočkovať proti 9 ochoreniam a proti 2 ochoreniam sa boli povinní dať zaočkovať ľudia s rizikom [8]. Vďaka tomu je výskyt ochorení, proti ktorým sa dá vakcinovať na Slovensku nízky.

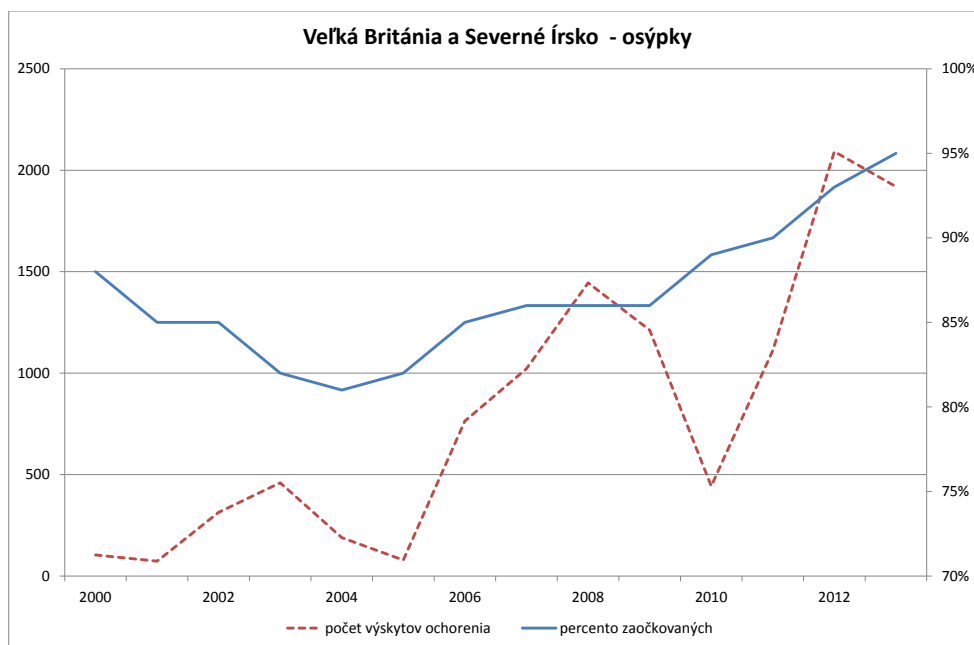
Dobrovoľné očkovanie môže vyústiť v problém takzvaného čierneho pasažiera. Takyto ľudia neplatia rizikom z podstúpenia vakcinácie, ale využívajú výhody malej pravdepodobnosti nakazenia, v prípade dostatočnej miery zaočkovania v populácii. Čím je viac ľudí zaočkovaných, tým je pre nezaočkovaných jedincov nižšia pravdepodobnosť, že sa nakazia, práve vďaka kolektívnej imunite. Mnoho ľudí si je vedomých toho, že kolektívna imunita sa dá využiť v ich prospech. Dobrovoľné očkovanie preto významne sťažuje eradikovanie jednotlivých ochorení. Ak sa nájde dosť ľudí, ktorí neprijmu vakcínu, môže dôjsť k epidémii. Takéto prípady nastávajú počas období, ktoré sa nazývajú očkovacia panika (ang. vaccine scare). Dôvodom vzniku takýchto paník môžu byť obavy z bezpečnosti vakcíny, či podcenenie rizík z nákazy chorobou. Aj mierne zvýšenie vnímaného rizika vyplývajúceho z vakcinácie v kombinácii s nízkym výskytom ochorenia v populácii môže mať za dôsledok výrazný pokles miery zaočkovania v populácii.

Krajina	MMR	Čierny kašeľ	Detská obrna	Tetanus	Ovčie kiahne
Belgicko	OV	OV	PV	OV	OR
Bulharsko	PV	PV	PV	PV	A
Cyprus	OV	OV	OV	OV	OV/OR
Česká republika	PV	PV	PV	PV	OR
Dánsko	OV	OV	OV	OV	OR
Fínsko	OV	OV	OV	OV	A
Holandsko	OV	OV	OV	OV	A
Írsko	OV	OV	OV	OV	OR
Litva	PV	PV	PV	PV	PV
Lotyšsko	OV	OV	OV	OV	OR
Luxembursko	OV	OV	OV	OV	OV
Maďarsko	PV	PV	PV	PV	A
Nemecko	OV	OV	OV	OV	OV
Nórsko	OV	OV	OV	OV	A
Poľsko	PV	PV	PV	PV	OR
Portugalsko	OV	OV	OV	OV/PR	A
Rakúsko	OV	OV	OV	OV	OR
Rumunsko	PV	PV	PV	PV	A
Slovensko	PV	PV	PV	PV	A
Slovinsko	PV	PV	PV	PV	OR
Švédsko	OV	OV	OV	OV	A
Veľká Británia	OV	OV	OV	OV	OR

Tabuľka 1: Podmienky plnenia detských vakcinačných programov [8]

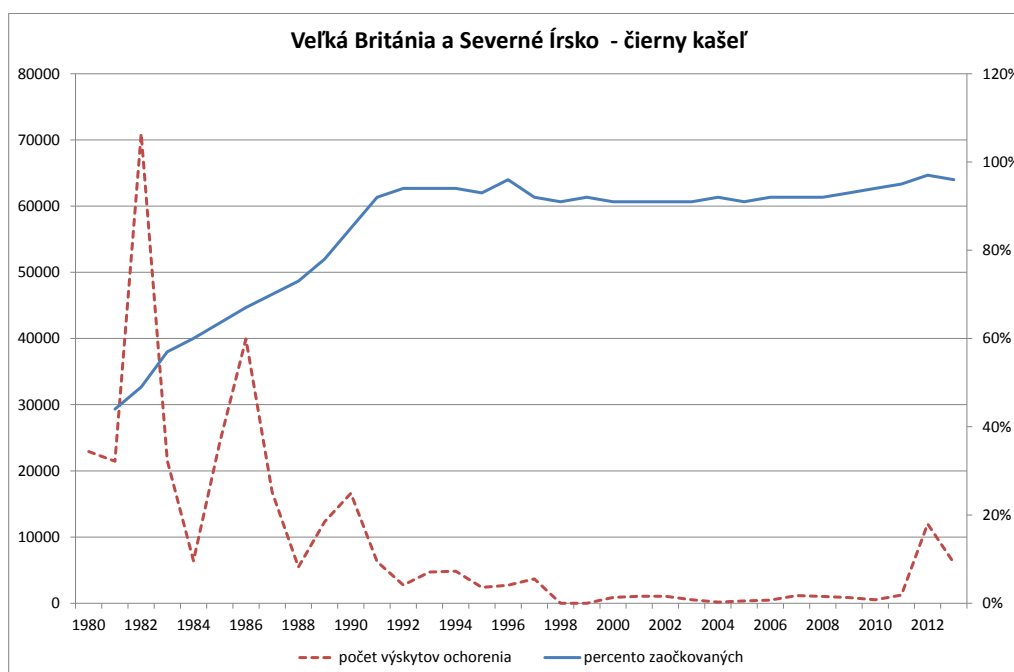
A - absencia odporúčania, OR - odporúčané pre ľudí s rizikom, OV - odporúčané pre všetkých, PR - povinné pre ľudí s rizikom, PV - povinné pre všetkých

V roku 1998 bola vydaná publikácia A. Wakefielda v medicínskom časopise *The Lancet*, v ktorej sa tvrdilo, že MMR vakcína môže spôsobiť ochorenia hrubého čreva a autistické ochorenia [15]. V populácii sa nadobudla verejná mienka, že táto vakcína je škodlivá a na začiatku tohto tisícročia sa preto dal pozorovať, v USA, vo Veľkej Británii a Írsku, pokles vakcinácie voči osýpkam, mumpsu a rubeole. Táto panika vyvrcholila do výskytu mnohých prípadov ochorení a úmrtí na osýpky a mumps. Ako sa však neskôr ukázalo vo viacerých štúdiách [14], [6], článok Wakefielda bol podvrh a publikácia bola stiahnutá. Nárast hladiny zaočkovania v populácii však po sérii epidémií rástol pomaly. Na priloženom obrázku 3 môžeme, po poklese miery zaočkovania, pozorovať výskyt väčšieho počtu ochorení v rokoch 2003, 2008 a 2012. Už po prvej epidémii, začínali rodičia dávať deti očkovať vo väčšej miere. Pokrytie vakcínou však nebolo dostatočne vysoké a postupne sa vyskytli ďalšie dve epidémie. Porovnaním obrázkov 2 a 3 si môžeme všimnúť, že na Slovensku je dlhodobo miera zaočkovania vyššia ako miera zaočkovania vo Veľkej Británii a Severnom Írsku. Dôvodom môže byť povinná vakcinácia na Slovensku, v protiklade s dobrovoľným očkovaním v druhom prípade.



Obr. 3: Výskyt ochorenia a pokrytie populácie vakcínou proti osýpkam vo Veľkej Británii a Severnom Írsku. Zdroj údajov [17], [18]

Ďalším príkladom vakcinačnej paniky je epidémia čierneho kašľa okolo roku 1970 vo Veľkej Británii a Severnom Írsku. Obavy ľudí z bezpečnosti vakcíny proti čiernemu kašľu spôsobili výrazný pokles hladiny zaočkovania v populácii. Výsledkom boli epidémie vo viacerých krajinách a z toho vyplývajúce vážne zdravotné ťažkosti až smrť. Obnovenie dostatočnej miery zaočkovania trvalo niekoľko rokov a preto môžeme na obrázku 4 pozorovať zvýšený výskyt ochorenia aj dlhšiu dobu po vakcinačnej panike.



Obr. 4: Výskyt ochorenia a pokrytie populácie vakcínou proti čiernemu kašľu vo Veľkej Británii a Severnom Írsku. Zdroj údajov: [17], [18]

Tak ako znížená miera zaočkovania v populácii vedie k vyššiemu počtu vypuknutí ochorenia, na druhej strane, epidémie infekčných ochorení môžu mať za následok zvýšenú mieru zaočkovania. Môžeme to pozorovať napríklad pri čiernom kašľu vo Veľkej Británii a Severnom Írsku, kde po vyššom výskyte tohto ochorenia došlo k zvýšenému príjmu vakcíny. Podobné správanie sa dalo pozorovať aj v prípade vyššie spomenutého väčšieho výskytu osýpok vo Veľkej Británii a Severnom Írsku. Dôvodom vyššej miery vakcinácie v takýchto prípadoch môže byť to, že si sami uvedomia riziká vyplývajúce z ochorenia. Ďalšou príčinou môže byť zvýšená snaha vakcinačných programov.

2 Matematické modely v epidemiológii

V tejto kapitole sa venujeme vzniku a vývoju matematických modelov v epidemiológii. Popisujeme zložkový model, s ktorým budeme ďalej pracovať. V poslednej časti kapitoly sa zaoberáme dôležitou charakteristikou ochorenia, ktorou je základné reprodukčné číslo. Táto veličina sa objavuje v skúmaných modeloch a ako neskôr ukážeme, má v nich dôležitú úlohu.

2.1 História matematickej epidemiológie

Nasledujúce informácie o matematike v štúdiu ochorenia sme čerpali z [9]. Matematika sa v epidemiológii používa už vyše troch storočí a jej úlohou je skúmať šírenie patogénov v populácii. Vďaka nej sa dá predvídať, ako infekčné ochorenie postupuje a následne predpovedať možnú epidémiu. Takisto vďaka matematickým metódam je možné objektívne objasniť dôsledky zdravotných zásahov, akými je aj očkovanie širokej verejnosti.

Prvým autorom, ktorý využíval kvantitatívny prístup v štúdiu ochorenia a úmrtí z nich plynúcich bol J. Graunt [5]. O storočie neskôr D. Bernoulli [2] využil teoretický matematický prístup na skúmanie kiahní a dôsledkov ich výskytu. V roku 1854 využitím štatistických dát výskytu cholery J. Snow ukázal, že chorobu je možné prenášať pitnou vodou. Jeho objav zaznamenal veľký úspech a po dlhú dobu nebol v matematickej epidemiológii prekonaný. Neskôr Hamer [7] prišiel s deterministickým modelom v diskretnom čase, ktorý bol založený na myšlienke rozdelenia populácie na základe ich zdravotného stavu vyplývajúceho zo skúmaného patogénu. Takto bola populácia rozdelená na zdravých a infikovaných jedincov. Model je popísaný rovnicou:

$$\Delta I(t) = \beta S(t)I(t), \quad (1)$$

kde $S(t)$ je počet ľudí náchylných na chorobu (ang. susceptible) a $I(t)$ je počet infikovaných ľudí (ang. infected) v časoch $t = 0, 1, 2, \dots$. β je stredná miera prenosu choroby.

2.2 Kompartimentové modely

Od konca prvej svetovej vojny, kedy vypukla pandémia španielskej chrípky sa stala teória matematickej epidemiológie skutočnou výzvou. Postupne sa začala používať spojitá verzia vyššie spomenutej rovnice. Neskôr v roku 1927 bol model pozostávajúci zo sústavy epidemiologických rovníc formulovaný Kermackom a McKendrickom [12]. Populácia je v tomto modeli rozdelená na 3 zložky, kde $S(t)$ je podiel ľudí náchylných na chorobu, $I(t)$ je podiel infikovaných ľudí a $R(t)$ je podiel vyzdravených ľudí (ang. recovered) v čase t . Z podielu infikovaných ľudí v čase t , vieme určiť množstvo výskytov ochorenia v populácii. Vďaka takémuto deleniu sú podobné modely známe ako zložkové modely.

Obyčajné diferenciálne rovnice popisujúce daný model majú nasledujúci tvar:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t).\end{aligned}\tag{2}$$

V predchádzajúcich rovniciach γ označuje mieru uzdravenia a daný model sa označuje ako SIR model. Momentálne používané deterministické SIR modely sú založené na systéme rovníc (2). V týchto modeloch sú pomery náchylných, infikovaných a uzdravených ľudí funkciou času. Tento deterministický model je dostatočnou aproximáciou stochastického modelu, ak je veľkosť populácie dostatočne veľká. V čase objavu bolo hlavným významom modelu (2) to, že matematickým prístupom ukázal, že aj pri veľkých epidémiách infekčného ochorenia sa nemusia všetci náchylní na chorobu nutne nakaziť.

Pri ochoreniach s krátkou infekčnou periódou sa pomer náchylných, infikovaných a uzdravených ľudí mení s vyššou frekvenciou. Epidémie takýchto ochorení sa navyše vyskytujú v cykloch, kvôli zmenám počtu náchylných v čase. Počas epidémií ochorenia počet náchylných ľudí výrazne klesá, keďže viac ľudí pribúda do skupiny infikovaných a vyzdravených. Epidémia potom nemôže prepuknúť znova, kým počet náchylných

nevzrastie znova na dostatočne vysokú úroveň. Takýto rast nastáva potom, čo sa narodí postačujúci počet detí, ktoré nebudú vakcinované.

Štandardný SIR model predpokladá, že demografické zmeny sú zanedbateľné, čo znamená, že úmrtia tak ako aj narodenia sú zanedbateľné počas obdobia epidémie. Takýto predpoklad však nemôžeme formulovať pre ochorenia pre ktoré sú typické dlhodobé epidémie. Keďže pri epidémiách, ktoré trvajú dlhší čas je nutné zohľadniť demografické zmeny, tak bol tento predpoklad neskôr vylúčený a odvodený model, ktorý zohľadňoval spomenuté aspekty:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \mu - \beta S(t)I(t) - \mu S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \mu R(t),\end{aligned}\tag{3}$$

kde μ je stredná miera úmrtia respektíve stredná miera pôrodnosti vyjadrená v pomere na obyvateľa. Rovnosť mortality a natality zabezpečuje konštantnú veľkosť populácie. SIR model je založený na predpoklade, že každý infikovaný človek je schopný prenášať infekciu a neskôr, ak sa vylieči, tak zostáva plne imúnny voči chorobe. Ďalším predpokladom je, že doba po ktorú zostáva jedinec v jednej zo zložiek je exponenciálne rozdelená.

Na popísanie šírenia rôznych typov infekcií v populácii sa dá model rozšíriť pridaním ďalších zložiek ako napríklad zložky infikovaných, ale nie nákazlivých ľudí označovaných $E(t)$. Takýmto pridaním ďalšej zložky, by sme dostali SEIR model. Ďalšími možnosťami sú SIS modely, v ktorých sa predpokladá, že vyliečený jedinec sa môže opäť infikovať, prípadne SIRS modely, ak ide o dlhšie trvajúce epidémie. Takisto existuje MSEIR model so zložkou $M(t)$, ktorá označuje ľudí, ktorý sa narodila s pasívnou imunitou získanou od matky.

V našej práci však budeme pracovať so štandardným SIR modelom. Tento model a jeho varianty sa bežne používajú na modelovanie detských ochorení a preto je pre nás vhodný na modelovanie vývoja osýpok v populácii. Používať ho však budeme v miernej modifikácii, ako je uvedené v práci Baucha [1] z roku 2004. Oproti modelu

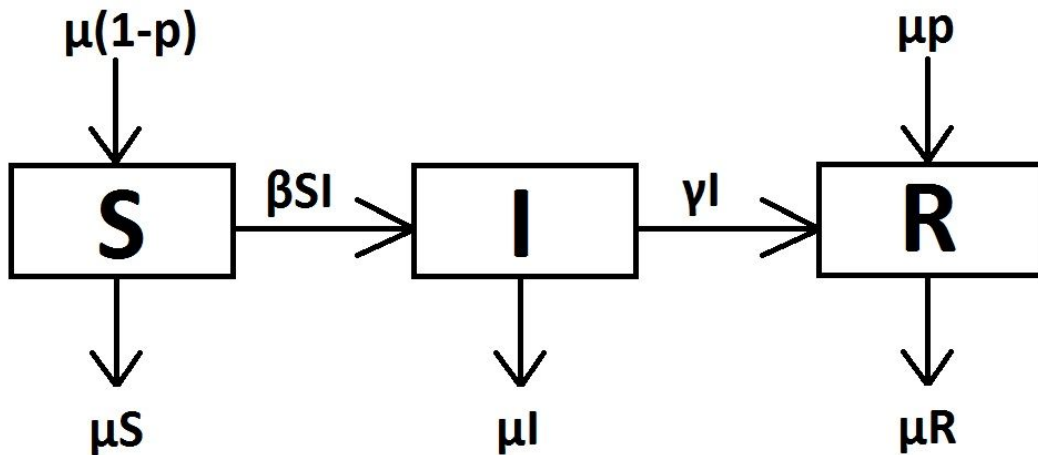
(3) nastane zmena v tom, že namiesto toho, aby sa všetci jedinci rodili do modelu len k skupine náchylných, bude časť ľudí, ktorá sa dá vakcinovať pribúdať k skupine vyzdravených, teda imúnnych voči chorobe. Zložka $R(t)$ v tomto prípade teda obsahuje všetkých imúnnych ľudí, či už prirodzene po prekonaní choroby alebo po vakcinácii. Ďalším predpokladom je, že očkovanie sa dá vykonať iba v skorom veku, teoreticky pri narodení a poskytuje celoživotnú imunitu voči danému patogénu. Rátame s tým, že vakcína je 100 % účinná. Takýmto spôsobom nie je možné, aby sa z očkovaného človeka sa stal v budúcnosti neočkovaný, pričom ani opačný prípad, kedy sa z neočkovaného neskôr stane očkovaný nemôže nastať. Takisto predpokladáme homogenitu a teda, že ľudia sa stretávajú náhodne a nie iba v malých skupinách, štruktúra obyvateľstva sa nemení a parametre modelu platia pre všetkých jedincov rovnako. Systém rovníc s ktorým budeme pracovať teda bude mať tvar:

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \mu(1-p) - \beta S(t)I(t) - \mu S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \mu p + \gamma I(t) - \mu R(t),\end{aligned}\tag{4}$$

kde p je percento účinne zaočkovanej populácie, pričom sa predpokladá, že jednotlivec nebol infikovaný predtým ako sa dal očkovať. Tretia rovnica je v modeli (4) nadbytočná, keďže $S + I + R = 1$.

Model sa dá graficky znázorniť diagramom 5, kde šípky znázorňujú, s akou frekvenciou vstupujú, respektíve vystupujú jednotlivci do alebo z daných zložiek S, I, R .

Šípky smerujúce zhora nadol k jednotlivým zložkám znázorňujú pomer jednotlivcov, ktorí vstupujú do daných zložiek narodením a zároveň nezaočkovaním v prípade náchylných jednotlivcov alebo narodením a zaočkovaním v prípade zložky imúnnych jednotlivcov. Šípky smerujúce zhora nadol od jednotlivých zložiek znázorňujú úmrtnostnú mieru jednotlivcov v daných zložkách. Mierou βSI sa náchylní ľudia nakazia a stanú sa z nich infikovaní. Miera γI udáva pomer infikovaných, ktorí sa vyliečia za dobu $1/\gamma$.



Obr. 5: Diagram SIR modelu

2.3 Reprodukčné číslo

V epidemiológii sa často charakterizuje infekčné ochorenie reprodukčným číslom. Reprodukčné číslo R_0 je definované ako stredná hodnota efektívnych kontaktov jedného typického infikovaného človeka počas infekčného obdobia v plne náchylnej populácii pre skúmané konkrétne infekčné ochorenie [11]. Kontakt medzi infikovaným a náchylným človekom je definovaný ako efektívny, ak je choroba prenesená na neinfikovaného človeka. Osýpky sú jedny z najinfekčnejších ochorení a preto je aj reprodukčné číslo vysoké a jeho hodnota je v rozmedzí 12-18. Podľa [10] sa dá R_0 vypočítať ako:

$$R_0 = \beta \times n \times \frac{1}{\gamma}, \quad (5)$$

kde β je miera prenosu ochorenia z jedného infikovaného človeka na náchylného človeka za jeden kontakt. $\frac{1}{\gamma}$ je priemerná dĺžka trvania daného infekčného ochorenia a n je priemerný počet kontaktov jedného človeka za jeden deň.

Reprodukčné číslo sa vyskytuje aj v našom SIR modeli a po prepísaní druhej rovnice v modeli (4) dostávame:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\gamma + \mu)I \\ &= (\gamma + \mu)I \left(\frac{\beta}{\gamma + \mu} S - 1 \right) \\ &= (\gamma + \mu)I (R_0 S - 1). \end{aligned} \tag{6}$$

Reprodukčné číslo má teda tvar:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}. \tag{7}$$

2.3.1 Odvodenie tvaru reprodukčného čísla v SIR modeli

Na tomto mieste odôvodníme a odvodíme tvar reprodukčného čísla ako je uvedený v rovnici (7). R_0 ako bolo spomenuté vyššie označuje strednú hodnotu náhodného počtu sekundárnych prípadov infekcie z jedného primárneho prípadu v inak plne náchylnej populácii. Túto náhodnú premennú označíme X a má Poissonovo rozdelenie s parametrom β , $X \sim Poiss(\beta)$. Podmienená pravdepodobnosť, že jeden infikovaný jedinec nakazí k jedincov do času t za podmienky, že ostane infekčný do času t sa dá vyjadriť ako:

$$P(X = k | Z = t) = e^{-\beta t} \frac{(\beta t)^k}{k!},$$

kde Z je čas do kedy neprestane byť jeden infikovaný jedinec v plne náchylnej populácii infekčný. Táto náhodná premenná Z je exponenciálne rozdelená s parametrom $(\gamma + \mu)$, čo znamená, že jedinec do času t zostane infekčný a zároveň nezomrie. Hustotu tohto rozdelenia teda vieme vyjadriť ako

$$f(t) = \begin{cases} (\beta + \mu)e^{-(\beta + \mu)t} & , t \geq 0, \\ 0 & , t < 0. \end{cases}$$

Po označení $\beta + \mu = \delta$ môžeme pravdepodobnosť, že jeden infikovaný človek nakazí k jedincov zapísať v nasledovnom tvare:

$$\begin{aligned}
 P(X = k) &= \int_0^\infty e^{-\beta t} \frac{(\beta t)^k}{k!} \delta e^{-\delta t} dt = \|\text{per partes}\| \\
 &= \left[-\frac{\delta \beta^k}{k!} \frac{t^k}{\beta + \delta} e^{-(\beta + \delta)t} \right]_0^\infty + \frac{\beta^k \delta}{\beta + \delta} \int_0^\infty \frac{t^{k-1}}{(k-1)!} e^{-(\beta + \delta)t} dt \\
 &= \frac{\beta^k \delta}{\beta + \delta} \int_0^\infty \frac{t^{k-1}}{(k-1)!} e^{-(\beta + \delta)t} dt = \|(k-1) \text{ krát per partes}\| \\
 &= \frac{\beta^k \delta}{(\beta + \delta)^k} \int_0^\infty e^{-(\beta + \delta)t} dt = \frac{\beta^k \delta}{(\beta + \delta)^{k+1}}.
 \end{aligned}$$

Následne vieme vyjadriť strednú hodnotu z vypočítanej pravdepodobnosti:

$$\begin{aligned}
 R_0 = E[X] &= \sum_{k=1}^\infty k \frac{\delta \beta^k}{(\beta + \delta)^{k+1}} = \frac{\delta}{\beta + \delta} \sum_{k=1}^\infty k \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^k \\
 &= \frac{\delta}{\beta + \delta} \left[\frac{\beta}{\beta + \delta} + 2 \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + 3 \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^3 + \dots \right] \\
 &= \frac{\delta}{\beta + \delta} \frac{\beta}{\beta + \delta} \left\{ \left[1 + \frac{\beta}{\beta + \delta} + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^3 + \dots \right] \right. \\
 &\quad \left. + \frac{\beta}{\beta + \delta} \left[1 + \frac{\beta}{\beta + \delta} + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^3 + \dots \right] \right. \\
 &\quad \left. + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 \left[1 + \frac{\beta}{\beta + \delta} + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^3 + \dots \right] + \dots \right\} \\
 &= \frac{\delta \beta}{(\beta + \delta)^2} \left[1 + \frac{\beta}{\beta + \delta} + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + \dots \right] \left[1 + \frac{\beta}{\beta + \delta} + \left(\frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2 + \dots \right] \\
 &= \frac{\delta \beta}{(\beta + \delta)^2} \left[\frac{1}{\left(1 - \frac{\beta}{\beta + \delta} \right)^2} \right] = \frac{\beta}{\delta} = \frac{\beta}{\gamma + \mu}.
 \end{aligned}$$

V poslednom výpočte sme rozpísali sumu a následne použili vzorec na výpočet súčtu geometrického radu. Výsledkom vypočítanej strednej hodnoty je tvar reprodukčného čísla ako je uvedený v SIR modeli.

2.3.2 Odvodenie kritickej hodnoty miery zaočkovania

Sledujúc rovnicu (6), ak $R_0S - 1 > 0$, tak $dI/dt > 0$, čo znamená, že sa pomer infikovaných jedincov zvyšuje a dochádza k epidémii. V opačnom prípade, k epidémii nemôže dôjsť, keďže počet infikovaných bude klesajúca funkcia času a podmienka na reprodukčné číslo je v tomto prípade vyjadrená:

$$R_0 < \frac{1}{S}. \quad (8)$$

V plne náchylnej populácii, teda ak $S = 1$, je podmienka na eradikovanie choroby určená nerovnicou $R_0 < 1$. Infekcia v takejto populácii po vstupe infikovaného človeka z dlhodobého hľadiska zanikne. Ak je $R_0 > 1$, tak vstup infikovaného človeka do plne náchylnej populácie môže mať za následok epidémiu. Čím je hodnota R_0 vyššia, tým je ťažšie kontrolovať epidémiu.

Infekčné ochorenie je endemické, ak je trvalo sa vyskytujúce v populácii bez vstupu akýchkoľvek vonkajších faktorov. Takýto jav nastáva, ak v priemere každý infikovaný človek nakazí presne jedného náchylného človeka v plne náchylnej populácii. Ak by infikovaný človek nakazil viac ako jedného človeka, tak môže vypuknúť epidémia. Ak by nakazil prenášač menej ako jedného človeka, tak by sa choroba dala eradikovať. Matematicky sa podmienka endémie v prípade plne náchylnej populácie dá zapísať pomocou reprodukčného čísla, $R_0 = 1$. Reprodukčné číslo v populácii, kde je pomer náchylných ľudí rovný S , vynásobené týmto podielom sa musí rovnať jednej, aby infekčné ochorenie bolo endemické a aby nedošlo k epidémii $R_0S = 1$.

Z rovnice $R_0S = 1$ takisto vyplýva, že pri podmienke endemického stavu ochorenia, podiel náchylných jedincov klesá s rastúcim reprodukčným číslom. Znamená to, že pri vysoko infekčnom ochorení s vysokým reprodukčným číslom, stačí menší podiel náchylných obyvateľov na to, aby sa choroba stabilne udržala v populácii.

Predpovede SIR modelu (4) závisia od kritickej hodnoty miery zaočkovania v populácii p_{krit} , po prekročení ktorej dochádza k eliminácii ochorenia v populácii. Táto hodnota určuje hladinu kolektívnej imunity. Ak je miera zaočkovania medzi obyvateľstvom nižšia ako kritická hodnota, tak sa choroba v takejto populácii môže šíriť ďalej. Prekročením kritickej hladiny zaočkovania je možné chorobu eliminovať.

V plne náchylnej populácii sa podiel ľudí, ktorý je potrebné efektívne zaočkovať, tak aby sa dosiahla kolektívna imunita dá vypočítať z rovnice (8). Ak sa v plne náchylnej populácii dosiahne miera zaočkovania rovná p_{krit} , tak podiel náchylných ľudí bude v takomto prípade $1 - p_{krit}$. Z nerovnice (8) potom vyplýva

$$R_0(1 - p_{krit}) < 1.$$

Úpravou predchádzajúceho výrazu dostávame kritickú hodnotu miery zaočkovania, pri ktorej prekročení dochádza k eradikácii infekčného ochorenia z populácie.

$$p_{krit} = \begin{cases} 0 & , \text{ak } R_0 \leq 1, \\ 1 - \frac{1}{R_0} & , \text{ak } R_0 > 1. \end{cases} \quad (9)$$

3 Teória hier

V tejto časti popisujeme prístup teórie hier na nájdenie optimálnej stratégie pri možnosti voľby, či dieťa dať zaočkovať alebo nie.

Pri rozhodovaní, či zaočkovať svoje deti, rodičia zohľadňujú riziká z nežiadúcich účinkov z očkovania, pravdepodobnosť, že sa ich dieťa nakazí a riziká z toho plynúce. Rozhodnutia jednotlivcov sú nepriamo ovplyvnené rozhodnutiami ostatných rodičov, pretože súhrn týchto rozhodnutí určuje mieru kolektívnej imunity. Tieto rozhodnutia však môžu závisieť od mnohých faktorov, ako napríklad dôvera voči zdravotníctvu, vnímané riziká z očkovania a z choroby a vzájomné pôsobenie jednotlivcov.

Populačná teória hier sa snaží predpovedať správanie jednotlivcov, kde výplata stratégií jednotlivcov závisí od stratégií ostatných hráčov v populácii. Do modelu teórie hier zahrnieme epidemiologický SIR model, kde budeme skúmať správanie populácie pod dobrovoľným očkovaním detských chorôb. Týmto prístupom dokážeme analyzovať, ako vnímanie rizika ovplyvňuje očakávaný príjem vakcíny a hladinu pokrytia vakcínou v populácii. Predpokladáme, že všetci hráči majú rovnakú informáciu.

3.1 Formulácia modelu

Model populačnej teórie hier, ktorý využívame v tejto podkapitole sme čerpali z [1].

Keďže skúmame ochorenia, ktorých vakcinácia sa vykonáva vo veľmi skorom veku, tak rozhodnutia o jej podstúpení sú prirodzene vykonávané rodičmi a nie deťmi samotnými.

Čistá stratégia jednotlivca je, že dá svoje dieťa zaočkovať alebo nie. Zmiešaná stratégia jednotlivca je pravdepodobnosť P , že sa rozhodne očkovať. Miera príjmu vakcíny v populácii je rovná pomeru zaočkovaných novorodencov. Je to teda priemer všetkých zahraných stratégií každého jednotlivca v populácii. Ak sa nevyskytne žiadna úmrtnosť spojená s chorobou alebo vakcínou, tak podiel očkovanej populácie p , bude rovný hladine príjmu vakcíny. Ignorujeme teda oneskorenia medzi zmenami v príjme vakcíny a odpovedajúcimi zmenami v celkovom pokrytí vakcínou.

Výplata jednotlivca je vyššia, ak riziko ochorenia (pravdepodobnosť nežiadúcich účinkov) je nižšie. Zavedieme teda premenné r_v a r_i , ktoré označujú riziká vyplývajúce

z vakcinácie resp. infekcie (nakazenie chorobou, ktorej sa dalo zabrániť očkovaním). π_p označuje pravdepodobnosť, že nezaočkovaný jedinec sa v konečnom dôsledku infikuje, ak hladina pokrytia vakcináciou v populácii je p . S týmto označením je výplata zaočkovaného jedinca $-r_v$, keďže predpokladáme, že vakcína je 100 % efektívna a teda riziká z infekcie pre neho neplynú. Výplata nezaočkovaného jedinca je $-r_i\pi_p$, ktorá zohľadňuje pravdepodobnosť nakazenia a nasledujúce z toho plynúce riziká. Zmiešaná stratégia zaočkovania s pravdepodobnosťou P pri miere zaočkovania v populácii p prináša očakávanú výplatu

$$E(P, p) = P(-r_v) + (1 - P)(-r_i\pi_p). \quad (10)$$

Model teórie hier s ktorým budeme naďalej pracovať sa teda dá kompaktno zapísať v nasledujúcom tvare:

Hráči

Rodičia potenciálnych adeptov na vakcináciu

Stratégia hráča

Čisté stratégie očkovať ($P=1$) / neočkovať ($P=0$)

Zmiešané stratégie P

Výplata hráča

Čisté stratégie

Zaočkovaný jedinec: $-r_v$

Nezaočkovaný jedinec: $-r_i\pi_p$

Zmiešané stratégie $P(-r_v) + (1 - P)(-r_i\pi_p)$

V súvislosti s očkovaním sa rodičia riadia podľa vnímaného rizika chorobnosti, ktoré sa môže signifikantne líšiť od skutočného rizika. Následkom toho, budeme interpretovať r_v a r_i ako vnímané riziká z vakcinácie, resp. z infikovania a $E(P, p)$ ako vnímanú výplatu. Hra zostane nezmenená, ak preškálujeme výplatnú funkciu konštantou, v našom

prípade r_i . Preto eliminujeme jeden z parametrov, ponechávajúc iba relatívne riziko $r = r_v/r_i$. Rovnicu očakávanej vnímanej výplaty vieme teda prepísať ako :

$$E(P, p) = -rP - \pi_p(1 - P). \quad (11)$$

3.2 Nashovo ekvilibrium

V tejto časti sa snažíme určiť stratégie, ktoré sa budú s veľkou pravdepodobnosťou hrať.

V situácii, kde väčšina populácie hrá stratégiu P a jednotlivci, ktorí hrajú hocijakú inú stratégiu Q vždy obdržia nižšiu výplatu ako tí, ktorí hrajú P , nazývame P Nashovým ekvilibrium. Na druhej strane, ak väčšina jednotlivcov hrá stratégiu Q , ale jednotlivci hrajúci stratégiu, ktorá je bližšie k P ako ku Q , obdržia vyššiu výplatu ako tí, ktorí hrajú Q , pre všetky $Q \neq P$, tak P je konvergentne stabilné. Ak P je Nashove ekvilibrium a každý momentálne hraje P , tak by nikto nemal meniť stratégiu. Ak P je konvergentne stabilné, tak bez ohľadu na to, aká stratégia je najviac zastúpená v populácii, by jednotlivci mali začať hrať stratégie bližšie k P a nakoniec prevziať stratégiu P . Spravidla je očakávané, že stratégia pozorovaná v skutočnej populácii musí byť konvergentne stabilné Nashove ekvilibrium [1].

Predpokladajme, že časť populácie ϵ sa vakcinuje s pravdepodobnosťou P a zvyšná časť sa vakcinuje s pravdepodobnosťou Q . Pretože ignorujeme akýkoľvek rozdiel medzi príjmom vakcíny $\epsilon P + (1 - \epsilon)Q$ a celkovým pokrytím vakcinácie v populácii p , tak môžeme určiť

$$p = \epsilon P + (1 - \epsilon)Q. \quad (12)$$

Výplata jednotlivca hrajúceho P je

$$E_P(P, Q, \epsilon) = E(P, \epsilon P + (1 - \epsilon)Q), \quad (13)$$

kým výplata jednotlivca hrajúceho Q je

$$E_Q(P, Q, \epsilon) = E(Q, \epsilon P + (1 - \epsilon)Q), \quad (14)$$

Rozdiel výplat pre jednotlivca hrajúceho P oproti výplate, ktorú obdrží hráč, ak hraje stratégiu Q je

$$\Delta E = E_P - E_Q = [\pi_{\epsilon P + (1-\epsilon)Q} - r] (P - Q), \quad (15)$$

Rozdiel výplat ΔE udáva motiváciu pre jednotlivca zmeniť stratégiu z Q na P . Ak je tento rozdiel kladný, tak sa hráčovi oplatí zostať pri stratégii P . Ak je záporný, tak sa hráčovi oplatí zmeniť stratégiu zo stratégie P na stratégiu Q . Pre akékoľvek relatívne riziko r , existuje jediná stratégia $P = P^*$, pre ktorú je ΔE striktne kladné pre všetky $Q \neq P^*$ a všetky podiely ϵ , kde $0 \leq \epsilon < 1$. Špeciálny prípad predchádzajúceho tvrdenia nastáva pre malý podiel jednotlivcov hrajúcich Q (ϵ blížiac sa k 1), z čoho vyplýva, že pri kladnej ΔE je P^* Nashove ekvilibrium.

Tvrdenie 3.1. *Pre ľubovoľné relatívne riziko r , existuje práve jedna stratégia $P = P^*$, pre ktorú je $\Delta E > 0$, pre všetky $Q \neq P^*$ a pre všetky $\epsilon, 0 \leq \epsilon < 1$.*

Dôkaz

Pravdepodobnosť π_p , že sa jednotlivec infikuje musí striktne klesať so zvyšujúcou sa mierou zaočkovania v populácii p . Táto pravdepodobnosť klesá, až kým p nedosiahne kritickú hodnotu, pri ktorej dochádza k vničeniu choroby z populácie, $p_{krit} = 1 - 1/R_0$. Maximum teda π_p dosahuje pre $p = 0$ a pre hodnoty $p \geq p_{krit}$ sa $\pi_p = 0$.

Ak je relatívne riziko $r \geq \pi_0$, tak je $r > \pi_p$ pre všetky $p > 0$. Pre ľubovoľné $\epsilon \in [0, 1)$ je $\Delta E > 0$ pre všetky $Q \neq P$ práve vtedy, keď $P = 0$. Ak by $P \neq 0$, tak vieme nájsť $Q < P$ tak, aby $\Delta E < 0$. Preto je $P^* = 0$ jediné Nashove ekvilibrium.

Ak je relatívne riziko $r < \pi_0$, tak existuje jediné $p^* \in (0, p_{krit})$ také, že

$$\pi_p - r \begin{cases} > 0, & \text{ak } p < p^*, \\ = 0, & \text{ak } p = p^*, \\ < 0, & \text{ak } p > p^*. \end{cases} \quad (16)$$

Pre akékoľvek $Q < P$ máme $p = \epsilon P + (1 - \epsilon)Q < P$ pre všetky $\epsilon \in [0, 1)$. Podobne pre akékoľvek $Q > P$ máme $p = \epsilon P + (1 - \epsilon)Q > P$ pre všetky $\epsilon \in [0, 1)$. Nakoniec dostávame, že v prípade, keď $r < \pi_0$ dosiahneme pre všetky $\epsilon \in [0, 1)$ $\Delta E > 0$ pre všetky $Q \neq P$ práve vtedy, keď $P = p^*$. Pozrime sa na prípad, kedy $Q < P$: $p = \epsilon P + (1 - \epsilon)Q = \epsilon p^* + (1 - \epsilon)Q < P$. Dostávame, že $p < p^*$ a to nastáva iba v prípade, ak $\pi_p - r > 0$, zároveň vieme, že $P - Q > 0$ a z toho vyplýva, že $\Delta E > 0$. Ak by sa $P \neq p^*$, tak vieme nájsť také ϵ , že podiel vakcinovaných ľudí p spĺňa nasledujúce nerovnice $Q < p^* < p < P$. V takom prípade by však $\Delta E < 0$. Pre prípad $Q > P$ by sme postupovali analogicky. Nashovo ekvilibrium teda dostaneme riešením rovnice $\pi_{P^*} = r$. QED

Tvrdenie 3.2. Ak P ani Q nie je rovné Nashovmu ekvilibriumu P^* , ale P je bližšie ako Q k P^* , tak $\Delta E > 0$, z čoho vyplýva, že P^* je konvergentne stabilné a teda konvergentne stabilné Nashove ekvilibrium (KSNE).

Dôkaz

Pre dané relatívne riziko r označme P^* prislúchajúce Nashove ekvilibrium. Zaoberáme sa situáciou, kedy je relatívne riziko $r < \pi_0$, keďže v opačnej situácii je Nashovo ekvilibrium čistá stratégia neočkovať.

Predpokladajme, že časť populácie ϵ hrá stratégiu P (nie nevyhnutne P^*) a zvyšní hráči hrajú stratégiu $Q \neq P$. Teraz je potrebné ukázať, pre $\epsilon \ll 1$, že ak $Q < P \leq P^*$ alebo ak $P^* \leq P < Q$, tak jednotlivci hrajúci P obdržia vyššiu výplatu ako jednotlivci, ktorí hrajú stratégiu Q . To znamená, že podľa rovnice (15) je $\Delta E > 0$.

Keďže π_p klesá s rastúcim p a Nashovo ekvilibrium je riešením rovnice $\pi_{P^*} = r$, tak platia nasledujúce implikácie. Ak $Q < P \leq P^*$, tak $\pi_{\epsilon P + (1-\epsilon)Q} - r > 0$, keďže v tomto prípade je $\pi_p > \pi_{P^*}$, pričom $\pi_{P^*} = r$. V opačnom prípade, ak $P^* \leq P < Q$, tak podľa analogických argumentov je $\pi_{\epsilon P + (1-\epsilon)Q} - r < 0$. V oboch prípadoch vidíme, že $\Delta E > 0$. QED

Podľa dôkazu tvrdenia (3.1) vieme, že ak je vakcína vnímaná dostatočne rizikovo, tak KSNE je čistá stratégia: nikdy nevakcinovať:

$$P^* = 0, \quad \text{ak } r \geq \pi_0. \quad (17)$$

Na druhej strane, ak je $r < \pi_0$, tak KSNE je zmiešaná stratégia: vakcinovať s nenulovou pravdepodobnosťou P^* ($0 < P^* < 1$). Ekvilibrium v tomto prípade získame

riešením rovnice:

$$\pi_{P^*} = r, \quad \text{ak } r < \pi_0. \quad (18)$$

3.3 SIR model v teórii hier

V tejto časti využijeme SIR model (4), vypočítame jeho stacionárne body a na základe toho určíme pravdepodobnosť π_p , že sa nezaočkovaný jedinec nakazí, pri miere zaočkovania p . V našom SIR modeli je ako p označovaný podiel narodených vakcinovaných detí. V modeli teórie hier je ako p označovaný podiel zaočkovanej populácie. Keďže sa však sústredíme na stabilné riešenia systému, tak sú tieto označenia konzistentné.

V prípade, že je úroveň zaočkovania $p \geq p_{krit}$, tak systém dokonverguje k stavu bez ochorenia a riešením SIR modelu je

$$\theta_1 = (S_1^*, I_1^*) = (1 - p, 0). \quad (19)$$

V opačnom prípade systém konverguje k stacionárnemu bodu, ktorý sa pre model (4) dá ľahko odvodiť z prvých 2 rovníc.

$$\theta_2 = (S_2^*, I_2^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta} (R_0(1 - p) - 1) \right). \quad (20)$$

Na základe vypočítaného ekvilibria vieme vypočítať pravdepodobnosť π_p , že sa nezaočkovaný jedinec počas svojho života infikuje. Využijeme predpoklad SIR modelu, že čas počas ktorého zostáva jednotlivec v jednej zo zložiek tohto modelu je exponenciálne rozdelený. Náhodná premenná U , ktorá určuje dobu náchylného jedinca do infikovania, má exponenciálne rozdelenie s intenzitou βI . Náhodná premenná V , ktorá určuje dobu do úmrtia je exponenciálne rozdelená s intenzitou μ a tieto dve náhodné premenné sú nezávislé.

$$U \sim \exp(\beta I)$$

$$V \sim \exp(\mu)$$

Potom vieme pravdepodobnosť π_p vypočítať nasledovne:

$$\begin{aligned}
\pi_p &= \int_0^\infty (1 - e^{-\beta I^* t}) \mu e^{-\mu t} dt = \int_0^\infty \mu e^{-\mu t} dt - \mu \int_0^\infty e^{-(\beta I^* + \mu)t} dt \\
&= -[e^{-\mu t}]_0^\infty + \frac{\mu}{\beta I^* + \mu} [e^{-(\beta I^* + \mu)t}]_0^\infty = 1 - \frac{\mu}{\beta I^* + \mu} = \frac{\beta I^*}{\beta I^* + \mu} \quad (21) \\
&= \frac{\mu(R_0(1-p) - 1)}{\mu(R_0(1-p) - 1) + \mu} = 1 - \frac{1}{R_0(1-p)}.
\end{aligned}$$

Vypočítaná pravdepodobnosť nezávisí od miery natality, resp. mortality. Nashovo ekvilíbrio teda takisto nebude závisieť od parametra μ .

Podmienka, $r < \pi_0$, pri ktorej dostávame zmiešané konvergentne stabilné Nashovo ekvilíbrio sa teraz, poznajúc hodnotu π_p , dá prepísať ako

$$R_0(1 - r) > 1. \quad (22)$$

Hodnota Nashovho ekvilíbria P^* , ktorú dostaneme vyriešením rovnice $\pi_{P^*} = r$ je

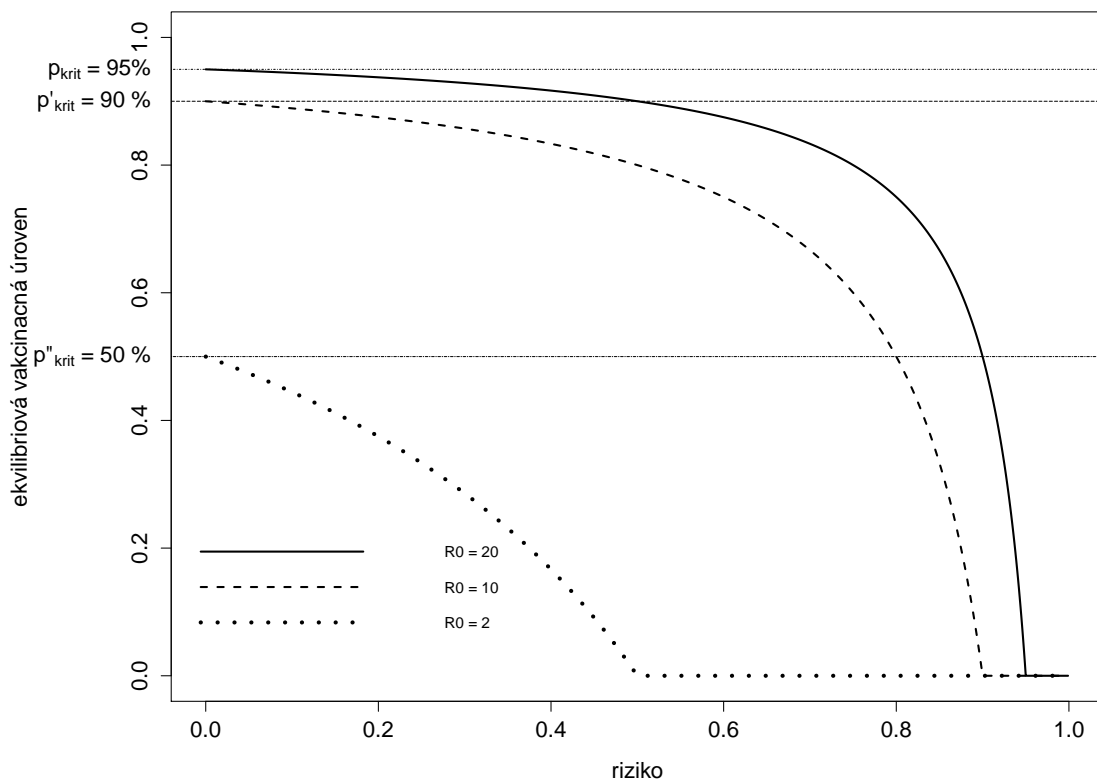
$$P^* = 1 - \frac{1}{R_0(1 - r)}. \quad (23)$$

4 Analýza modelu

V tejto časti analyzujeme správanie SIR modelu (4) v kombinácii s modelom teórie hier. Skúmame citlivosť modelu na mieru rizika a simulujeme priebeh zložiek modelu v čase pre všeobecný prípad a následne pre reálne dáta.

4.1 Rovnovážna vakcinačná úroveň v závislosti od miery rizika

Na priloženom obrázku 6 sme vykreslili rovnovážnu vakcinačnú úroveň v závislosti od hodnoty rizika. Môžeme pozorovať, že pri dobrovoľnom očkovaní, pri akejkoľvek hodnote relatívneho rizika r , kritická hodnota pokrytia obyvateľstva vakcínou nebude presiahnutá vakcinačnou úrovňou v Nashovom ekvilibriu. Kritické hodnoty p_{krit} pre jednotlivé hodnoty parametra R_0 , po ktorých priesahnutí, dochádza k eradikovaniu ochorenia z populácie sú na obrázku 6 znázornené vodorovnou čiarou.



Obr. 6: Hodnota Nashovho ekvilibria P^* v závislosti od rizika, pre rôzne hodnoty parametra R_0

Podľa predošlého pozorovania môžeme konštatovať, že pri politike dobrovoľného očkovania a racionálnej voľbe stratégie, kde jednotlivec maximalizuje svoju vlastnú výplatu, nie je možné chorobu z populácie eradikovať, keďže optimálna stratégia $P^* < p_{krit}$. V prípade, ak je relatívne riziko menšie ako pravdepodobnosť nakazenia sa pri nulej hladine zaočkovania v populácii sme túto hodnotu Nashovho ekvilbria vypočítali na základe rovnice (23). Na druhej strane, ak je vakcína vnímaná rizikovejšie ako negatíva vyplývajúce z infikovania sa a teda $r > 1$, tak Nashovým ekvilibriom je stratégia nevakcinovať. V skutočnosti je táto hranica nižšie a závisí od hodnoty reprodukčného čísla, čo môžeme pozorovať na obrázku 6. Hranica, od ktorej vyššie je pre jednotlivca maximalizujúceho svoju výplatu optimálne nevakcinovať je určená

$$r > 1 - \frac{1}{R_0}. \quad (24)$$

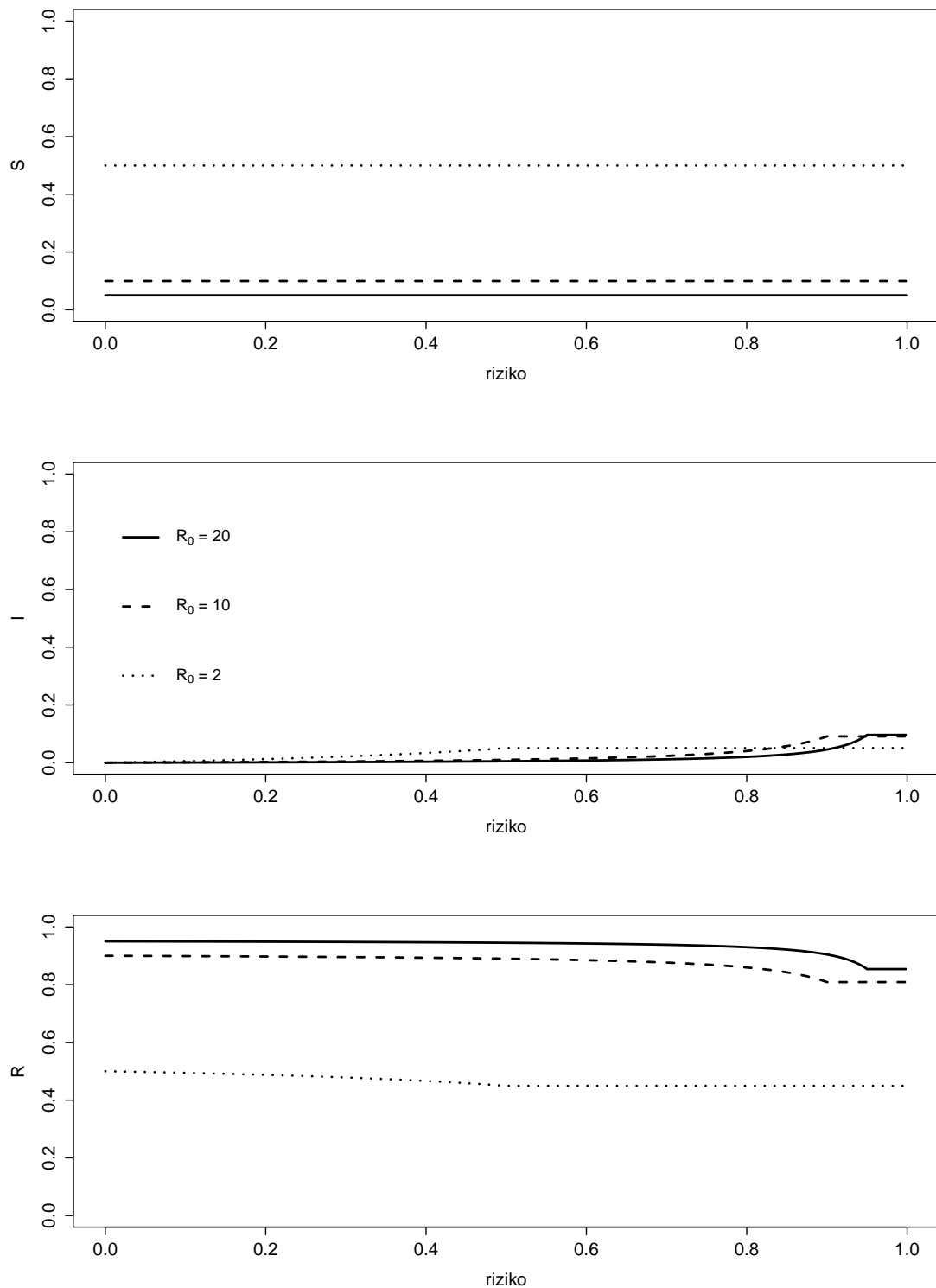
4.2 Závislosť S , I , R v rovnovážnom stave od miery rizika pre rovnovážnu hodnotu zaočkovania.

Keďže bez ohľadu na r platí, že $P^* < p_{krit}$, tak systém rovníc v SIR modeli (4) pre rovnovážnu mieru zaočkovania konverguje k stacionárnemu bodu θ_2 . Hodnoty zložiek infikovaných a vyzdravených sú závislé na miere zaočkovania v populácii p . Pre mieru rizika, $r < \pi_0$, kde $\pi_0 = 1 - \frac{1}{R_0}$ platí, že rovnovážna miera zaočkovania je daná rovnicou (23). V opačnom prípade je optimálna stratégia neočkovať.

$$P^* = \begin{cases} 1 - \frac{1}{R_0(1-r)} & \text{ak } r < 1 - \frac{1}{R_0}, \\ 0 & \text{ak } r \geq 1 - \frac{1}{R_0}. \end{cases} \quad (25)$$

Na obrázku 7 sme znázornili závislosť jednotlivých zložiek S , I a R v stacionárnom stave θ_2 od miery rizika pre rovnovážnu hodnotu zaočkovania P^* . Graf sme vykreslili pre 3 rôzne hodnoty parametra R_0 . Pre dané r vieme tento stacionárny bod pre hodnotu P^* zapísať nasledovne

$$\bar{\theta}_2 = (\bar{S}_2^*, \bar{I}_2^*) = \begin{cases} \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta} \left(\frac{r}{1-r} \right) \right) & \text{ak } r < 1 - \frac{1}{R_0}, \\ \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1) \right) & \text{ak } r \geq 1 - \frac{1}{R_0}. \end{cases} \quad (26)$$



Obr. 7: Podiel zložiek S , I , R v závislosti od miery rizika r , pre hodnoty $R_0 = 20, 10, 2$ v stacionárnom bode modelu SIR (4) pre hodnotu miery zaočkovania p rovnej rovnovážnej miere zaočkovania P^* . Ostatné parametre sú $\mu=1/76$, $\gamma=1/9$.

Zaujímavým pozorovaním je, že v stacionárnom bode nemá na podiel náchylných ľudí miera rizika vplyv. Hodnota je závislá iba od veľkosti reprodukčného čísla a čím je R_0 väčšie tým je podiel náchylných menší. Takýto jav sa dal očakávať, keďže choroby, ktoré majú vysoké reprodukčné číslo a teda majú tendenciu vyvolať vyšší počet infikovaných sú vnímané rizikovejšie ako ochorenia s nižším reprodukčným číslom. Miera zaočkovania je potom vyššia pre ochorenia s vyšším R_0 a pomer náchylných je nižší.

Naopak podiel infekčných a imúnnych je v stacionárnom bode pre rovnovážnu mieru zaočkovania závislý od hodnoty r . Čím sú riziká z vakcíny vnímané rizikovejšie, prípadne čím sú riziká z infekcie vnímané menej rizikovo, tým je podiel infekčných vyšší až po hodnotu $r = \pi_0$. Od tejto hodnoty rizika zostáva podiel infekčných konštantný. Pre väčšie hodnoty reprodukčného čísla je podiel infekčných menej senzitívny na menšie hodnoty rizika a hranica r od ktorej už podiel infekčných zostáva rovný konštante je vyššia ako v prípade menších hodnôt R_0 . Konštantná hodnota infikovaných pre $r > \pi_0$ je vyššia pre vyššie hodnoty R_0 , keďže je choroba je infekčnejšia. Ak sa choroba šíri s menšou rýchlosťou a teda R_0 je menšie, tak pomer infekčných stúpa rýchlejšie už pre menšie hodnoty r .

Situácia pre zložku imúnnych je opačná a teda podiel imúnnych je nerastúca funkcia rizika. Pre nižšie hodnoty reprodukčného čísla sú imúnni menej zastúpení v populácii a ich podiel klesá s rastúcim rizikom až kým riziko nedosiahne hodnotu $r = \pi_0$. Od tejto hodnoty vyššie je pre fixné R_0 ich podiel v populácii v závislosti od miery rizika konštantný.

Celkovo môžeme konštatovať, že v stacionárnom stave modelu (4) pre hodnotu miery zaočkovania rovnej rovnovážnej miere zaočkovania podiel infikovaných rastie a podiel imúnnych klesá, čím je vyššie r až po hodnotu miery rizika $r = \pi_0$. Od tejto hodnoty zostáva podiel jednotlivých zložiek konštantný, keďže optimálna stratégia je v takomto prípade neočkovať a je teda nezávislá od hodnoty r . Hodnota π_0 , od kedy dochádza k zmene správania je závislá od reprodukčného čísla a čím je choroba menej infekčná, tým je táto hraničná hodnota nižšie. Pozorovanie je v súlade s očakávaním, že ak vnímané riziko z negatívnych účinkov vakcíny rastie, prípadne vnímané riziko z negatívnych účinkov z infikovania sa klesá, tak po istú hranicu podiel infikovaných rastie, keďže menej ľudí sa dáva očkovať práve kvôli vnímaným zmenám v riziku. Kvôli tomuto

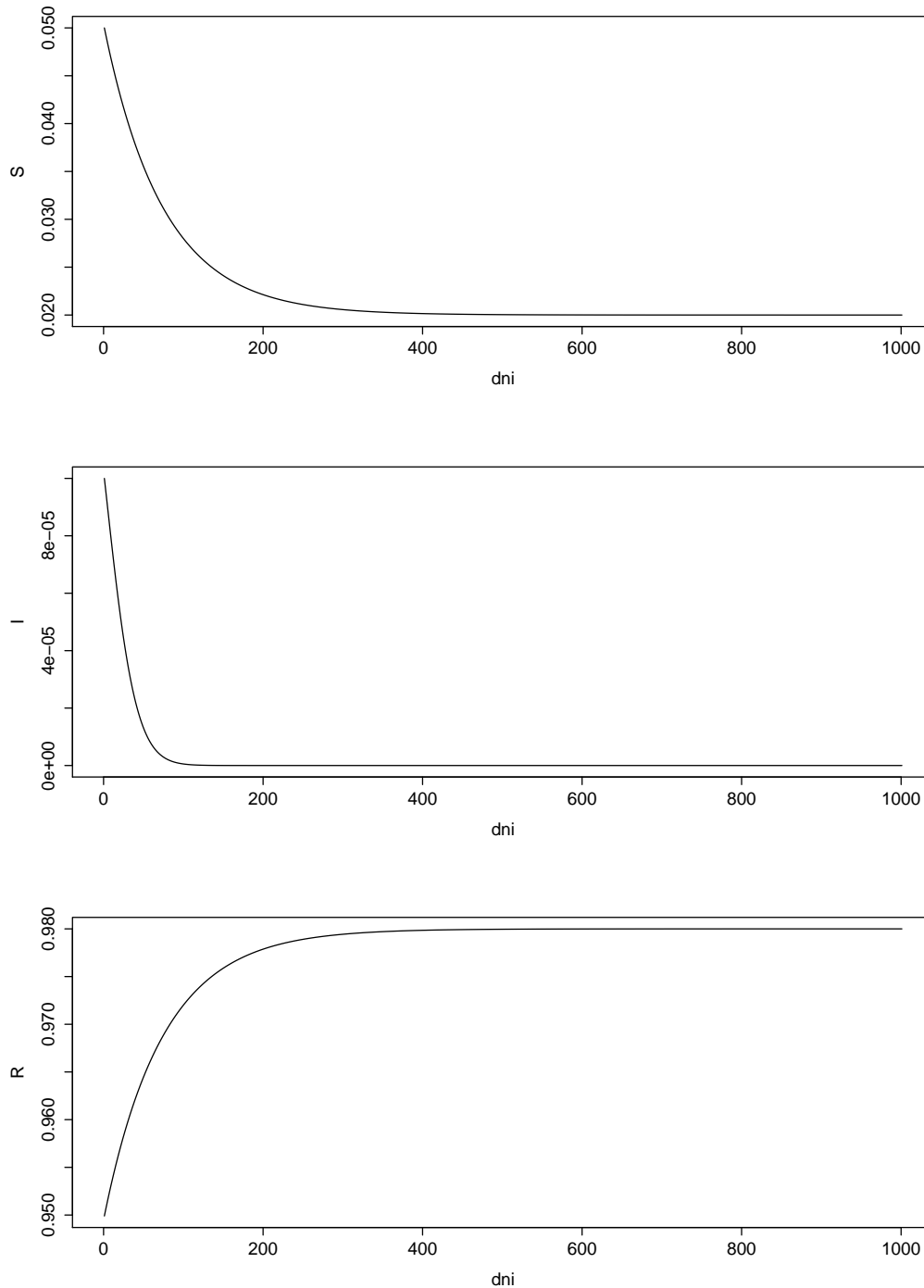
faktu naopak podiel imúnnych klesá, čím je vyššie riziko. Vyššia infekčnosť ochorenia, čo znamená že R_0 je väčšie má za dôsledok vyšší podiel imúnnych, kvôli vyššiemu vnímanému riziku z infikovania a vyplývajúcej vyššiemu podielu ľudí, ktorí volia stratégiu očkovať.

4.3 Simulácie zložiek S , I , R v čase

V tejto časti sa venujeme simulácii modelu SIR (4) a jej grafickému znázorneniu. Analyzujeme správanie modelu v čase pre rôzne počiatočné hodnoty parametrov modelu a sledujeme konvergenciu. Pre potreby simulácie systému obyčajných diferenciálnych rovníc vyššie spomenutého modelu sme využili Eulerovú metódu napred s jednotkovým krokom. Na programovanie sme používali software R. Simulácie v tejto podkapitole sme si overili aj použitím solvera systému obyčajných diferenciálnych rovníc `ode45()` v programe Matlab, ktorého ukážku prikladáme v prílohe 2. Výsledky sa kvalitatívne nelíšili, preto sme ďalej používali nami naprogramovanú schému riešenia priebehu obyčajných diferenciálnych rovníc. Príklad kódu z programu R prikladáme v prílohe 1. Ako názornú ukážku kvalitatívneho porovnania sme vykreslili simuláciu SIR pre rovnaké parametre pomocou Matlabu na obrázok 10 aj pomocou R na obrázok 9.

V prípade, kedy je hladina zaočkovania $p \geq p_{krit}$ systém konverguje k stavu bez výskytu ochorenia. Tento rovnovážny stav $\theta_1 = (S_1^*, I_1^*) = (1 - p, 0)$ je závislý iba od miery zaočkovania v populácii. Čím je vyššia úroveň zaočkovania, tým je v konečnom dôsledku vyšší podiel ľudí v zložke imúnnych a naopak nižší podiel ľudí v zložke náchylných. Pre potreby simulácie sme si zvolili počiatočné hodnoty parametrov nasledovne: $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=98\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$. Kritická hodnota miery zaočkovania po prekročení ktorej dochádza k eradikácii ochorenia z populácie je v tomto prípade $p_{krit} = 0.9375$. Hodnota μ je obrátenou hodnotou priemernej dĺžky života na Slovensku v roku 2012, $1/\gamma$ je približná priemerná doba, počas ktorej je jedinec schopný šíriť osýpky. Reprodukčné číslo pre osýpky sa pohybuje v rozmedzí 12-18, my sme zvolili hodnotu 16. Tieto tri hodnoty budeme ďalej považovať za dané a v nasledujúcich prípadoch budeme pracovať iba so zmenami počiatočných hodnôt podielov S , I , R a miery zaočkovania p . V rovnovážnom stave v takomto prípade hodnoty (S, I, R) konvergujú k $\theta_1 = (0.02, 0, 0.98)$. Ako môžeme pozorovať na obrázku 8 hodnoty imúnnych jedincov

konvergujú k hodnote miery zaočkovania v populácii, infikovaní vymiznú a zvyšná časť obyvateľstva bude pre zvolené parametre v limite patriť do skupiny náchylných.



Obr. 8: Vývoj podielu zložiek S, I a R v populácii, pri počiatočných hodnotách $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=98\%$, $\mu=1/76$, $\text{gamma}=1/9$, $R_0 = 16$, $p_{krit} = 0.9375$

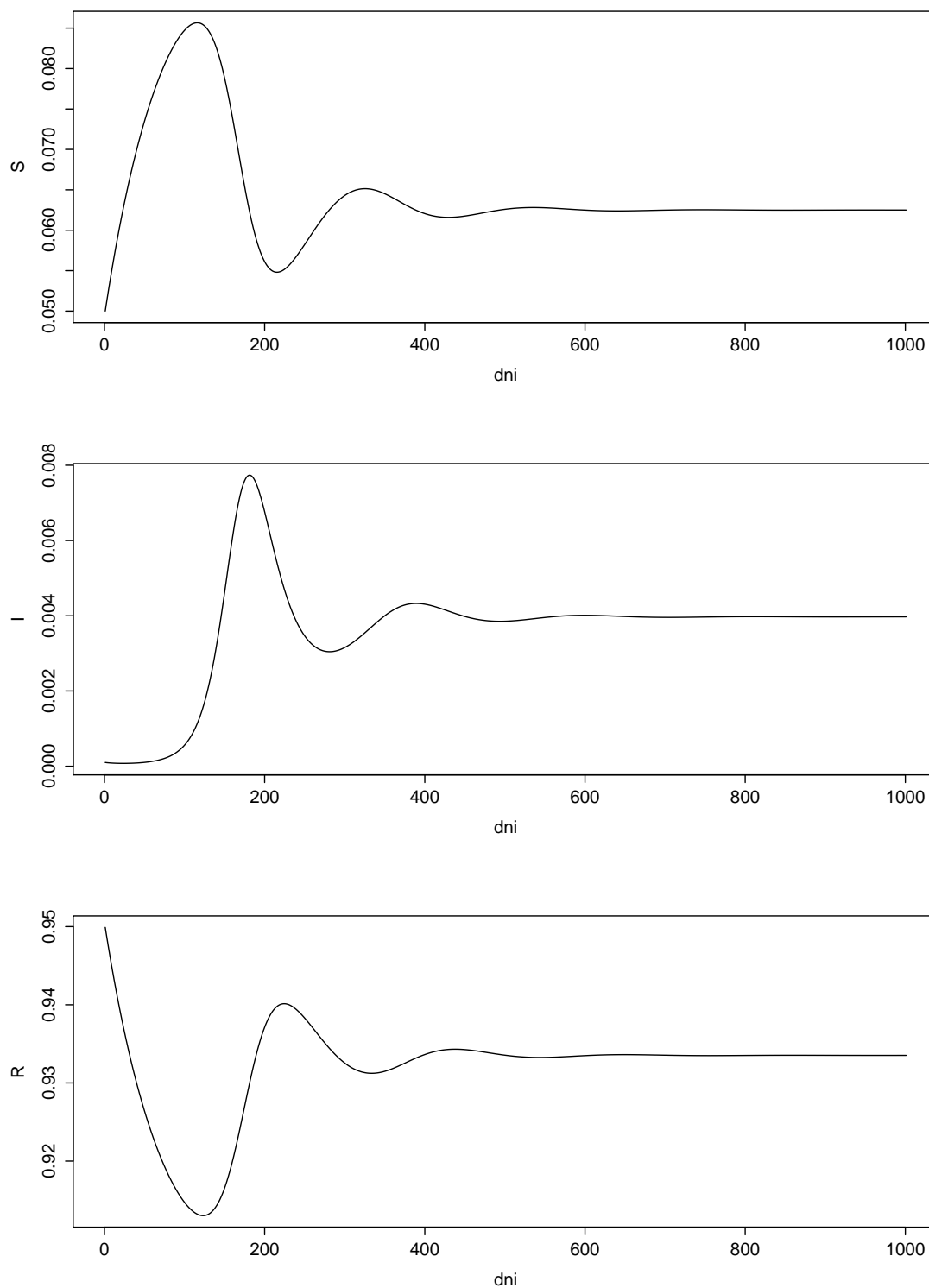
Teraz sa pozrieme na stacionárny stav systému diferenciálnych rovníc (4) v prípade, ak je $p < p_{krit}$. Stacionárny bod je v takomto prípade určený rovnosťou (20) a jeho tvar je $\theta_2 = (S_2^*, I_2^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{\mu}{\beta} (R_0(1-p) - 1) \right)$. Čím je reprodukčné číslo vyššie, tým je podiel náchylných v stacionárnom stave θ_2 nižší a naopak podiel infikovaných vyšší. Toto pozorovanie je v súlade s racionálnym očakávaním, že pre choroby, ktoré sa ľahšie šíria, teda majú vyššie R_0 , stúpa podiel infikovaných jedincov. Vyššia miera zaočkovania má v stacionárnom stave za následok nižší podiel infikovaných a vyšší podiel imúnnych ľudí. Oproti predchádzajúcej simulácii zmeníme podiel zaočkovaných ľudí tak, aby bol menší, ako kritická hodnota podielu zaočkovaných ľudí v populácii. Takto dosiahneme endemický stacionárny stav, čo znamená, že ochorenie sa v populácii udrží. Pri počiatočných hodnotách parametrov $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=90\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$ je $p_{krit} = 0.9375$. V stacionárnom stave v takomto prípade hodnoty (S,I,R) konvergujú k bodu $\theta_2 = (0.0625, 0.003970588, 0.9335294)$.

V tejto situácii si môžeme položiť otázku, aká by mala byť miera rizika, aby miera zaočkovania bola rovnovážna. Táto hodnota rizika sa dá odvodiť z rovnice (23) a dostávame

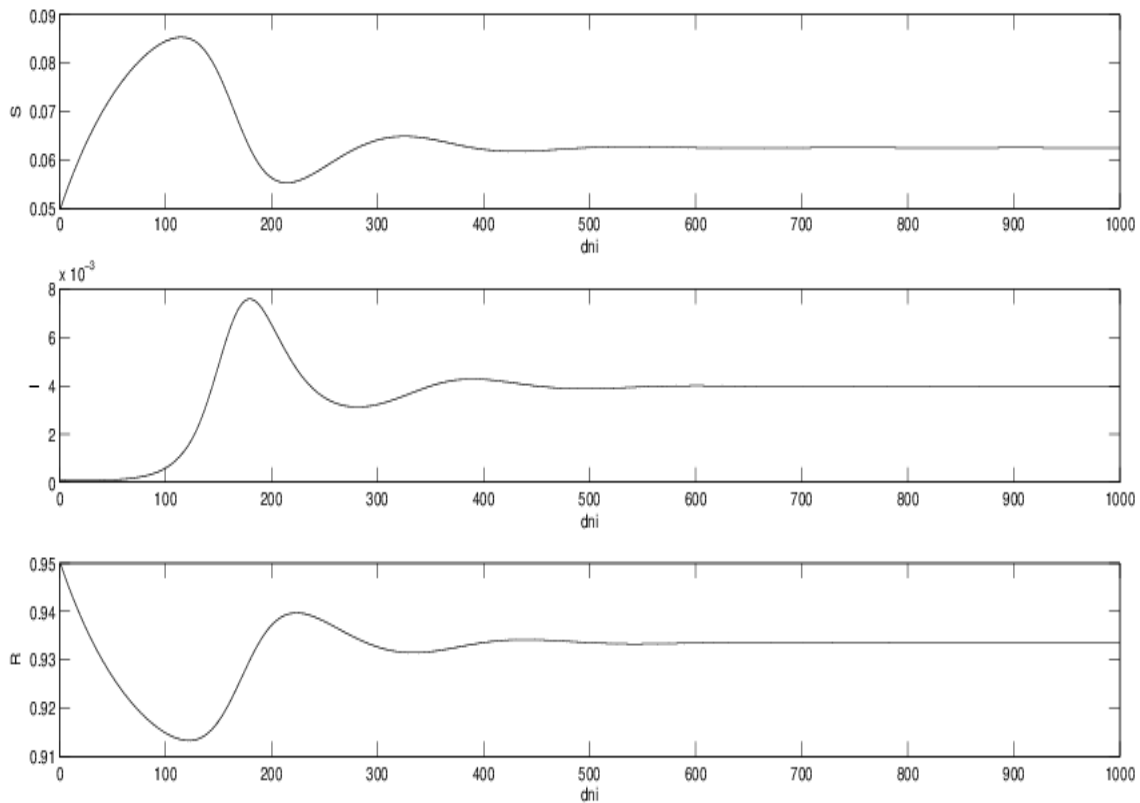
$$r = 1 - \frac{1}{R_0(1-p)}.$$

V tomto prípade je pri miere rizika $r=0,375$ hladina zaočkovania $p=90\%$ rovnovážna. Poznajúc veľkosť rizika si môžeme overiť, že vypočítaný stacionárny stav $(0.0625, 0.003970588, 0.9335294)$ je v súlade so stacionárnym stavom pre rovnovážnu hodnotu miery zaočkovania na základe vzťahu (26).

Na obrázku 9 môžeme pozorovať dynamiku zložiek S, I, R pre vyššie spomenuté počiatočné hodnoty parametrov. Tieto podiely konvergujú k bodu θ_2 , ktorý sme vyčíslili vyššie. Oproti predchádzajúcej simulácii, kedy bolo $p \geq p_{krit}$, najprv dochádza k nárastu pomeru náchylných a poklesu imúnnych jedincov, čo má za následok zvýšenie počtu infikovaných. Následne sa po miernych osciláciách hodnoty ustália a dosiahneme stav s konštantným zastúpením podielu infikovaných jedincov.

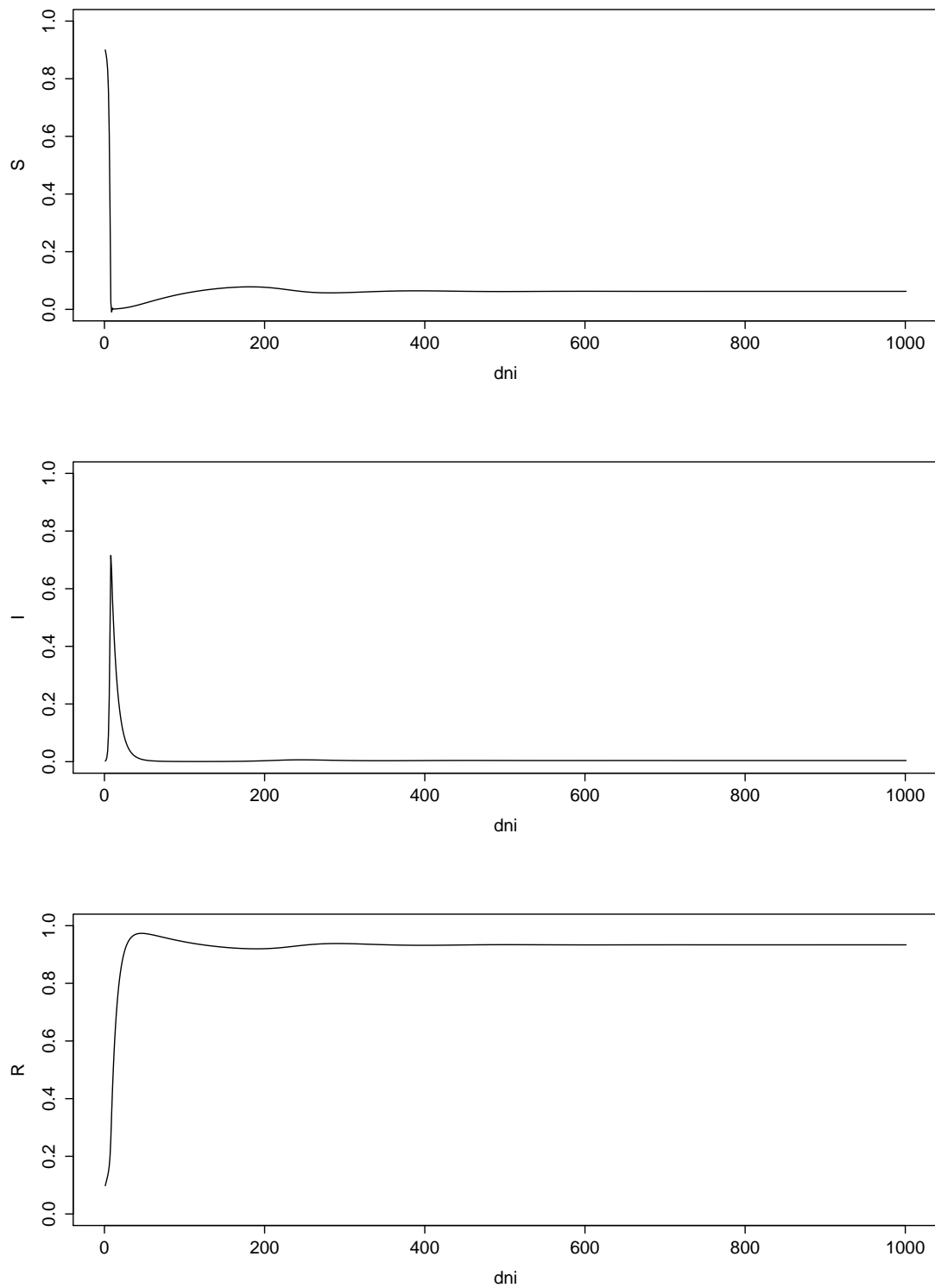


Obr. 9: Vývoj podielu zložiek S,I a R v populácii, pri počiatočných hodnotách $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=90\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$, $p_{krit} = 0.9375$ pomocou programu v softvéri R.



Obr. 10: Vývoj podielu zložiek S,I a R v populácii, pri počiatkových hodnotách $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=90\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$, $p_{krit} = 0.9375$ pomocou solvera v softvéri Matlab.

Zmena počiatkových hodnôt podielov jednotlivých zložiek S, I, R nemá vplyv na stabilné riešenie systému, či už v prípade kedy je $p \geq p_{krit}$ alebo aj keď je $p < p_{krit}$. Odlíšna bude rýchlosť zmeny podielov jednotlivých zložiek na populácii, ale systém dokonverguje do toho istého stacionárneho bodu ako s rozdielnymi počiatkovými podmienkami na S, I, R. Tento fakt môžeme pozorovať na obrázku 11, kde sme oproti predchádzajúcej situácii, kde boli počiatkové podmienky nastavené nasledovne: $S=5\%$, $I=0.01\%$, $p=90\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$ zmenili podiel náchylných ľudí na 90% a podiel infikovaných na 0.2%. Spočiatku dochádza v dôsledku vysokého podielu počiatkovej hodnoty náchylných jedincov k epidémii. Podiel imúnnych následne významne vzrastie a systém opäť dokonverguje do rovnakého bodu θ_2 , kde sú hodnoty (S,I,R) rovné (0.0625, 0.003970588, 0.9335294).



Obr. 11: Vývoj podielu zložiek S,I a R v populácii, pri počiatočných hodnotách $S=90\%$, $I=0.2\%$, $p=90\%$, $\mu=1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$, $p_{krit} = 0.9375$

4.4 Dátová analýza SIR modelu

V tejto časti analyzujeme SIR model (4) s využitím dát pre absolútnu kumulatívnu ročnú incidenciu a priemernú ročnú mieru zaočkovania v krajine. Keďže na Slovensku je očkovanie povinné, tak modelovať priebeh jednotlivých zložiek nie je možné. V prípade, že by na Slovensku došlo k zrušeniu povinnosti očkovania môže byť skúmanie údajov krajín s dobrovoľným očkovaním prínosným. Podľa predpokladu SIR modelu (4) sa zaoberáme dátami krajín, pre ktoré je očkovanie dobrovoľné. Ako zdroj údajov pre dáta nám poslúžila databáza WHO, kde sú zozbierané ročné údaje jednotlivých krajín pre osýpky o počte výskytov ochorenia [17] a miere zaočkovania v populácii [18]. Zvolili sme dáta Veľkej Británie a Severného Írska, ktoré boli najúplnejšie avšak aj napriek tomu boli hodnoty pre dva roky nedostupné. V takomto prípade, sme namiesto chýbajúcej hodnoty zobrali priemer hodnôt predchádzajúceho a nasledujúceho roka. Predpokladáme, že počet prípadov výskytu ochorenia počas jedného roka je rovnomerne rozdelený a ochorenie trvá $1/\gamma$ dní. Ak chceme získať počet infikovaných v jeden deň, musíme tento údaj predeliť počtom dní v roku, ktorý predpokladáme, že je vždy 365 a vynásobiť strednou infekčnou periódou, keďže infikovaný zostáva chorý $1/\gamma$ dní. Počet infikovaných v roku r v čase t je určený

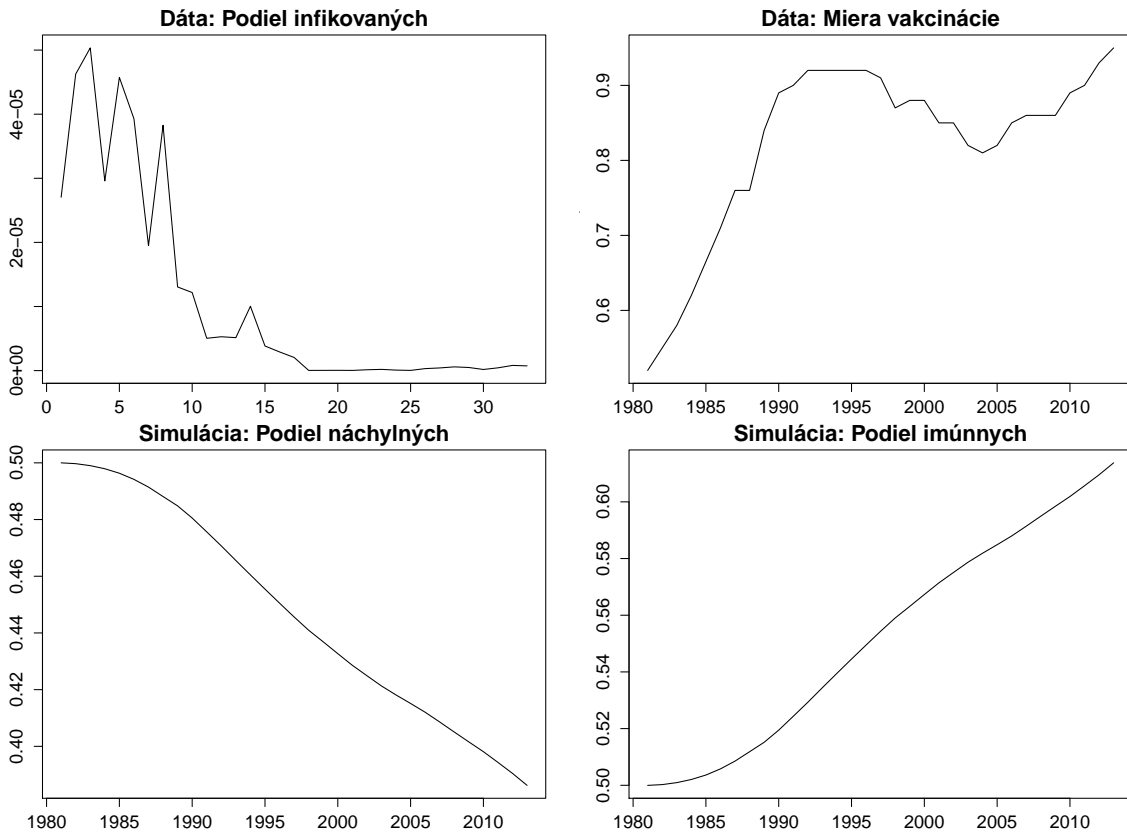
$$I^r(t) = \frac{I_{rok}^r \frac{1}{\gamma}}{365},$$

kde I_{rok}^r je počet chorých v roku r . Počet výskytov ochorenia sme následne predelili počtom obyvateľov v danej krajine a danom roku, čo je verejne známy a prístupný údaj. Takto sme získali percentuálny výskyt ochorenia v populácii v čase t .

Do modelu SIR (4) sme dosadili relatívne hodnoty výskytu ochorenia $I(t)$ a miery zaočkovania v populácii p zo zdrojov [17] a [18]. Tým sme eliminovali druhú rovnicu v SIR modeli (4). Poznajúc hodnoty $I(t)$ sme vypočítali hodnoty $S(t)$ z prvej rovnice modelu a následne dopočítali hodnoty $R(t)$ ako $R(t) = 1 - S(t) - I(t)$. Systém obyčajných diferenciálnych rovníc sme aproximovali Eulerovou doprednou metódou s krokom 1, čo v tomto prípade znamená 1 rok.

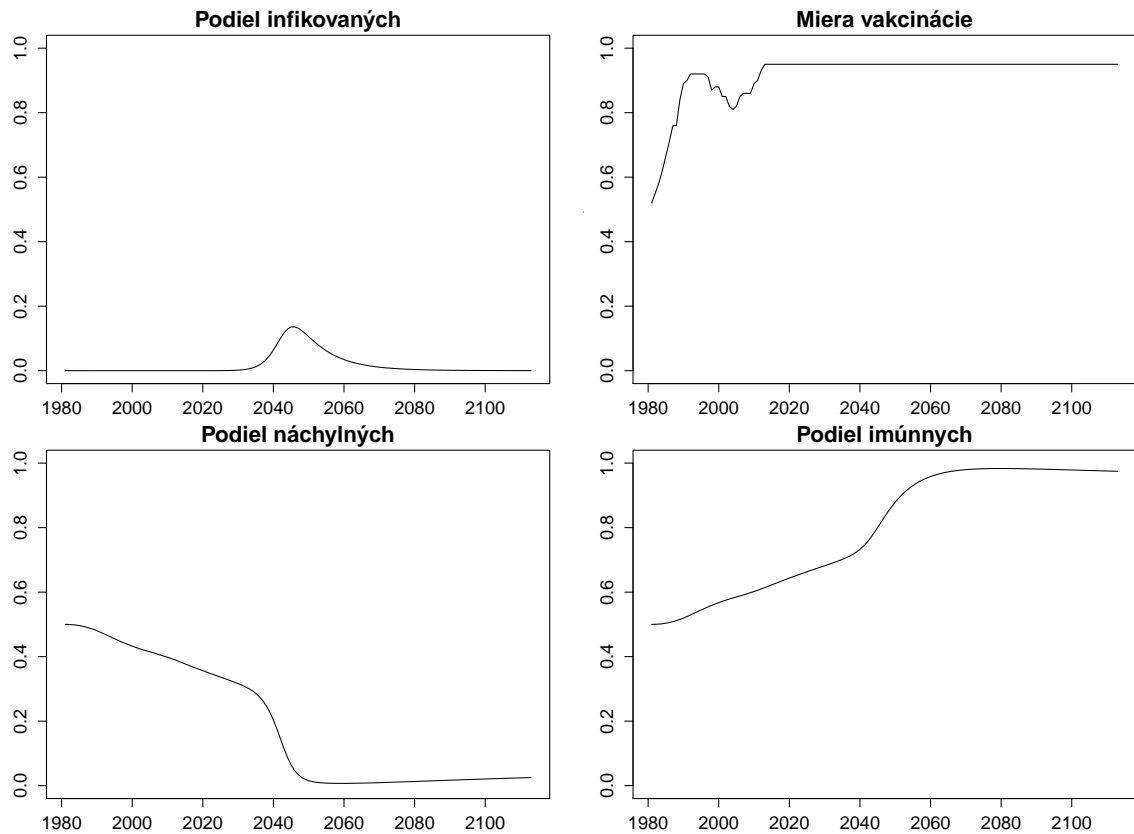
Pre známe hodnoty výskytu ochorenia $I(t)$ a miery zaočkovania $p(t)$ vo Veľkej Británii a Severnom Írsku od roku 1981 do roku 2013 sme tieto hodnoty vykreslili spolu so

simuláciou podielu infikovaných $S(t)$ a podielu imúnnych $R(t)$. Počiatočný podiel náchylných v populácii sme zvolili $S(0) = 0.5$, keďže miera zaočkovania bola v roku 1981 na nízkej úrovni a preto predpokladáme, že podiel náchylných bol pomerne vysoký. Simulácia je znázornená na obrázku (12). Podiely náchylných a imúnnych sú dopočítané z SIR modelu (4). Hodnoty infikovaných a miery zaočkovania sú získané z dát.



Obr. 12: Simulácia priebehu podielu zložiek náchylných a imúnnych pre dané dáta výskytu ochorenia a miery vakcinácie pre Veľkú Britániu a Severné Írsko od roku 1981 po rok 2013. Parametre modelu sú $S(0)=0.5$, $\mu = 1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$. Prvé dva obrázky sú reálne dáta, druhé dva obrázky sú simulácie.

Na nasledujúce 100 ročné obdobie sme simulovali aj hodnoty I s predpokladom, že miera zaočkovania zostane na poslednej známej úrovni, čo je hodnota z roku 2013. Predikciu zložiek pre Veľkú Britániu a Severné Írsko na 100 rokov môžeme pozorovať na obrázku 13. Počiatočné hodnoty parametrov v roku 2013 sú rovné posledným známym hodnotám z roku 2013, ktoré sme získali simuláciou v prípade hodnoty S alebo z dát v prípade I , p .



Obr. 13: Simulácia S, I, R, p pre Veľkú Britániu a Severné Írsko od roku 1981 po rok 2013 s nasledovnou predikciou modelu na 100 rokov.

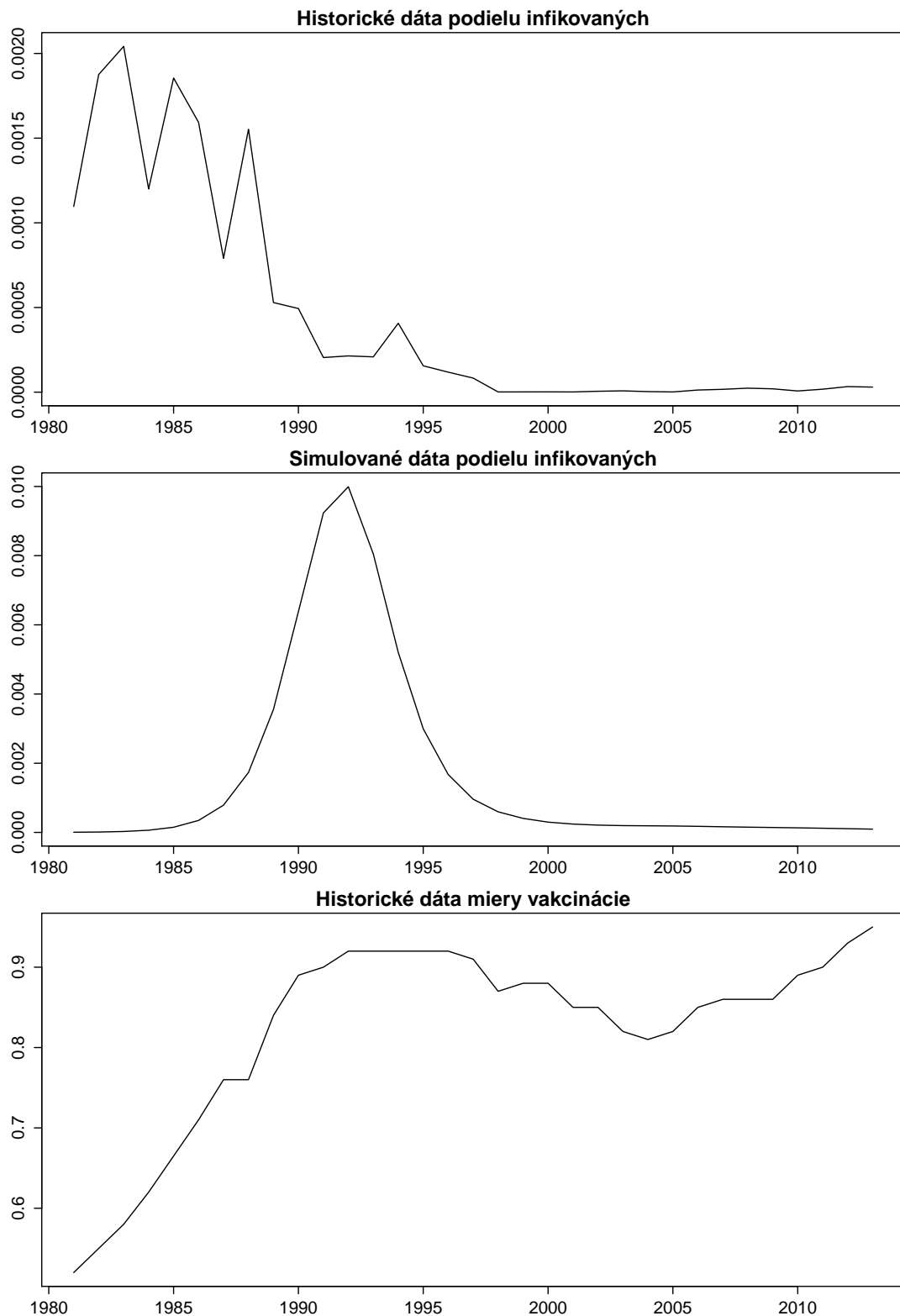
Od roku 1980 sme mohli v dátach pre Veľkú Britániu a Severné Írsko pozorovať niekoľko epidémií, ktoré boli pravdepodobne spôsobené nízkou mierou zaočkovania. Tá následne rástla, čo je očakávaná reakcia na zvýšený výskyt ochorenia, keďže ľudia začínajú vnímať riziká plynúce z ochorenia negatívnejšie. Podľa nášho modelu podiel náchylných klesal, zatiaľ čo podiel imúnnych rástol vďaka zvyšujúcej sa miere zaočkovania. Po dosiahnutí najvyššej hodnoty miery zaočkovania v roku 2013 a s predpokladom, že takáto miera zostane naďalej konštantná náš model predikuje rast imúnnych a pokles náchylných. Výskyt ochorenia zaznamenáva po istom čase vysoké hodnoty, avšak neskôr poklesne a konverguje k nule.

Ako môžeme pozorovať na obrázku (13) model pre dáta Veľkej Británie a Severného Írska konverguje k stacionárnemu bodu $\theta_1 = (S_1^*, I_1^*) = (1-p, 0)$, čo je stav bez ochorenia. Táto konvergencia je spôsobená faktom, že predpokladáme, že miera zaočkovania zostane dlhodobo na vyššej úrovni ako je kritická hodnota miery zaočkovania, po pre-

kročení ktorej dochádza k eradikácii ochorenia z populácie. Dá sa teda konštatovať, že z dlhodobého hľadiska je pre Veľkú Britániu a Severné Írsko výhodné udržať si aktuálnu mieru zaočkovania.

Na obrázku (14) sme vykreslili porovnanie ročného výskytu nami nasimulovaných hodnôt podielu infikovaných ľudí s počiatočnou hodnotou podielu infikovaných rovnéj reálnej hodnote v roku 1981 a reálnych dát podielu infikovaných v čase t v danom roku pre Veľkú Britániu a Severné Írsko. Predpokladali sme, že miera zaočkovania ostáva počas roka konštantná. V tomto porovnaní sme simulovali prvé dve rovnice SIR modelu 4 a vykreslili vývoj podielu nových prípadov infikovaných za celý rok, čo zodpovedá členu βSI v druhej rovnici SIR modelu 4. V tomto prípade sme aproximovali prvé dve diferenciálne rovnice SIR modelu (4) doprednou Eulerovou metódou s krokom $1/365$. Takto sme získali hodnoty pre každý deň v roku. Následne sme v každom roku denné hodnoty βSI sčítali a vydělili infekčnou dobou, čím sme získali podiel infikovaných v roku.

Na obrázku 14 vidíme, že nami nasimulované hodnoty podielu infikovaných nie sú zhodné s historickými dátami. Môžeme však konštatovať, že nami nasimulované hodnoty podielu infikovaných sú vzhľadom k miere zaočkovania rozumné. Pri nízkej miere zaočkovania začal rásť podiel infikovaných a po dosiahnutí dostatočne vysokej miery zaočkovania a jej následnom udržaní začal podiel nakazených klesať. Dôležité pozorovanie je, že aj historické aj simulované hodnoty podielu infikovaných konvergujú k nule.



Obr. 14: Porovnanie simulovaných a reálnych ročných dát podielu infikovaných pre Veľkú Britániu a Severné Írsko od roku 1981 po rok 2013. Parametre pre simulovaný model sú $I(0) = \widehat{I}(0)$, $\mu = 1/76$, $\gamma = 1/9$, $R_0 = 16$, kde $\widehat{I}(0)$ je reálna hodnota podielu infikovaných v roku 1981. Tretí graf je priebeh historickej miery zaočkovania.

Záver

V tejto práci sme sa zaoberali vakcináciou proti osýpkam. Napriek tomu, že voči tomuto ochoreniu existuje lacná a efektívna vakcína, nepodarilo sa ho globálne eradikovať. Z tohto dôvodu je prínosné skúmať vývoj ochorenia v populácii a určiť aká musí byť minimálna miera zaočkovania na to, aby sa ochorenie dalo z populácie vyničiť. Ako sme mohli pozorovať na konci druhej kapitoly táto kritická hodnota je závislá od reprodukčného čísla. Čím je R_0 vyššie, tým je náročnejšie ochorenie eradikovať, keďže je na to potrebná vyššia miera zaočkovania. Teoretickým prínosom tejto práce bolo okrem iného aj odvodenie tvaru reprodukčného čísla, ktoré môže čitateľ nájsť v podkapitole 2.3.1.

Teória hier poskytuje prostriedok na analýzu správania jednotlivcov a určenie optimálnej stratégie jedinca v závislosti od pomeru rizika z nepriaznivých účinkov z vakcinácie a rizika z infikovania sa. Optimálna stratégia je určená rovnicami (17), resp. (18). Dôležitým pozorovaním je, že pri politike dobrovoľného očkovania je pre optimálnu stratégiu pre akúkoľvek hodnotu relatívneho rizika nemožné chorobu z populácie eradikovať. Tento fakt môžeme pozorovať na obrázku 6. Čím je miera rizika vyššia, tým je hodnota rovnovážnej vakcinačnej úrovne nižšia až po hodnotu rizika určenú nerovnicou (24).

Na to aby sme dokázali evolúciu ochorenia kvantifikovať sme využili SIR model (4). Model zohľadňuje mieru zaočkovania, úmrtnostnú a pôrodnostnú mieru, infekčnú dobu a mieru prenosu ochorenia. Pomocou stacionárnych stavov modelu a znalosti rozdelenia jednotlivých náhodných premenných sme odvodili pravdepodobnosť, že sa nezaočkovaný jedinec počas svojho života infikuje. Pomocou tejto pravdepodobnosti sa následne dá odvodiť explicitný tvar optimálnej stratégie jedinca maximalizujúceho svoju výplatu v prípade ak je relatívne riziko nižšie ako pravdepodobnosť nakazenia sa pri nulovej miere zaočkovania.

Poznajúc optimálnu stratégiu zaočkovania sa sme analyzovali konvergentné správanie SIR modelu (4). Pre vyššie hodnoty relatívneho rizika je podiel infikovaných v stacionárnom stave modelu pre optimálnu hodnotu stratégie vyšší až po hranicu rizika od ktorej sa ľudia prestávajú dávať očkovať. Od tejto hranice zostáva podiel infikovaných v závislosti od miery rizika konštantný.

V ďalšej časti sme simulovali model SIR (4) v čase, aby sme ukázali jeho správanie pre rôzne počiatočné hodnoty parametrov. V prípade, že je počiatočná miera zaočkovania vyššia ako kritická hodnota miery zaočkovania po prekročení ktorej dochádza k eradikácii ochorenia z populácie, systém konverguje k stavu bez ochorenia. V opačnom prípade systém dospeje do endemického stavu so zastúpením podielu infikovaných jedincov. Na základe týchto simulácií môžeme pozorovať, že na konvergentný stav modelu počiatočné hodnoty podielu jednotlivých zložiek nemajú vplyv. Dôležitá je najmä miera zaočkovania a vďaka tomuto pozorovaniu môžeme konštatovať, že podiel zaočkovaných hrá veľkú úlohu v snahe o eradikáciu ochorenia.

V poslednej časti sme dosadili reálne dáta výskytu choroby za rok a miery zaočkovania do nášho modelu SIR. Simulovali sme priebeh zložiek S a R pre roky, kedy sme mali dostupné dáta. Výsledky priebehu týchto zložiek boli racionálne. Následne sme vyskúšali predikovať priebeh zložiek S, I, R na najbližších 100 rokov s tým, že sme za počiatočné hodnoty dosadili posledné známe hodnoty z predchádzajúcej simulácie. Predpokladali sme, že miera zaočkovania ostane konštantná. Model v takom prípade konvergoval k stavu bez ochorenia, keďže miera zaočkovania bola dostatočne vysoká.

Pri porovnaní hodnôt reálneho výskytu ochorenia za roky 1981-2013 s nami nasimulovanými hodnotami podielu infekčných však hodnoty boli odlišné, ale konvergovali k rovnakej hodnote. Preto dochádzame k záveru, že z krátkodobého hľadiska nie je SIR model (4) vhodný na simuláciu dát avšak cenné sú jeho výstupy zo stacionárnych stavov. Pomocou stacionárnych stavov môžeme sledovať ako sa bude vyvíjať ochorenie z dlhodobého hľadiska. Tieto výsledky sa dajú využiť pri snahe o eradikovanie ochorenia z populácie.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Bauch, C.T. - Earn, D.J.D.: *Vaccination and the theory of games*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Volume 101, Number 36, p. 13391-13394, 2004
Dostupné na internete (16.2.2015):
<http://www.pnas.org/content/101/36/13391.full>
- [2] Bernoulli, D.: *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalite causee par la petite verole et des avantages de l'inoculation pour la prevenir*. Mem. Math. Phys. Acad. Roy. Sci., Paris, In Histoire de Academie Royale des Sciences, pp. 1-45, 1766.
- [3] Boloursaz, M.R.: *The importance of vaccination program overview*. Journal of Comprehensive Pediatrics. ISSN 2251-8177. 2013, roč. 4, č. 1, s.45-6.
Dostupné na internete (21.1.2015):
http://comrped.com/?page=article&article_id=8892
- [4] Cochi, S.L., Dowdle, W.R.: *The principles and feasibility of disease eradication*. Vaccine. ISSN 0264-410X. 2011, roč. 29, č. 0, s. D70 - D73.
Dostupné na internete (21.1.2015)
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11005160>
- [5] Daley, D.J. - Gani, J.: *Epidemic Modelling: An Introduction*, Cambridge University Press, New York, 1999
Dostupné na internete (15.2.2015):
http://assets.cambridge.org/97805210/14670/frontmatter/9780521014670_frontmatter.pdf
- [6] Godlee, F.-Smith, J.-Marcovitch, H.: *Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent*. The BMJ. ISSN 0959-8138, 2011, Volume 342.
Dostupné na internete (8.2.2015)
<http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7452>

- [7] Hamer, W.H.: *The Milroy Lectures on Epidemic disease in England the evidence of variability and persistency of type*. London Printed at the Bedford Press, Lecture III, pp. 733-739, 1906.
Dostupné na internete (17.2.2015):
<https://archive.org/details/milroylectureson00hameuoft>
- [8] Haverkate, M. et al.: *Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes*. Euro Surveillance. 2012; 17(22):pii=20183.
Dostupné na internete (22.1.2015)
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20183>
- [9] Holeciová, M.: *Dynamic analysis of pandemic measures: diplomová práca*. Bratislava: UK, 2011. 70 s.
- [10] Chitnis, N.: *Introduction to Mathematical Epidemiology: The Basic Reproductive Number*. Universität Basel, Mathematisches Institut. 2011, 5 p.
Dostupné na internete (23.2.2015):
<http://www.luchsinger-mathematics.ch/ME-R0.pdf>
- [11] Jones, J.H.: *Notes on R_0* . Department of Antropological Sciences. Stanford University. 2007. 19 p.
Dostupné na internete (23.2.2015):
web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/
- [12] Kermack, W.O. - McKendrick, A.G.: *A contribution to the mathematical theory of epidemics*. Proceedings of the Royal Society of London. Issue 772, 1927, Volume 115, p. 700-721.
Dostupné na internete(15.2.2015):
<http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/115/772/700.full.pdf+html>
- [13] Lacíková, J. 2009.: *Očkovanie detí z pohľadu rodičovskej populácie : bakalárska práca*. Brno: Masarykova univerzita, 2009. 116 s.
Dostupné na internete (4.2.2015)
http://is.muni.cz/th/214738/lf_b/bakalarska_praca_Lacikova.pdf

- [14] Rao, T. S. Sathyanarayana - Chittaranjan Andrade.: *The MMR Vaccine and Autism: Sensation, Refutation, Retraction, and Fraud*. Indian Journal of Psychiatry 53.2 (2011): 95–96. PMC.
Dostupné na internete (8.2.2015)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136032/>
- [15] Wakefield, A.J et al.: *RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. In The Lancet. 1998, Volume 351, No.9103, p637-641.
Dostupné na internete (8.2.2015)
<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736%2897%2911096-0.pdf>
- [16] World Health Organization.: *Measles fact sheets*.
Dostupné na internete (22.1.2015)
http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120224/en/
- [17] WHO dáta o incidencii osýpok
Dostupné na internete (29.4.2015)
apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencemeasles.html
- [18] WHO dáta o vakcinácii proti osýpkam
Dostupné na internete (29.4.2015)
apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragemcv.html
- [19] Dáta o miere zaočkovania v USA
Dostupné na internete (29.4.2015)
www.tycho.pitt.edu/data/level1.php

Príloha

1 Program na simuláciu SIR modelu v R

```

I<-NULL
SIR<-function(S,I,p,mu,gamma,R0,n,h){

  R<<-1-S-I
  beta<-R0*(gamma+mu)

  p_crit<<-(1-1/R0) * (1-1/R0 > 0)
  eq1<<-c(1-p,0,p)
  eq2<<-c(1/R0,(mu/beta)*(R0*(1-p)-1),1-1/R0-mu/beta*(R0*(1-p)-1))
  if (p<p_crit) eq<<-eq2 else eq<<-eq1
  cat("pri hladine zaockovania", p,"a kritickej
  hodnote p_krit ", p_crit,"je ekvilibrum rovne", eq)

  for (i in 1:n){
    ds <- mu*(1-p)-beta*S[i]*I[i]-mu*S[i]
    di <- beta*S[i]*I[i]-gamma*I[i]-mu*I[i]

    S[i+1] <- S[i] + ds*h
    I[i+1] <- I[i] + di*h
    R[i+1] <- 1 -S[i+1]-I[i+1]
  }
  S<<-S
  I<<-I
  R<<-R
  N<<-N
}

```

2 Program na simuláciu SIR modelu v Matlabe

```

function dSI = SIR(t,SI)
mu=1/76;
gamma=1/9;
R0=16;
p=0.9;
beta=R0*(gamma+mu);
dSI = zeros(2,1);
dSI(1) = mu*(1-p)-beta*SI(1)*SI(2)-mu*SI(1);
dSI(2) = beta*SI(1)*SI(2)-gamma*SI(2)-mu*SI(2);
end
[T,Y] = ode45(@SIR,[1:1:1000],[0.05 0.0001]);

```