

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska
s regionálnou a vekovou štruktúrou

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska
s regionálnou a vekovou štruktúrou**

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor: 9.1.9 Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: Mgr. Soňa Kilianová, PhD.



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Barbora Strešková
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
(Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska s regionálnou a vekovou štruktúrou.
The spread of infectious disease in the network based model of Slovakia with regional and age structure.

Cieľ: Cieľom práce je rozšíriť priestorovo heterogénny SIR model šírenia infekčných chorôb o vekovú štruktúru. Po zostavení matematického modelu ho následne numericky implementujeme s reálnymi dátami a interpretujeme výsledky.

Vedúci: Mgr. Soňa Kilianová, PhD.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
Dátum zadania: 26.01.2017

Dátum schválenia: 27.01.2017
prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

PodĎakovanie Touto cestou by som sa chcela poďakovať svojej vedúcej diplomovej práce Mgr. Soni Kilianovej, PhD. za ochotu, poskytnutú literatúru, odborné rady a pripomienky, ktoré mi pomohli pri vypracovaní mojej diplomovej práce.

Osobná vďaka patrí aj mojej rodine a priateľom za ich pomoc, podporu a trpezlivosť.

Abstrakt v štátnom jazyku

STREŠKOVÁ, Barbora: Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska s regionálnou a vekovou štruktúrou [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: Mgr. Soňa Kilianová PhD., Bratislava, 2018, 85 s.

Cieľom tejto diplomovej práce je rozšíriť základný homogénny deterministický SIR model o priestorovú a vekovú štruktúru. Modelovať budeme šírenie konkrétneho infekčného ochorenia, osýpok, na Slovensku. Do heterogénneho modelu tiež zakomponujeme dvojfázové očkovanie a ubúdanie imunity. Odhadneme priemerné počty kontaktov medzi jednotlivými vekovými skupinami v jednotlivých krajocho. Nakoniec urobíme numerickú analýzu, kde ukážeme výsledky predstaveného modelu pri rôznych scenárocho ubúdania imunity a predpokladanej aktuálnej zaočkovanosti populácie. Urobíme numerické experimenty so zohľadnením imunity získanej materskými protilátkami. V ďalších experimentoch pridáme tretiu fázu očkovania, alebo presunieme načasovanie očkovania druhou vakcínou. Tiež spravíme analýzu citlivosti na vybrané parametre vstupujúce do odhadu matice kontaktov.

Kľúčové slová: SIR model, infekčné ochorenie, osýpky, očkovanie, heterogénna populácia, ubúdanie imunity

Abstract

STREŠKOVÁ, Barbora: The spread of infectious disease in the network based model of Slovakia with regional and age structure [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Soňa Kilianová, PhD., Bratislava, 2018, 85 p.

The main goal of this thesis is to extend homogeneous deterministic SIR model to heterogeneous SIR model with regional and age structure. The model will describe the spread of infectious disease, measles, in Slovakia. The heterogeneous model will be extended by two-phase vaccination and waning immunity. We provide estimate of average number of contacts between the regional- and age- groups. We provide numerical analysis of heterogeneous SIR model with different scenarios of waning immunity and vaccinated population. We also provide numerical experiments with model, which includes immunity to measles by maternal antibodies. We experiment with adding a third vaccination phase, or with shifting the timing of the second vaccination. At the end we provide sensitivity analysis of some parameters used to estimate contact matrix.

Keywords: SIR model, infectious disease, measles, vaccination, heterogeneous population, waning immunity

Obsah

Zoznam obrázkov	9
Zoznam tabuliek	10
Úvod	11
1 Základný SIR model	13
1.1 SIR model s očkovaním	15
2 Heterogénny SIR model s regionálnou a vekovou štruktúrou	17
2.1 Matica kontaktov	18
2.1.1 Vnútrokrajová interakcia	18
2.1.2 Medzikrajová interakcia: pracovná	21
2.1.3 Medzikrajová interakcia: študentská	22
2.1.4 Medzikrajová interakcia: univerzálna	24
2.2 Zahrnutie ubúdania imunity	29
2.3 Výsledné matematické vyjadrenie SIR modelu s regionálnou a vekovou štruktúrou, očkovaním a ubúdaním imunity	34
3 Numerická implementácia a experimenty	44
3.1 Implementácia v prostredí Matlab	44
3.2 Aktuálna epidemiologická situácia na Slovensku	47
3.3 Výsledky heterogénneho SIR modelu	48
3.4 Výsledky heterogénneho SIR modelu so zahrnutím materských protilátok	55
3.5 Výsledky heterogénneho SIR modelu s pridaním tretieho očkovania	57
3.6 Výsledky heterogénneho SIR modelu s rôznou dobou druhého očkovania	60
3.7 Analýza citlivosti modelu na maticu kontaktov	61
Záver	64
Zoznam použitej literatúry	65
Príloha A1	70

Príloha A2

73

Príloha B

79

Zoznam obrázkov

1	Schéma základného SIR modelu	13
2	Schéma SIR modelu s očkovaním	15
3	Schéma heterogénneho SIR modelu s očkovaním, kraj j , veková skupina $v = 1, 2$	18
4	Počet denných kontaktov osôb z prvej vekovej kategórie a ľubovoľného kraja	27
5	Počet denných kontaktov osôb zo šiestej vekovej kategórie a ľubovoľného kraja	27
6	Štruktúra výslednej matice kontaktov	28
7	Počet obyvateľov v SR vo veku 0-100 v roku 2016. Zdroj: [27].	32
8	Schéma heterogénneho SIR modelu s očkovaním a ubúdaním imunity, kraj j , veková skupina $v = 6$	35
9	Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 1	49
10	Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 2	51
11	Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 3	52
12	Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 4	53
13	Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 5	54
14	Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenáre 2, 3, 4 a 5	60
15	Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenár 4, zmena intenzity stretávania sa vo $v = 7$	62
16	Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenár 4, zmena intenzity stretávania sa vo $v = 6$ a vo všetkých vekových skupinách okrem $v = 6, 7$	62
17	Počet nakazených osôb pri znížení rizika nakazenia sa koeficientom 0.5, scenár 4.	63

Zoznam tabuliek

1	Údaje použité na odhad priemerných kontaktov v kraji. 1.nezamestnanosť, 2.rozvodovosť, 3.úhrnná plodnosť, 4.počet detí v triede v MŠ, 5.počet žiakov v triede na ZŠ, 6.počet žiakov v triede na SŠ	19
2	Tabuľka pracovnej migrácie [21]	21
3	Tabuľka vysokoškolskej migrácie v percentách	23
4	Tabuľka stredoškolskej migrácie v percentách	23
5	Tabuľka susediacich krajov	24
6	Tabuľka univerzálnych pravdepodobností p_{jk} v percentách	26
7	Tabuľka vekových skupín a ich časové rozpätie v rokoch	31
8	Rôzne miery aproximácie SVF_v	34
9	Tabuľka počtu osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách na začiatku pozorovania. Zdroj: [28], k 31.12. 2016.	45
10	Hodnoty parametrov v jednotlivých scenároch pre členy týkajúce sa ubúdania imunity. Zdroj: [40], [17].	47
11	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 1	49
12	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 2	51
13	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 3	52
14	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 4	53
15	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 5	54
16	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, zohľadnené materské protilátky, scenár 1	57
17	Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, pridaná vakcína MCV3, scenár 5	59
18	Tabuľka percentuálneho porovnania nakazených osôb v modeli s pridaním vakcíny MCV3 oproti pôvodnému modelu, scenár 5	59

Úvod

Infekčné ochorenia trápia ľudstvo už od nepamäti. Otázkami, kedy a ako sa choroba šíri a možnosťami prevencie sa zaoberá vedná disciplína epidemiológia.

V tejto práci sa budeme zaoberať konkrétnym infekčným ochorením, a to osýpkami. Osýpky sú jedným z mála ochorení, ktoré sú vysoko infekčné. Ochorenie sa prejavuje nazofaryngitídou (zápal hrtanu), konjunktivitídou (zápal spojiviek), svetloplachosťou, dráždivým kašľom, zvýšením teploty na 39°C a belavými bodkami s červenkastým okolím. Osýpky sa prenášajú vzduchom, kvapôčkami, menej často kontaminovanými predmetmi [5]. Na Slovensku, ako aj vo viacerých krajinách, je zavedené povinné očkovanie proti tomuto ochoreniu. Povinnosť očkovania proti osýpkam na Slovensku je zavedená od roku 1969 [16]. Vek očkovanej osoby, počet očkovaní a obsah očkovacej vakcíny sa odvtedy niekoľkokrát zmenil. Od roku 1995 je na Slovensku ustálené dvojfázové očkovanie kombinovanou vakcínou proti osýpkam, mumpsu a ružienke. Podľa zákona č. 355/2007 Z. z. a vyhlášky MZ SR č. 585/2008 Z. z. sa očkuje osoba vo veku 15 mesiacov (vakcína MCV1) a v 11. roku (vakcína MCV2) života.

Vďaka povinnému očkovaniu je situácia na Slovensku dlhodobo pokojná. Za ostatné roky sa objavilo niekoľko importovaných prípadov, no vďaka vysokej zaočkovanosti populácie sa choroba nerozšírila [12]. V posledných rokoch má však zaočkovanosť proti osýpkam klesavú tendenciu. Tento fakt podnecuje vedeckú sféru na tvorbu biomatematických modelov a vyhodnocovanie indikátorov infekčných ochorení [17].

V našej práci sa zameriavame na biomatematické modelovanie založené na tzv. Susceptible -Infectious-Recovered (SIR) modeli, predstaveného v roku 1927 pánmi Kermack a McKendrick [18]. Existuje niekoľko modifikácií základného SIR modelu, ktoré sú prispôbené rôznym typom infekčných chorôb. My sa v našej práci budeme zaoberať základným SIR modelom, ktorý rozšírime o vekovú a regionálnu štruktúru, čím sa náš model stane heterogénnym. Veková heterogénnosť bude spočívať v rozdelení populácie na osem vekových podskupín. Priestorová heterogénnosť bude spočívať v rozdelení populácie Slovenska do ôsmich krajov podľa miesta trvalého bydliska. Do modelu zahrnieme aj ubúdanie imunity osôb zaočkovaných vakcínou.

Jeden z najdôležitejších parametrov modeluje počet kontaktov osôb. Odhadovanie tohto parametra je vzhľadom na silnú heterogénnosť populácie veľmi obtiažne. Informácie

o priemerných kontaktoch osôb potom využijeme v SIR modeli, aby sme reálnejšie odhadli, aké je riziko, že sa jednotlivé osoby od seba nakazia.

Teoretický model napokon numericky implementujeme do prostredia *Matlab*. Vychádzať budeme z aktuálnej situácie zaočkovanosť na Slovensku. Experimentovať budeme ďalej s rozšírením modelu o materské protilátky, ktoré zabezpečia dočasnú imunitu niektorým batolátam.

Nakoniec predstavíme možnosti, ako by sa dala zlepšiť aktuálna situácia zaočkovanosť. Rozšírime model o tretie očkovanie, alebo vyskúšame presunúť vek osoby pri druhom očkovaní na začiatok inej vekovej skupiny.

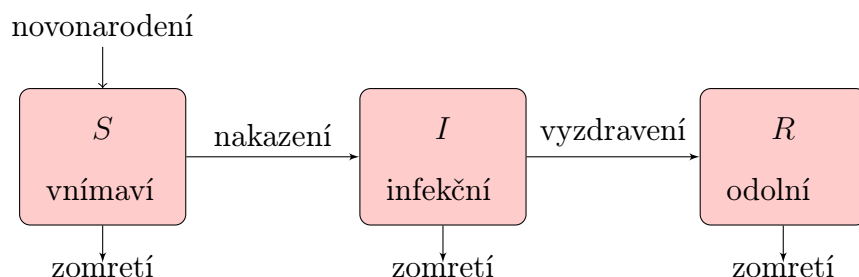
1 Základný SIR model

Formulácia základného SIR modelu v minulom storočí spôsobila veľký záujem o epidemiológiu [11]. Neskôr boli predstavené ďalšie modifikácie základného SIR modelu ako napríklad modely: SI, SIS, SEIR, SIRS a pod. [1], [15]. Množstvo publikovaných prác týkajúcich sa matematického modelovania infekčných chorôb svedčí o neustálom záujme o epidemiologickú problematiku (napr. [13], [38], [14], [37]).

Takmer všetky epidemiologické modely vychádzajú zo základného predpokladu: populáciu možno rozdeliť do skupín (tzv. kompartmentov) na základe skúseností s danou chorobou. Najjednoduchšie modely klasifikujú osoby do nasledujúcich skupín:

- S (z angl. susceptible; vnímaví) - osoby, ktoré môžu ochoriť pri kontakte s infekčnou osobou na danú chorobu;
- E (z angl. infected/exposed; infikovaní) - osoby, ktoré sú už nakazené, ale nešíria chorobu;
- I (z angl. infectious; infekční) - osoby, ktoré sú infekčné a šíria chorobu;
- R (z angl. recovered/removed; odolní, rezistentní) - osoby, ktoré sa nemôžu nakaziť.

Jednotlivé modely sa líšia v počte skupín, ktoré uvažujú a v spôsobe prenosu choroby. Základný SIR model, ktorý budeme neskôr rozširovať, pozostáva z troch kompartmentov: S, I a R. Nasledujúca schéma graficky zobrazuje prepojenie jednotlivých kompartmentov základného SIR modelu.



Obr. 1: Schéma základného SIR modelu

Ako vidíme na Obr. 1, novonarodené osoby sa dostávajú do kompartmentu vnímavých (S). Protilátky môže vnímavá osoba získať prirodzeným prekonaním ochorenia, t.j.

prechodom cez kompartment infekčných (I). Z modelu sa dá vystúpiť jediným spôsobom, a to prirodzeným úmrtím, pričom k nemu dochádza vo všetkých troch kompartmentoch.

Matematicky vyjadrujeme dynamiku SIR modelu pomocou systému diferenciálnych rovníc. Do systému pribúdajú novonarodené osoby rýchlosťou μ^N (natalita), a zároveň zo systému odchádzajú prirodzene zomreté osoby rýchlosťou μ^M (mortalita). Pre jednoduchosť sa často využíva SIR model, v ktorom sú tieto dva údaje identické, t.j. $\mu^N = \mu^M = \mu$. Vďaka tomuto predpokladu dostávame zaručenie konštantnej veľkosti celej populácie v každom čase, t.j.

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \quad \text{pre všetky } t \in [0, \infty).$$

Prechod medzi kompartmentom vnímavých a kompartmentom infekčných matematicky vyjadríme pomocou parametra β , ktorý predstavuje riziko nákazy vnímavej osoby [33]. Potom súčin $\frac{\beta I(t)S(t)}{N}$ vyjadruje počet novonakazených osôb za jednotku času t .

Prechod medzi kompartmentom infekčných a kompartmentom odolných je vyjadrený pomocou parametra γ , ktorý predstavuje rýchlosť vyliečenia sa. Súčin $\gamma I(t)$ potom určuje počet vyzdravených osôb za jednotku času t .

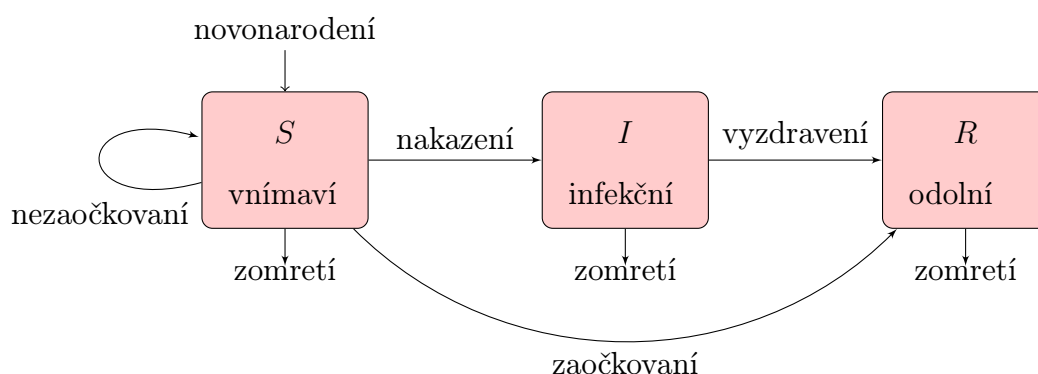
Matematicky vyzerá základný SIR model nasledovne [24], [8]:

$$\begin{aligned} \text{Zmena v } S &= -(\text{nakazení}) + (\text{narodení}) - (\text{zomretí}) \\ \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} + \mu N - \mu S(t) \\ \text{Zmena v } I &= +(\text{nakazení}) - (\text{vyzdravení}) - (\text{zomretí}) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t) \\ \text{Zmena v } R &= +(\text{vyzdravení}) - (\text{zomretí}) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \mu R(t). \end{aligned}$$

Pre ľahšiu interpretáciu jednotlivých členov sme pridali aj slovný opis. Môžeme si všimnúť, že sčítaním všetkých členov na pravej strane dostaneme nulu, čo zodpovedá tomu, že populácia N zostáva v tomto modeli počas celého pozorovaného časového obdobia konštantná.

1.1 SIR model s očkovaním

Základný SIR model môžeme rozšíriť o očkovanie [17], [24], [8]. SIR model s očkovaním slúži na modelovanie infekčných ochorení preventabilných očkovaním, medzi ktoré patria aj osýpky. Na schéme takéhoto modelu (Obr. 2) vidíme, že osoba môže získať protilátky (dostane sa do kompartmentu odolných) nielen prirodzeným prekonaním choroby, ale aj formou očkovania. Nezačkované osoby ostávajú v kompartmente vnímavých.



Obr. 2: Schéma SIR modelu s očkovaním

Pri ochoreniach preventabilných očkovaním rozlišujeme priemernú a aktuálnu zaočkovanosť. Aktuálna zaočkovanosť vyjadruje, koľko percent z detí narodených za časovú jednotku sa nechá zaočkovať. V základnom SIR modeli predpokladáme, že aktuálna zaočkovanosť je konštantná a označíme ju symbolom x . Pre jednoduchosť v tomto homogénnom modeli predpokladáme, že deti sú zaočkované/nezaočkované ihneď po narodení. Priemerná zaočkovanosť, inak povedané priemerná odolnosť populácie voči ochoreniu, nevystupuje v modeli explicitne. Určiť ju môžeme na základe počtu osôb v skupine odolných (R) v danom čase (napríklad, ak $R(t) = 0.95 * N$, a v populácii nie sú infekčné osoby, potom priemerná zaočkovanosť populácie je 95% a priemerná vnímavosť populácie je 5%).

Matematické vyjadrenie SIR modelu s očkovaním pomocou diferenciálnych rovníc vy-

zerá nasledovne [24], [8]:

$$\begin{aligned}
\text{Zmena v S} &= -(\text{nakazení}) + \left(\begin{array}{c} \text{narodení} \\ \text{nezaočkování} \end{array} \right) - (\text{zomretí}) \\
\frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta I(t)S(t)}{N} + \mu(1-x)N - \mu S(t) \\
\text{Zmena v I} &= +(\text{nakazení}) - (\text{vyzdravení}) - (\text{zomretí}) \\
\frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t) \\
\text{Zmena v R} &= +(\text{vyzdravení}) + \left(\begin{array}{c} \text{narodení} \\ \text{zaočkování} \end{array} \right) - (\text{zomretí}) \\
\frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) + \mu x N - \mu R(t).
\end{aligned}$$

Základný SIR model, resp. SIR model s očkovaním sa vyskytol v rôznych podobách napríklad v prácach [17], [24], [8]. Model v jednoduchšej forme sa dá ďalej rozšíriť rôznymi spôsobmi. My sa v ďalších kapitolách zameriame na rozšírenie modelu rozdelením populácie na viac menších podskupín, čo by mohlo pomôcť k presnejším výsledkom.

2 Heterogénny SIR model s regionálnou a vekovou štruktúrou

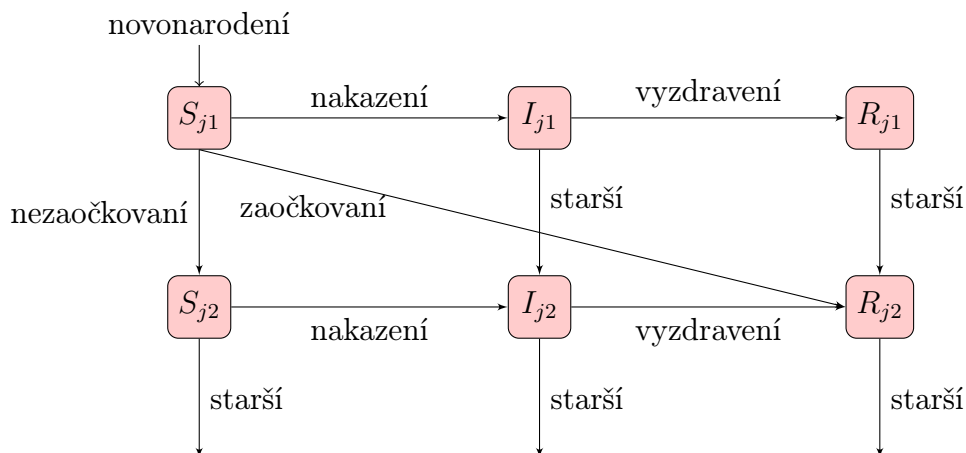
Priestorový heterogénny SIR model bol opísaný napríklad v prácach [25], [36]. V [25] spočívala heterogennosť v rozdelení skúmaného územia (Slovenska) na K geografických celkov (krajov). Populáciu v každom kraji $j \in \{1, 2, \dots, K\}$ môžeme potom rozdeliť do troch skupín: S_j, I_j a R_j , podľa skúseností s danou chorobou.

Veková heterogennosť bude spočívať v rozdelení skúmanej populácie na H vekových skupín. Počet vekových skupín sa môže líšiť vzhľadom na chorobu, ktorú skúmame a model, ktorý používame.

V našej práci rozdelíme populáciu na $K = 8$ krajov: Bratislavský, Trnavský, Nitriansky, Trenčiansky, Žilinský, Banskobystrický, Prešovský a Košický kraj. Populáciu v každom kraji rozdelíme s ohľadom na slovenský školský systém na $H = 8$ vekových skupín nasledovne:

- 0 - 14 mesiacov
- 15 mesiacov - 2 roky
- 3 roky - 5 rokov (škôlka)
- 6-10 rokov (prvý stupeň ZŠ)
- 11-15 rokov (druhý stupeň ZŠ)
- 16-24 rokov (SŠ, VŠ, práca)
- 25-64 rokov (práca)
- 65+ rokov (seniori)

Takéto delenie sme určili nielen kvôli školskému systému na Slovensku, ale aj kvôli dvojfázovému očkovaniu proti osýpkam. Na rozdiel od predpokladu základného modelu, v ktorom boli deti zaočkované hneď po narodení, v heterogennom modeli sa prvé očkovanie koná v 15. mesiaci (veková skupina $v = 2$) a druhé v 11. roku (veková skupina $v = 5$) života. Dostaneme spolu $8 \cdot 8 = 64$ podskupín, ktoré ďalej pre potreby modelu rozdelíme na vnímavú, infekčnú a odolnú skupinu osôb. Model bude teda pracovať so skupinami S_{jv}, I_{jv} a R_{jv} , kde j bude identifikátor kraja a v identifikátor vekovej skupiny. Na nasledujúcom Obr.3 je zobrazená schéma prvých dvoch vekových skupín SIR modelu v ľubovoľnom kraji j .



Obr. 3: Schéma heterogénneho SIR modelu s očkovaním, kraj j , veková skupina $v = 1, 2$

Na Obr. 3 vidíme, že novonarodené osoby vstupujú iba do kompartmentu vnímavých osôb prvej vekovej skupiny. Z prvej vekovej skupiny do druhej sa presúvajú osoby v dôsledku prirodzeného starnutia. Pri prechode do druhej vekovej skupiny rodičia môžu nechať svoje dieťa zaočkovať, dôsledkom čoho sa dieťa dostane do kompartmentu odolných. V opačnom prípade dieťa zostane v kompartmente vnímavých.

2.1 Matica kontaktov

Pre efektívnejší popis šírenia infekčného ochorenia potrebujeme poznať stretávacie návyky osôb z jednotlivých kompartmentov. V SIR modeli je komunikácia medzi jednotlivými skupinami (krajmi, vekovými skupinami) jedným z parametrov, ktorý najviac ovplyvní výsledky. V odbornej literatúre je odhad matice kontaktov vždy problematický a autori sa ju snažili odhadnúť rôznymi spôsobmi (napr. [10], kde je spravený odhad počtu kontaktov pre syntetickú populáciu Portlandu). Nemáme informácie o tom, že by sa na Slovensku doposiaľ robila podrobnejšia štúdia obsahujúca tieto údaje. V našej práci sme sa snažili odhadnúť reálne stretávacie zvyklosti osôb pomocou priemerných počtov denných kontaktov medzi jednotlivými skupinami.

2.1.1 Vnútrokraľová interakcia

Najskôr sme si určili priemerné počty kontaktov jednotlivých vekových skupín v rámci jedného kraja. Tieto údaje sme určili na základe subjektívnych pozorovaní a odhadov

(ako často sa ľudia navštevujú, školská dochádzka, záujmové krúžky, atď.) a na základe nasledujúcich údajov a zdrojov:

1. nezamestnanosť [23]
2. rozvodovosť (počet rozvodov na sto sobášov) [28]
3. priemerný počet detí v rodine (úhrnná plodnosť) [30]
4. priemerný počet detí v triede v materskej škole [28]
5. priemerný počet žiakov v triede na základnej škole [28]
6. priemerný počet žiakov v triede na strednej škole [28]

Príslušné údaje pre každý kraj sumarizujeme v Tab.1.

Tabuľka 1: Údaje použité na odhad priemerných kontaktov v kraji. 1.nezamestnanosť, 2.rozvodovosť, 3.úhrnná plodnosť, 4.počet detí v triede v MŠ, 5.počet žiakov v triede na ZŠ, 6.počet žiakov v triede na SŠ

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
BA	4.51%	39.47%	1.42	21	20	23
TT	4.41%	44.74%	1.21	20	15	28
NR	6.96%	39.69%	1.17	20	17	23
TN	5.85%	40.71%	1.13	20	19	24
ZA	6.92%	29.74%	1.34	20	19	23
BB	12.8%	43%	1.22	19	18	22
PO	13.91%	22.44%	1.5	20	18	23
KE	12.76%	35.32%	1.49	19	19	23

Pomocou údajov v Tab.1 vytvoríme osem matíc prislúchajúcich ôsmim krajom Slovenska. Každá matica, označme ju M^j , $j = 1, 2, \dots, 8$, je rozmeru 8×8 , pričom riadky a stĺpce predstavujú jednotlivé vekové skupiny. Napríklad hodnota v 2. riadku a 7. stĺpci matice M^j určuje, koľko má denných kontaktov dieťa vo veku 15 mesiacov-2 roky s osobou vo

veku 25 – 64 rokov. Uvádzame konkrétne hodnoty pre maticu kontaktov v Bratislavskom kraji (1). Matice M^j pre ostatné kraje uvádzame v Prílohe A1.

$$M^1 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.62 & 0.54 & 0.54 & 0.07 & 0.84 & 0.88 & 0.44 \\ 0.50 & 0.73 & 0.50 & 0.43 & 0.43 & 0.04 & 1.75 & 0.44 \\ 0.43 & 0.43 & 5.75 & 0.33 & 0.33 & 0.14 & 1.65 & 0.44 \\ 0.14 & 0.32 & 0.32 & 6.30 & 0.32 & 0.14 & 1.65 & 0.24 \\ 0.14 & 0.28 & 0.32 & 0.32 & 6.26 & 0.32 & 1.65 & 0.14 \\ 0.85 & 0.04 & 0.14 & 0.28 & 0.32 & 6.60 & 1.38 & 0.04 \\ 0.17 & 0.17 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.54 & 1.67 & 0.44 \\ 0.17 & 0.17 & 0.17 & 0.09 & 0.04 & 0.02 & 0.19 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (1)$$

Pre ilustráciu uvedieme výpočet jednej konkrétnej hodnoty z matice (1), a to hodnotu v 6. riadku a 6. stĺpci (komunikácia stredoškóľákov a vysokoškóľákov medzi sebou). Medzivýsledky, ktoré tu uvádzame, sú zaokrúhlené na dve desatinné miesta. V Bratislavskom kraji je podľa Tab. 1 úhrnná plodnosť 1.42. Predpokladáme, že osoby vo vekovej skupine $v = 6$, majú súrodencov v piatich vekových skupinách $v = 3, 4, 5, 6, 7$. Každá osoba zo šiestej vekovej skupiny má potom priemerne $1.42/5$ kontaktov so svojími súrodencami z rovnakej vekovej skupiny. Keďže máme v tejto vekovej skupine nielen stredoškóľákov, ale aj vysokoškóľákov, ktorí často študujú mimo domu, predpokladáme, že nakoniec bude súrodeneckých kontaktov o polovicu menej, t.j. $1.42/5/2 = 0.14$. Priemerný počet študentov v jednej triede na strednej škole v Bratislavskom kraji je podľa Tab. 1 rovný 23. Pri výpočte školských kontaktov zohľadníme prázdniny, víkendy a tiež fakt, že nie každý sa rozpráva s každým. Výsledný počet školských kontaktov bude $23 * 9/12 * 5/7 * 1/2 = 6.16$. Ďalej predpokladáme, že osoby v tejto vekovej skupine sa stretávajú na rôznych záujmových krúžkoch. Určili sme, že priemerne každá desiata osoba navštevuje nejaký krúžok jedenkrát týždenne, pričom sa tam stretne s ďalšími desiatimi rovesníkmi. Počet takýchto kontaktov bude teda $1/10 * 10 * 1/7 = 0.14$. Stredoškóľáci a vysokoškóľáci sa môžu stretnúť aj s ďalšími kamarátmi (kaviareň, párty, klub). Predpokladáme, že takto sa stretávajú $2/10$ osôb raz za dva týždne, t.j. počet takýchto kontaktov je $2/10 * 1/14 = 0.01$. Keďže veľa stredoškóľákov a vysokoškóľákov brigáduje, zohľadníme aj pracovné kontakty. Predpokladáme, že $1/5$ z osôb, ktoré stretnú v práci, je zo šiestej vekovej skupiny. Určili sme, že priemerne stretne osoba v práci dve ďalšie osoby a zohľadníme aj brigádnicko-skrátený

uväzok. Počet pracovných kontaktov bude teda $2 * 1/5 * 2.5/7 = 0.14$. Výsledný počet denných kontaktov osôb zo šiestej vekovej skupiny s osobami z tej istej vekovej skupiny bude potom súčet všetkých vyššie spomenutých hodnôt, a to 6.60.

Na podobnom princípe sa dajú odhadnúť ostatné hodnoty v matici (1). Matice kontaktov pre ostatné kraje sa dopyčítajú podobným spôsobom, ak použijeme príslušné hodnoty uvedené v Tab. 1.

2.1.2 Medzikrajová interakcia: pracovná

Medzikrajovú interakciu sme určili na základe subjektívnych pozorovaní a údajov o pracovnej a študentskej migrácii. Pracovná migrácia sa týka vekovej skupiny $v = 7$ a študentská vekovej skupiny $v = 6$. Zvyšnú medzikrajovú interakciu určíme na základe vzdialenosti krajov.

V Tab. 2 môžeme vidieť, koľko osôb migruje za prácou. Stĺpce označujú kraj s trvalým bydliskom osoby a riadky označujú kraj, v ktorom osoba pracuje.

Tabuľka 2: Tabuľka pracovnej migrácie [21]

kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	617973	30600	12100	7500	8400	6100	8500	2700
TT	1800	522042	2300	1500	1800	500	1700	600
NR	600	3600	665692	3400	300	3800	400	100
TN	200	1600	900	575113	2200	200	400	100
ZA	200	300	300	3000	674234	1500	1500	700
BB	600	0	3000	1200	2000	642686	700	300
PO	200	0	1200	0	1200	0	793946	3000
KE	200	0	300	100	300	1300	12300	787660

Ak si predstavíme Tab. 2 ako maticu T , potom pravdepodobnosť, že sa stretne osoba vo vekovej skupine $v = 7$ z kraja j s osobou z rovnakej vekovej skupiny z kraja $k \neq j$, sa dá určiť ako:

$$p_{jk} = \frac{T_{jk}}{\sum_{k=1}^8 T_{jk}}. \quad (2)$$

Takýmto spôsobom dopočítame jednotlivé pravdepodobnosti pre všetky kombinácie krajov j a k .

2.1.3 Medzikrajová interakcia: študentská

Vysokoškolskú migráciu určíme podobne na základe vzorky nami zozbieraných informácií. Zisťovali sme, koľko študentov študuje na univerzite/fakulte v danom kraji s trvalým bydliskom v jednotlivých krajoch. Oslovili sme študijné oddelenia fakúlt najväčších univerzít v každom kraji s prosbou o poskytnutie anonymizovaných informácií o mieste trvalého bydliska študentov. V Bratislavskom kraji sme dostali informácie o domácom kraji všetkých študentov z Univerzity Komenského.¹ Z Trnavského kraja sme oslovili všetky fakulty na Univerzite sv. Cyrila a Metoda a Trnavskej univerzite. Informácie nám poskytli iba Pedagogická a Teologická fakulta Trnavskej univerzity. V Nitrianskom kraji sme oslovili Univerzitu Konštantína Filozofa a Slovenskú poľnohospodársku univerzitu. Ochotní podeliť sa s informáciami boli iba dve fakulty Slovenskej poľnohospodárskej univerzity: Fakulta biotechnológie a potravinárstva a Fakulta záhradníctva a krajinného inžinierstva. Z Trenčianskej univerzity Alexandra Dubčeka v Trenčianskom kraji nám poskytla potrebné údaje iba Fakulta špeciálnej techniky. Zo Žilinskej univerzity poskytla informácie za Žilinský kraj Fakulta riadenia a informatiky. V Banskobystrickom kraji sme získali informácie z Fakulty prírodných vied Univerzity Mateja Bela. Za Prešovskú univerzitu v Prešove nám poskytli údaje Filozofická fakulta, Pedagogická fakulta a Pravoslávna bohoslovecká fakulta. V Košickom kraji nám z dvoch oslovených univerzít odpísali len zo Strojníckej fakulty Technickej univerzity a z Fakulty verejnej správy z Univerzity Pavla Jozefa Šafárika. Tab. 3 na základe týchto informácií sumarizuje údaje o tom, koľko percent študentov študujúcich v danom kraji je z ktorého kraja. Každá hodnota v tejto tabuľke zároveň určuje pravdepodobnosť, z ktorého kraja je osoba z vekovej skupiny $v = 6$, ktorú stretneme v danom kraji. Číže riadok v Tab.3 predstavuje domáci kraj jednej osoby a stĺpec predstavuje domáci kraj osoby, ktorú stretne.

¹Týmto chceme poďakovať prof. RNDr. D. Ševčovičovi, DrSc. za pomoc a poskytnutie dát.

Tabuľka 3: Tabuľka vysokoškolskej migrácie v percentách

kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	17.18	10.46	6.40	15.15	15.37	13.87	11.82	9.76
TT	8.71	25.49	5.23	17.65	25.49	6.32	8.28	2.83
NR	3.01	11.23	25.88	14.03	10.91	14.35	14.24	6.34
TN	6.67	1.67	5.00	57.50	13.33	8.33	6.67	0.83
ZA	0.48	2.01	2.35	15.09	60.07	9.41	6.71	3.88
BB	0.38	1.14	2.28	6.46	22.05	54.75	7.60	5.32
PO	0.09	0.03	0.18	0.36	2.33	1.75	63.09	32.16
KE	0.09	0.27	0.36	0.63	1.34	4.57	35.04	57.71

V šiestej vekovej kategórii sa nachádzajú nielen vysokoškolskí študenti, ale aj stredoškolskí študenti. Predpokladáme, že migrujú medzi krajmi rovnako, ako študenti na vysokých školách, len s menšou intenzitou. Potom môžeme určiť, že 5% študentov, ktorí dochádzajú za školou do iného kraja počas vysokej školy, dochádzalo do daného kraja už počas strednej školy. Zväčší sa jedine pravdepodobnosť, že osoba navštevuje školu v kraji svojho trvalého bydliska. Takouto úvahou dostávame pravdepodobnosti stretnutia osôb navštevujúcich strednú školu (Tab. 4).

Tabuľka 4: Tabuľka stredoškolskej migrácie v percentách

kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	95.86	0.52	0.32	0.76	0.77	0.69	0.59	0.49
TT	0.44	96.27	0.26	0.88	1.27	0.32	0.41	0.14
NR	0.15	0.56	96.29	0.7	0.55	0.72	0.71	0.32
TN	0.33	0.08	0.25	97.88	0.67	0.42	0.33	0.04
ZA	0.02	0.1	0.12	0.75	98.00	0.47	0.34	0.19
BB	0.02	0.06	0.11	0.32	1.10	97.74	0.38	0.27
PO	0.00	0.00	0.01	0.02	0.12	0.09	98.15	1.61
KE	0.00	0.01	0.02	0.03	0.07	0.23	1.75	97.89

V šiestej vekovej skupine sú osoby od 16 do 24 rokov. Predpokladáme, že prvé štyri roky navštevujú osoby strednú školu a zvyšných päť rokov navštevujú vysokú školu. Výsledné pravdepodobnosti stretávania sa osôb v šiestej vekovej skupine vypočítame ako vážený priemer Tab. 3 a Tab. 4. Váhy budú 5/9 pre tabuľku vysokoškolskej migrácie (Tab. 3) a 4/9 pre tabuľku stredoškolskej migrácie (Tab. 4).

2.1.4 Medzikrajová interakcia: univerzálna

Pre vekové kategórie $v = 1, 2, 3, 4, 5$ a 8 sme nezistili informácie, na základe ktorých by sme vedeli vypočítať pravdepodobnosti stretávania sa. Pre tieto vekové skupiny preto použijeme univerzálne pravdepodobnosti, ktoré všeobecne zohľadnia rodinné návštevy, dovolenky a iné podujatia. Predpokladáme, že vzdialenosť vplýva na intenzitu stretávania sa. Čím sú dva kraje od seba viac vzdialené, tým menej často sa osoby z týchto krajov stretávajú. Článok [29] uviedol exponenciálny model pre počet kontaktov. Podľa [29] klesá počet kontaktov exponenciálne so vzdialenosťou. V nasledujúcej Tab. 5 môžeme vidieť rozdelené kraje Slovenska na základe blízkosti ďalších krajov. Kraje, ktoré majú spoločnú hranicu, sú nazvané SUSED 1. Najvzdialenejšie kraje sú v tabuľke zadané ako SUSED 4. Kraje, ktoré sú blízko seba (SUSED 1), by mali komunikovať vo väčšej miere, a naopak najvzdialenejšie kraje (SUSED 4) by mali komunikovať najmenej.

Tabuľka 5: Tabuľka susediacich krajov

KRAJ	SUSED 1	SUSED 2	SUSED 3	SUSED 4
BA	TT	NR, TN	ZA, BB	PO, KE
TT	BA, NR, TN	ZA, BB	PO, KE	
NR	TT, TN, BB	BA, ZA	PO, KE	
TN	TT, NR, ZA, BB	BA	PO, KE	
ZA	TN, BB, PO	TT, NR, KE	BA	
BB	NR, TN, ZA, PO, KE	TT	BA	
PO	ZA, BB, KE		TT, NR, TN	BA
KE	BB, PO	ZA	TT, NR, TN	BA

Zo zdroja [26] vieme zistiť rozlohu a_j jednotlivých krajov Slovenska ($j = 1, 2, \dots, 8$). Podľa článku [29] ďalej predpokladáme, že geografické oblasti sú kruhového tvaru a vy-

počítame približný polomer r_j oblasti na základe vzťahu:

$$r_j = \left(\frac{a_j}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}. \quad (3)$$

Konkrétne hodnoty r_j potom budú:

- BA: 26 km
- TT: 36 km
- NR: 45 km
- TN: 38 km
- ZA: 47 km
- BB: 55 km
- PO: 53 km
- KE: 46 km

Ak vzdialenosť dvoch osôb (d) je spojitá premenná, potom podľa [29] jej rozdelenie môžeme opísať pomocou exponenciálnej distribučnej funkcie:

$$\phi(d) = \lambda e^{-\lambda d}. \quad (4)$$

Priemernú vzdialenosť medzi dvomi osobami $\bar{d}$ v rôznych krajoch navrhujeme zvoliť ako vzdušnú vzdialenosť medzi dvomi krajskými mestami [34]. Zo vzťahu v článku [29]:

$$\bar{d} = \frac{1}{\lambda}, \quad (5)$$

vieme vypočítať λ , t.j. λ_{jk} pre každú dvojicu krajov $j, k = 1, 2, \dots, 8$, pričom bude platiť $\lambda_{jk} = \lambda_{kj}$. Následne je v článku [29] odvodený vzťah pre pravdepodobnosť, že sa osoby vzdialené od seba d kilometrov nestretnú, t.j. vzdialenosť d bude väčšia ako polomer r :

$$p = p(d \geq r) = e^{-\lambda r}. \quad (6)$$

Ak teraz chceme zistiť pravdepodobnosť, že sa osoba z kraja j stretne s osobou z kraja k v kraji j , vypočítame to ako doplnok k pravdepodobnosti vo vzťahu (6):

$$p_{jk} = 1 - e^{-\lambda_{jk} r_j}. \quad (7)$$

Pravdepodobnosti p_{jk} vypočítané v (7) sú váhy, ktoré znázorňujú, akou intenzitou komunikujú jednotlivé kraje na základe vzdialenosti. Subjektívne predpokladáme, že každá osoba komunikuje s populáciou, ktorej 95% tvoria osoby z domáceho kraja a zvyšných 5%

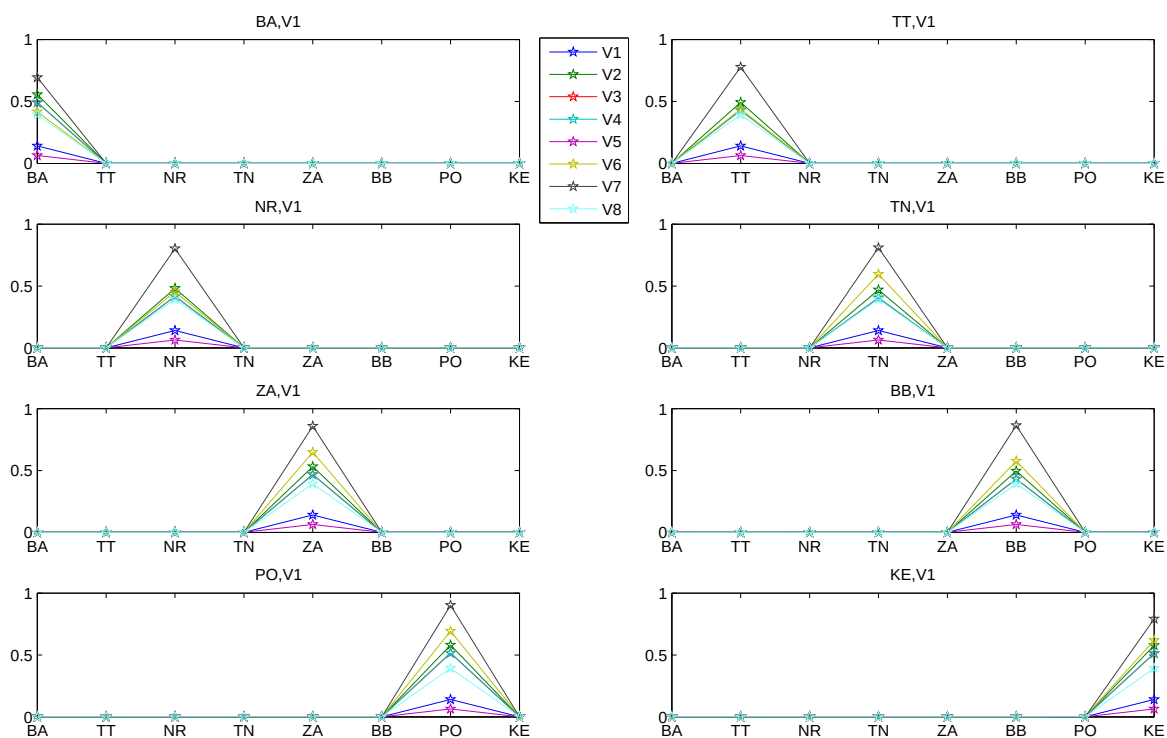
Tabuľka 6: Tabuľka univerzálnych pravdepodobností p_{jk} v percentách

kraje	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	95	1.61	1.05	0.76	0.5	0.52	0.28	0.28
TT	1.2	95	1.32	0.89	0.53	0.54	0.26	0.26
NR	0.84	1.29	95	0.93	0.61	0.71	0.31	0.32
TN	0.65	0.95	0.97	95	0.98	0.8	0.33	0.32
ZA	0.51	0.65	0.71	1.09	95	1.12	0.47	0.45
BB	0.51	0.66	0.81	0.87	1.07	95	0.54	0.54
PO	0.37	0.42	0.47	0.49	0.61	0.7	95	1.95
KE	0.36	0.41	0.47	0.47	0.57	0.68	2.03	95

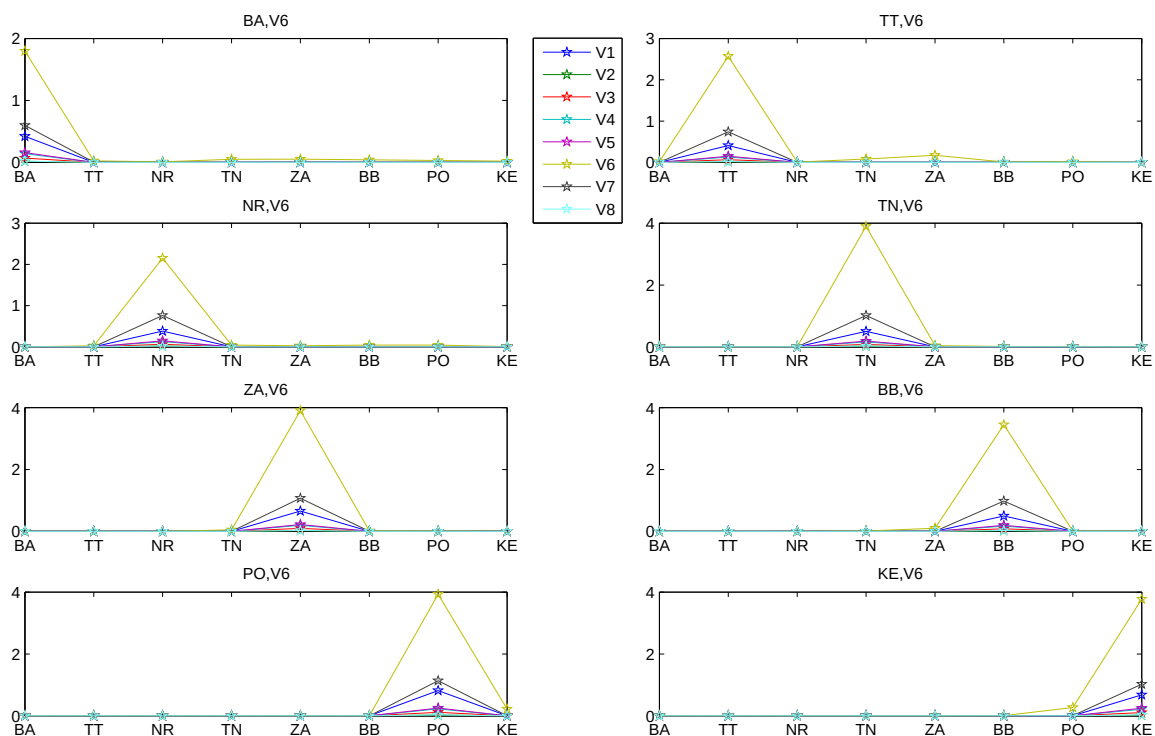
tvoria osoby z iných krajov. Pre každý kraj rozdelíme 5% medzi ostatné kraje pomocou váh vypočítaných v (7). Výsledné univerzálne pravdepodobnosti potom vidíme v Tab.6.

Pre ilustráciu uvádzame konkrétne denné počty kontaktov osôb z rôznych krajov a danej vekovej skupiny s osobami zo všetkých krajov a všetkých vekových skupín. Na Obr.4 vidíme počet kontaktov osôb z prvej vekovej skupiny. Každý z ôsmich grafov predstavuje iný domáci kraj osoby a na každom grafe vidíme denný počet kontaktov s osobami z jednotlivých krajov (x -ová os) a jednotlivých vekových skupín (odlíšené farbami).

Zaujímavo vyzerajú počty kontaktov pre osoby zo šiestej vekovej skupiny (Obr. 5). V tejto skupine sme medzikraiovú interakciu opísali pomocou dát získaných z rôznych vysokých škôl (Kap. 2.1.3). Oproti prvej vekovej kategórii tu majú osoby výrazne viac kontaktov v rámci svojho kraja a svojej vekovej skupiny. V niektorých krajoch vidíme tiež vyšší počet kontaktov s rovesníkmi zo susediaceho kraja (napr. Košický s Prešovským krajom).



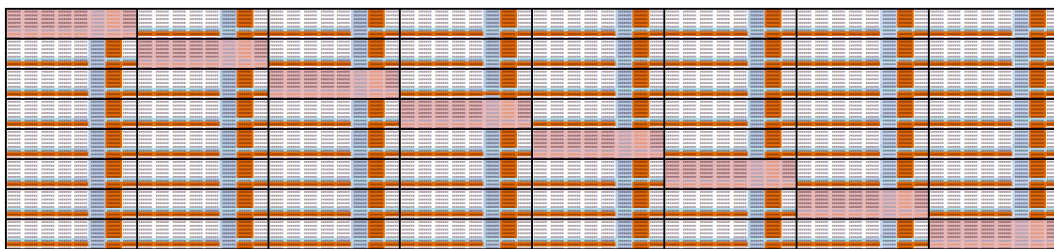
Obr. 4: Počet denných kontaktov osôb z prvej vekovej kategórie a ľubovoľného kraja



Obr. 5: Počet denných kontaktov osôb zo šiestej vekovej kategórie a ľubovoľného kraja

Výsledná matica kontaktov zahrňujúca všetky kraje a všetky vekové skupiny pozostáva z 8×8 blokov. Každý blok reprezentuje priemerné počty kontaktov osôb z dvoch

konkrétnych krajov. Riadky blokov reprezentujú kraj, z ktorého pochádza prvá osoba a zároveň sa tu uskutoční stretnutie. Stĺpce blokov reprezentujú kraj pôvodu druhej osoby. Každý blok je matica veľkosti 8×8 . Riadky a stĺpce v bloku reprezentujú vekové skupiny daných krajov. Štruktúru výslednej matice kontaktov vidíme na Obr. 6. Na diagonále sú farebne odlišené bloky, ktoré reprezentujú komunikáciu v rámci každého kraja. Farebne sú tiež odlišené riadky a stĺpce pre vekovú skupinu $v = 6$ (modrá) a $v = 7$ (oranžová).



Obr. 6: Štruktúra výslednej matice kontaktov

Numerické hodnoty v jednotlivých podmaticiach (označme podmatice M_{jk}) vypočítame na základe priemerných počtov kontaktov v danom kraji (Príloha A1) a vyššie uvedených pravdepodobností (rôznych, v závislosti od vekových skupín). Matica priemerných počtov kontaktov v rámci jedného kraja j je označená ako M^j s prvkami m_{vh}^j , kde v je veková skupina prvej osoby a h je veková skupina druhej osoby. Ak teraz chceme vypočítať priemerný počet kontaktov medzi osobou z kraja j a osobou z kraja k , potrebujeme poznať pravdepodobnosti, že dané osoby sa stretnú. Tieto pravdepodobnosti závisia od vekových skupín osôb. Pravdepodobnosť, že osoba z kraja k a vekovej skupiny v stretne inú osobu v kraji j , označíme p_{jk}^v . Potom na výpočet priemerného počtu kontaktov medzi osobou z kraja j a vekovej skupiny v a osobami z kraja k a vekovej skupiny h (čo je prvok matice M_{jk}) zvolíme nasledovný postup:

$$M_{jk}(v, h) = m_{vh}^j p_{jk}^v p_{jk}^h. \quad (8)$$

Ak teraz chceme zistiť konkrétny počet kontaktov medzi osobou z Bratislavského kraja ($j = 1$) z vekovej skupiny $v = 5$ a osobou z Trnavského kraja ($k = 2$) z vekovej skupiny $v = 7$, vypočítame to ako prvok z 5. riadku a 7. stĺpca matice M_{12} , čiže:

$$M_{12}(5, 7) = m_{57}^1 p_{12}^5 p_{12}^7. \quad (9)$$

Výslednú maticu kontaktov, ktorú označíme M , získame spojením podmatíc M_{jk} . Konkrétne hodnoty matice M vypočítame pomocou podmatíc uvedených v Prílohe A1 a pomocou Tabuliek 2, 3, 4, 6.

V heterogénnom SIR modeli využijeme maticu kontaktov na výpočet matice rovnakého rozmeru (s rovnakými blokmi), ktorej prvky priamo vystupujú v modeli. Túto maticu nazveme B a jej prvky β_{jvkh} , pričom j a k je označenie bloku a v a h je označenie riadku a stĺpca v konkrétnom bloku. Prvok β_{jvkh} predstavuje riziko, že sa vnímavá osoba z kraja j z vekovej skupiny v nakazí od infekčnej osoby z kraja k a z vekovej skupiny h . Ak poznáme maticu kontaktov M a poznáme pravdepodobnosť prenosu infekcie medzi infekčnou a vnímavou osobou označenou písmenom p , potom vieme dopočítať maticu B na základe vzťahu [33]:

$$B = pM. \quad (10)$$

2.2 Zahrnutie ubúdania imunity

Heterogénny SIR model s regionálnou a vekovou štruktúrou a so zahrnutím očkovania rozšírime o tzv. vyvanutie imunity, v prípade, že osoba bola zaočkovaná vakcínou. Rozlišujeme dva prípady zlyhania vakcíny [17]:

- PVF (z angl. primary vaccine failure): pravdepodobnosť, že pri očkovaní osoby nedôjde k tvorbe protilátok, a teda ak ide o MCV1, vnímavá osoba sa nestáva odolnou voči ochoreniu, ak ide o MCV2, vnímavá osoba sa nestane odolnou a osobe zaočkovanej MCV1 sa nezvýši imunita,
- SVF (z angl. secondary vaccine failure): pravdepodobnosť, že hladina protilátok klesne pod kritickú hodnotu, a teda zaočkovaná osoba sa dostáva naspäť do kompartmentu vnímavých (S).

Podľa [17] hodnotu PVF považujeme za konštantnú na úrovni $PVF = 0.05$. Znamená to, že s 95%-nou účinnosťou sa osobe po zaočkovaní vytvoria protilátky a stane sa odolnou voči ochoreniu.

Hodnotu $SVF(t)$, t.j. pravdepodobnosť zníženia protilátok C pod kritickú hodnotu C_{krit} v čase t od aplikovania vakcíny, určíme na základe [22], [17]. Predpokladáme, že

koncentrácia protilátok sa riadi lognormálnym rozdelením, t.j. $x = \ln C$ má normálne rozdelenie. Hodnotu $SVF(t)$ teda určíme podľa vzťahu:

$$SVF(t) = P(x < \ln(C_{krit})) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{\ln(C_{krit})} e^{-\frac{(x - \ln GMT(t))^2}{2\sigma^2}} dx, \quad (11)$$

kde $GMT(t)$ je geometrický priemer hladiny protilátok, daný predpisom:

$$GMT(t) = GMT(0)e^{-wt}, \quad (12)$$

pričom parameter w (z angl. waning rate) predstavuje rýchlosť ubúdania protilátok. Viac o určovaní týchto parametrov, ktoré budeme používať aj v našej práci, je možné nájsť v [40], [17].

V našom modeli máme iba osem vekových skupín, nemôžeme preto sledovať ubúdanie imunity osobitne v každom roku života. V každej vekovej skupine $v = 1, 2, \dots, 8$ vypočítame strednú hodnotu SVF_v , ktorú následne použijeme v modeli. Náročnosť výpočtu SVF_v závisí od toho, ako detailne sa pozeráme na zloženie vekovej skupiny v . Počet osôb vo vekovej kategórii v , v kraji j a v čase t označíme:

$$N_{jv}(t) = \sum_{h \in H_v} n_{jh}(t) = \sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} n_{jhd}(t),$$

kde $n_{jh}(t)$ je počet h -ročných osôb v kraji j v čase t a $n_{jhd}(t)$ predstavuje počet h -ročných d -dní starých osôb v kraji j v čase t . H_v predstavuje množinu ročníkov patriacich do vekovej kategórie v . Potom $|H_v|$ označíme časové rozpätie skupiny v v rokoch, t.j. počet ročníkov v tejto kategórii. V Tabuľke 7 vidíme konkrétne počty ročníkov v jednotlivých vekových skupinách. Hodnotu $|H_1|$ v podstate ani nepotrebuje, ak neuvažujeme materské protilátky. V tejto vekovej skupine nie sú zaočkované osoby, a teda nedochádza k ubúdaniu imunity. Predpokladáme, že nedochádza k ubúdaniu imunity ani u osôb, ktoré prekonali ochorenie prirodzeným spôsobom (viď [31], [4], [7]). Ďalej $D_{v,h}$ predstavuje množinu dní, ktoré obsahuje veková skupina v a ročník h . Vekové skupiny $v = 3, 4, \dots, 8$ obsahujú celé ročníky, a v tom prípade množina $D_{v,h} = \{1, 2, \dots, 365\}$, pre akékoľvek h z danej vekovej skupiny v . Výnimkou je ročník $h = 1$, ktorý je rozdelený do dvoch vekových skupín $v = 1, 2$.

Ak by sme brali do úvahy časové zmeny počtu osôb v jednotlivých ročníkoch alebo dňoch, potrebovali by sme počítať diferenciálnu rovnicu pre každý počet osôb n_{jh} , resp.

Tabuľka 7: Tabuľka vekových skupín a ich časové rozpätie v rokoch

vek	0-14m	15m-2r	3r-5r	6r-10r	11r-15r	16r-24r	25r-64r	65r-100r
vek. skupina v	1	2	3	4	5	6	7	8
H_v	0,1	1,2	3,4,5	6,7,8,9,10	11,...,15	16,...,24	25,...,64	65,...,100
$ H_v $	1,25	1,75	3	5	5	9	40	36

n_{jhd} . Pre jednoduchosť však pri počítaní SVF zanedbávame vplyv času na počet osôb v jednotlivých skupinách, t.j.

$$N_{jv}(t) \equiv N_{jv} = \sum_{h \in H_v} n_{jh} = \sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} n_{jhd}, \quad \text{pre všetky } t = [0, T].$$

Ďalej predpokladáme rovnomerné rozdelenie populácie v rámci jedného roka, takže platí: $n_{jhd} = \frac{n_{jh}}{365}$ (pričom neuvažujeme priestupné roky).

Vo všeobecnosti využijeme vzťah pre aproximáciu strednej hodnoty nejakej funkcie $X(t)$, závisiacej od času t na intervale $t \in [t^{min}, t^{max}]$, aritmetickým priemerom rátaným spojitou:

$$E(X(t)) = \frac{1}{t^{max} - t^{min}} \int_{t^{min}}^{t^{max}} X(t) dt. \quad (13)$$

Výpočet SVF_v potom na základe miery rozdelenia populácie vo vekovej skupine v vyzerá nasledovne:

- Rozdelenie po skupinách v :

Vychádzame z predpokladu rovnomerného rozdelenia populácie v jednotlivých vekových skupinách, t.j. v každej vekovej skupine v je približne rovnaký počet osôb z každého ročníka. Na Obr. 7 vidíme vekové rozloženie obyvateľstva vo vekových skupinách $v = 2, 3, \dots, 8$ na Slovensku v roku 2016.

Z Obr. 7 vidíme, že vo väčšine vekových skupín sú počty žijúcich osôb v jednotlivých ročníkoch približne vyrovnané.

Za predpokladu homogenity ročníkov v každej vekovej kategórii v môžeme určiť priemerný počet osôb v jednom ročníku v tejto skupine ako

$$\bar{n}_{jv} = \frac{\sum_{h \in H_v} n_{jh}}{|H_v|}.$$



Obr. 7: Počet obyvateľov v SR vo veku 0-100 v roku 2016. Zdroj: [27].

Pre vekovú skupinu v ďalej definujeme interval $t_{MCV,v} = [t_{MCV}^{v,min}, t_{MCV}^{v,max}]$, ktorý reprezentuje minimálny a maximálny čas od posledného očkovania vakcíny (MCV1 alebo MCV2) v danej vekovej skupine. Tento interval je vyjadrený v dňoch. Platí $t_{MCV}^{v,max} - t_{MCV}^{v,min} = 365|H_v|$. Člen $\frac{1}{t_{max}-t_{min}}$ vo vzťahu (13) má hodnotu $\frac{1}{t_{max}-t_{min}} = \frac{1}{365|H_v|} = \frac{1}{\text{počet dní vo vekovej skupine } v}$.

Parameterom m_v navyše označíme, koľko percent osôb je v priemernom veku $\bar{n}_{jv}$ vo vekovej skupine v . Keďže uvažujeme homogenitu ročníkov, položíme $m_v = 1$.

Na základe vymenovaných predpokladov môžeme vyjadriť SVF_v , t.j. aká časť z osôb zaočkovaných MCV1 alebo MCV2 sa opäť stáva vnímavými, v danej vekovej skupine v , ako:

$$SVF_v = \frac{m_v}{365|H_v|} \int_{t_{MCV,v}} SVF(t) dt. \quad (14)$$

- Rozdelenie po ročníkoch h :

V kraji j poznáme počty osôb v jednotlivých ročníkoch n_{jh} . Pre vekovú skupinu v a v nej ročník h definujeme interval $t_{MCV,v,h} = [t_{MCV}^{v,h,min}, t_{MCV}^{v,h,max}]$, pričom $t_{MCV}^{v,h,min}$ a $t_{MCV}^{v,h,max}$ je minimálny a maximálny čas od podania vakcíny MCV (MCV1 alebo MCV2) pre konkrétny ročník h . Potom pre $v = 3, \dots, 8$ určite platí $t_{MCV}^{v,h,max} - t_{MCV}^{v,h,min} = 365$ (ak opäť neuvažujeme priestupné roky).

Vzťah pre SVF_v potom bude vážený priemer cez jednotlivé ročníky:

$$SVF_v = \sum_{h \in H_v} \frac{m_{v,h}}{365} \int_{t_{MCV,v,h}} SVF(t) dt. \quad (15)$$

Parameter $m_{v,h} = \frac{n_{jh}}{N_{jv}}$ predstavuje, koľko percent osôb je vo veku h vo vekovej skupine v .

- Rozdelenie po dňoch d :

Kvôli jednoduchosti a nedostatku údajov predpokladáme, že v rámci roka sú osoby vekovo rovnomerne rozdelené. Stačí nám teda poznať počet osôb v jednotlivých ročníkoch n_{jh} . Potom $n_{jhd} = \frac{n_{jh}}{365}$. Pre vekovú skupinu v , ročník h a deň d definujeme interval $t_{MCV,v,h,d} = [t_{MCV}^{v,h,d,min}, t_{MCV}^{v,h,d,max}]$, pričom $t_{MCV}^{v,h,d,min}$ a $t_{MCV}^{v,h,d,max}$ je minimálny a

maximálny čas od podania vakcíny MCV (MCV1 alebo MCV2) pre osobu vo veku h rokov a d dní. Potom platí $t_{MCV}^{v,h,d,max} - t_{MCV}^{v,h,d,min} = 1$.

Vzťah pre SVF_v bude teraz vážený priemer cez jednotlivé ročníky a dni:

$$SVF_v = \sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} m_{v,h,d} \int_{t_{MCV,v,h,d}} SVF(t) dt. \quad (16)$$

Parameter $m_{v,h,d} = \frac{n_{jhd}}{N_{jv}} = \frac{n_{jh}}{365 * N_{jv}}$ predstavuje, koľko percent osôb je h -ročných a d dní starých vo vekovej skupine v .

V nasledujúcej Tab. 8 sú prehľadnejšie zhrnuté parametre a výrazy pre jednotlivé delenia populácie.

Tabuľka 8: Rôzne miery aproximácie SVF_v

	v - veková skupina	v, h -ročníky	v, h, d -dni
m	$m_v = 1$	$m_{v,h} = \frac{n_{jh}}{N_{jv}}$	$m_{v,h,d} = \frac{n_{jhd}}{N_{jv}} = \frac{n_{jh}}{365 * N_{jv}}$
SVF_v	$\frac{m_v}{365 H_v } \int_{t_{MCV,v}} SVF(s) ds$	$\sum_{h \in H_v} \frac{m_{v,h}}{365} \int_{t_{MCV,v,h}} SVF(s) ds$	$\sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} \frac{m_{v,h,d}}{1} \int_{t_{MCV,v,h,d}} SVF(s) ds$

Keďže člen SVF_v vystupuje v modeli v súčine s počtom zaočkovaných osôb z konkrétnej vekovej skupiny v a kraja j (pozri Kapitulu 2.3), potrebujeme zabezpečiť, aby súčet váh bol rovný jednej pre fixované parametre v, h, d . Vidíme, že to platí pre všetky miery delenia:

$$\begin{aligned} 1 &= m_v, \\ 1 &= \sum_{h \in H_v} m_{v,h} = \sum_{h \in H_v} \frac{n_{jh}}{N_{jv}} = 1, \\ 1 &= \sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} m_{v,h,d} = \sum_{h \in H_v} \sum_{d \in D_{v,h}} \frac{n_{jh}}{365 N_{jv}} = \sum_{h \in H_v} \frac{365 n_{jh}}{365 N_{jv}} = 1. \end{aligned}$$

Poznámka 1. Z dôvodu zjednodušenia diferenciálnych rovníc v modeli budeme pre ubúdanie imunity uvažovať najhrubšie delenie, t.j. delenie po skupinách v . Pri jemnejších aproximáciách by bol model výrazne zložitejší.

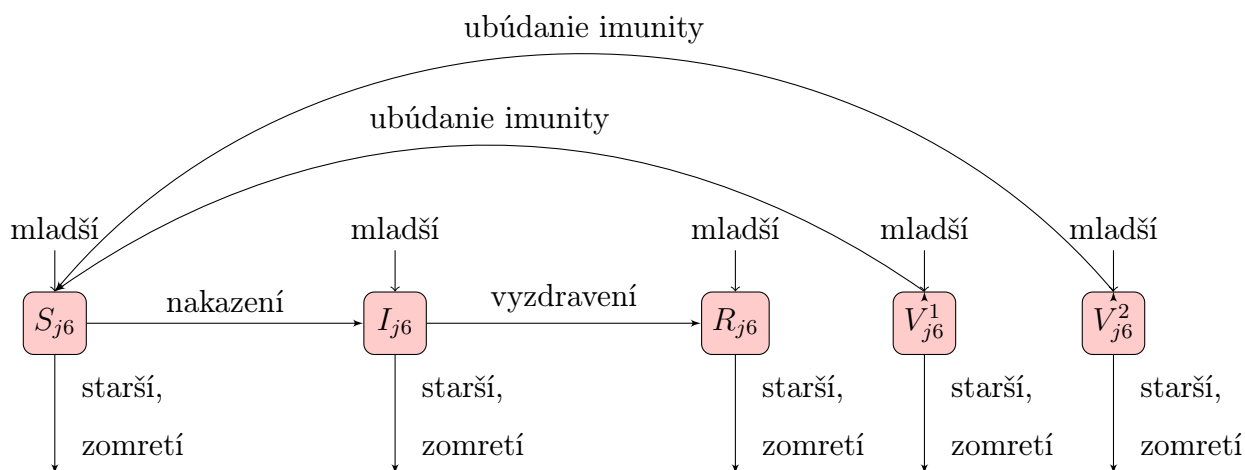
2.3 Výsledné matematické vyjadrenie SIR modelu s regionálnou a vekovou štruktúrou, očkovaním a ubúdaním imunity

Pre každý kraj $j = 1, 2, \dots, K$, vyzerá matematické vyjadrenie modelu vo všeobecnosti rovnako. Diferenciálne rovnice sa však líšia pre rôzne vekové skupiny $v = 1, 2, \dots, H$.

Sledovať budeme v každom kraji j a pre každú vekovú skupinu v zmeny v piatich rôznych podskupinách:

- S_{jv} : vnímavé osoby, môžu sa nakaziť chorobou,
- I_{jv} : infekčné osoby, môžu nakaziť vnímavé osoby,
- R_{jv} : odolné osoby, prekonali chorobu prirodzeným spôsobom, a teda už sa nemôžu nakaziť chorobou,
- V_{jv}^1 : odolné osoby zaočkované prvou vakcínou (MCV1), ubúda im imunita,
- V_{jv}^2 : odolné osoby zaočkované druhou vakcínou (MCV2), ubúda im imunita.

Oproti klasickému heterogénnemu SIR modelu nám pribudli dva kompartmenty v dôsledku dvojfázového očkovania a ubúdania imunity. Schému takéhoto modelu v kraji j a v šiestej vekovej skupine môžeme vidieť na Obr. 8.



Obr. 8: Schéma heterogénneho SIR modelu s očkovaním a ubúdaním imunity, kraj j , veková skupina $v = 6$.

V modeli využívame nasledujúce premenné:

- μ_j^N : natalita (pôrodnosť), ktorá je určená: $\frac{\text{počet narodených v kraji } j}{\text{počet všetkých v kraji } j}$. Tento parameter taktiež považujeme za mieru starnutia.
- μ_v^M : mortalita (úmrtnosť) vo vekovej kategórii v , ktorá je určená: $\frac{\text{počet zomretých vo vekovej skupine } v}{\text{počet všetkých vo vekovej skupine } v}$.
Uvažujeme, že úmrtnosti v jednotlivých vekových kategóriách sú vo všetkých krajoch rovnaké.
- β_{jvkh} : riziko nákazy osoby z j -teho kraja, z vekovej skupiny v , od osoby z k -teho kraja, z vekovej skupiny h ;
- γ : rýchlosť vyliečenia sa, rovnaká pre všetky kraje a všetky vekové skupiny, $\gamma = 1/d$, kde d je dĺžka infekčnosti;
- x_j : aktuálna zaočkovanosť v kraji j pri prvej vakcíne (MCV1). Je to časť (percento) danej populácie, ktorá sa nechá zaočkovať.
- x_j^2 : aktuálna zaočkovanosť v kraji j pri druhej dávke vakcíny (MCV2). Je to časť (percento) danej populácie, ktorá je zaočkovaná prvou vakcínou a nechá sa zaočkovať aj druhou.
- $\tilde{x}_j^2$: aktuálna zaočkovanosť v kraji j pri druhej dávke vakcíny (MCV2). Jedná sa o časť (percento) danej populácie, ktorá nie je zaočkovaná prvou vakcínou a nechá sa zaočkovať druhou.
- $|H_v|$: počet ročníkov vo vekovej skupine v ;
- PVF : pravdepodobnosť zlyhania vakcíny (MCV1 alebo MCV2);
- SVF : pravdepodobnosť poklesu protilátok.

Pre jednoduchšie porozumenie modelu uvádzame tiež popis niektorých členov vystupujúcich v rovniciach:

- $\sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{jvkh} I_{kh} S_{jv}}{N_{jv}}$: počet novonakazených osôb v kraji j a vekovej skupine v ,

- $\mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}$: počet novonarodených osôb v kraji j ,
- γI_{jv} : počet vyzdravených osôb v kraji j a vekovej skupine v ,
- $\mu_v^M S_{jv}, \mu_v^M I_{jv}, \mu_v^M R_{jv}$: počet prirodzene zomretých osôb z jednotlivých kompartmentov,
- $\mu_j^N S_{jv-1}, \mu_j^N I_{jv-1}, \mu_j^N R_{jv-1}$: počet starnúcich osôb prichádzajúcich do daného kompartmentu v kraji j a vekovej skupine v ,
- $\mu_j^N (1 - x_j) S_{j1}$: počet osôb z kraja j z prvej vekovej kategórie, ktoré pri prechode do druhej vekovej kategórie nešli na očkovanie vakcínou MCV1,
- $\mu_j^N x_j S_{j1} PVF$: počet osôb z kraja j z prvej vekovej kategórie, ktoré pri prechode do druhej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV1, ale nezaúčinkovala im,
- $\mu_j^N x_j S_{j1} (1 - PVF)$: počet osôb z kraja j z prvej vekovej kategórie, ktoré pri prechode do druhej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV1 a zaúčinkovala im,
- $V_{jv}^1 \frac{1}{|H_v|^{365}} \int_{t \in t_{MCV1,v}} SVF(s) ds$: počet osôb z kraja j , vekovej skupiny v , zaočkovaných vakcínou MCV1, ktorým ubudla imunita a stávajú sa opäť vnímavými,
- $V_{jv}^2 \frac{1}{|H_v|^{365}} \int_{t \in t_{MCV2,v}} SVF(s) ds$: počet osôb z kraja j , vekovej skupiny v , zaočkovaných vakcínou MCV2, ktorým ubudla imunita a stávajú sa opäť vnímavými,
- $\mu_j^N (1 - \tilde{x}_j) S_{j4}$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré nemajú protilátky (nešli na očkovanie MCV1, alebo im nezaúčinkovala) a pri prechode do piatej vekovej kategórie nešli na očkovanie vakcínou MCV2,
- $\mu_j^N \tilde{x}_j S_{j4} PVF$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré nemajú protilátky (nešli na očkovanie MCV1, alebo im nezaúčinkovala) a pri prechode do piatej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV2, ale nezaúčinkovala im,
- $\mu_j^N \tilde{x}_j S_{j4} (1 - PVF)$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré nemajú protilátky (nešli na očkovanie MCV1, alebo im nezaúčinkovala) a pri prechode do piatej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV2 a zaúčinkovala im,

- $\mu_j^N x_j^2 V_{j4} PVF$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré majú protilátky (išli na očkovanie MCV1 a zaúčinkovala im) a pri prechode do piatej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV2, ale nezaúčinkovala im,
- $\mu_j^N (1 - x_j^2) V_{j4}$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré majú protilátky (išli na očkovanie MCV1 a zaúčinkovala im) a pri prechode do piatej vekovej kategórie nešli na očkovanie vakcínou MCV2,
- $\mu_j^N x_j^2 V_{j4} (1 - PVF)$: počet osôb z kraja j zo štvrtej vekovej kategórie, ktoré majú protilátky (išli na očkovanie MCV1 a zaúčinkovala im) a pri prechode do piatej vekovej kategórie išli na očkovanie vakcínou MCV2 a zaúčinkovala im.

Uvádame všeobecnú slovnú formuláciu systému diferenciálnych rovníc heterogénneho SIR modelu pre vekovú skupinu v . Niektoré členy vystupujú vo všetkých vekových skupinách (zomretí, noví infekční,...), no niektoré sa týkajú iba konkrétnych vekových skupín (členy týkajúce sa očkovania, ubúdania imunity).

$$\begin{aligned}
\text{zmena v } S &= -(\text{noví infekční}) \\
&\quad +(\text{presun nezaočkovaných vnímavých z } v - 1 \text{ alebo novorodených}) \\
&\quad +(\text{presun MCV1/2-očkovaných ale PVF (čiže vnímavých) z } v - 1) \\
&\quad -(\text{presun vnímavých do } v + 1) - (\text{zomretí}) \\
&\quad +(\text{noví vnímaví kvôli ubúdaniu imunity po MCV1}) \\
&\quad +(\text{noví vnímaví kvôli ubúdaniu imunity po MCV2}) \\
\text{zmena v } I &= +(\text{noví infekční}) - (\text{noví vyzdravení}) - (\text{zomretí}) \\
&\quad +(\text{presun infekčných z } v - 1) - (\text{presun infekčných do } v + 1) \\
\text{zmena v } R &= +(\text{noví vyzdravení}) \\
&\quad +(\text{presun odolných z } v - 1) - (\text{presun odolných do } v + 1) - (\text{zomretí})
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{zmena vo } V^1 &= +(\text{presun MCV1-očkovaných z } v-1) \\
&+ (\text{presun MCV1-očkovaných z } v-1, \\
&\quad \text{ktorí boli MCV2-zaočkovaní ale PVF alebo MCV2-nezaočkovaní}) \\
&+ (\text{presun vnímavých z } v-1, \text{ ktorí boli MCV1-zaočkovaní}) \\
&- (\text{presun MCV1-očkovaných do } v+1) - (\text{zomretí}) \\
&- (\text{noví vnímaví kvôli ubúdaniu imunity po MCV1}) \\
\text{zmena vo } V^2 &= +(\text{presun MCV2-očkovaných z } v-1) \\
&+ (\text{presun MCV1-očkovaných z } v-1, \text{ ktorí boli MCV2-zaočkovaní}) \\
&+ (\text{presun vnímavých z } v-1, \text{ ktorí boli MCV2-zaočkovaní}) \\
&- (\text{presun MCV2-očkovaných do } v+1) - (\text{zomretí}) \\
&- (\text{noví vnímaví kvôli ubúdaniu imunity po MCV2})
\end{aligned}$$

Pre prvú vekovú kategóriu $v = 1$ máme systém diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_{j1}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j1kh} I_{kh} S_{j1}}{N_{j1}} + \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh} - \mu_j^N S_{j1} - \mu_1^M S_{j1} \\
\frac{dI_{j1}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j1kh} I_{kh} S_{j1}}{N_{j1}} - \gamma I_{j1} - \mu_j^N I_{j1} - \mu_1^M I_{j1} \\
\frac{dR_{j1}}{dt} &= \gamma I_{j1} - \mu_j^N R_{j1} - \mu_1^M R_{j1} \\
\frac{dV_{j1}^1}{dt} &= 0 \\
\frac{dV_{j1}^2}{dt} &= 0
\end{aligned}$$

Keďže v tejto vekovej skupine nie sú žiadne zaočkované osoby, chceme, aby hodnoty $V_{j1}^1(t)$ a $V_{j1}^2(t)$ boli nulové pre každý čas $t = 1, \dots, T$. Docielime to zvolením počiatočných podmienok $V_{j1}^1(0) = 0$, $V_{j1}^2(0) = 0$, a keďže $\frac{dV_{j1}^1}{dt} = 0$ a $\frac{dV_{j1}^2}{dt} = 0$, budú funkcie nulové pre každý čas t . Funkcia V_{jv}^1 bude nulová, kým sa nezačne zaočkovávať vakcínou MCV1 a funkcia V_{jv}^2 bude nulová, kým sa nezačne zaočkovávať vakcínou MCV2. Predpokladáme, že u osôb, ktoré prirodzene prekonali ochorenie, nedochádza k ubúdaniu imunity, a teda v prvej vekovej kategórii nie sú prítomné príslušné členy.

Druhú vekovú kategóriu ovplyvňuje očkovanie, t.j. pri prechode z prvej vekovej skupiny sa môže vnímavá populácia zaočkovať. Keďže máme v modeli už zaočkované osoby, do hry vstupuje ubúdanie imunity. Oproti prvej vekovej kategórii tu pribudnú členy týkajúce sa očkovania a ubúdania imunity. Systém diferenciálnych rovníc vyzerá teda nasledovne:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_{j2}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j2kh} I_{kh} S_{j2}}{N_{j2}} + \mu_j^N (1 - x_j) S_{j1} + \mu_j^N x_j S_{j1} PVF \\
&\quad - \mu_j^N S_{j2} - \mu_2^M S_{j2} + V_{j2}^1 \int_0^{1.75} \frac{1}{1.75 * 365} SVF(s) ds \\
\frac{dI_{j2}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j2kh} I_{kh} S_{j2}}{N_{j2}} - \gamma I_{j2} + \mu_j^N I_{j1} - \mu_j^N I_{j2} - \mu_2^M I_{j2} \\
\frac{dR_{j2}}{dt} &= \gamma I_{j2} + \mu_j^N R_{j1} - \mu_j^N R_{j2} - \mu_2^M R_{j2} \\
\frac{dV_{j2}^1}{dt} &= \mu_j^N x_j S_{j1} (1 - PVF) - \mu_j^N V_{j2}^1 - \mu_2^M V_{j2}^1 - V_{j2}^1 \int_0^{1.75} \frac{1}{1.75 * 365} SVF(s) ds \\
\frac{dV_{j2}^2}{dt} &= 0
\end{aligned}$$

Všimnime si tiež, že osoby z V_{j2}^1 , ktorým klesla imunita pod kritickú hranicu (výraz s integrálom), sa vracajú späť do skupiny vnímavých osôb. Keďže do výpočtu SVF vstupujú údaje v rokoch, celý výraz podelíme počtom dní v roku (365), aby sme docielili denné ubudnutie imunity.

Pre tretiu a štvrtú vekovú kategóriu $v = 3, 4$ vyzerá systém takto:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_{jv}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{jvkh} I_{kh} S_{jv}}{N_{jv}} + \mu_j^N S_{jv-1} - \mu_j^N S_{jv} - \mu_v^M S_{jv} \\
&\quad + V_{jv}^1 \int_{s \in t_{MCV1,v}} \frac{1}{|H_v| 365} SVF(s) ds \\
\frac{dI_{jv}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{jvkh} I_{kh} S_{jv}}{N_{jv}} - \gamma I_{jv} + \mu_j^N I_{jv-1} - \mu_j^N I_{jv} - \mu_v^M I_{jv} \\
\frac{dR_{jv}}{dt} &= \gamma I_{jv} + \mu_j^N R_{jv-1} - \mu_j^N R_{jv} - \mu_v^M R_{jv} \\
\frac{dV_{jv}^1}{dt} &= \mu_j^N V_{jv-1}^1 - \mu_j^N V_{jv}^1 - \mu_v^M V_{jv}^1 - V_{jv}^1 \int_{s \in t_{MCV1,v}} \frac{1}{|H_v| 365} SVF(s) ds \\
\frac{dV_{jv}^2}{dt} &= 0
\end{aligned}$$

V týchto kategóriách nie sú žiadne významné nové členy. Pri člene, ktorý opisuje ubúdanie imunity, definujeme pre tretiu vekovú kategóriu $t_{MCV1,3} = [1.75, 4.75]$ a pre štvrtú vekovú kategóriu $t_{MCV1,4} = [4.75, 9.75]$.

Piata veková kategória $v = 5$ je zaujímavá kvôli preočkovávaniu. Zaočkovať vakcínou MCV2 sa môžu vnímavé osoby, ktoré neboli na očkovaní vakcínou MCV1, alebo im nezaúčinkovala, alebo im časom klesla hladina protilátok. Preočkovať sa môžu tiež odolné osoby zaočkované vakcínou MCV1. Prvýkrát bude funkcia V_{jv}^2 nenulová. Ubúdanie imunity stále prebieha od času posledného očkovania. Budeme teda sledovať dva rôzne členy (integrály) týkajúce sa ubúdania imunity. Systém rovníc vyzerá nasledovne:

$$\begin{aligned}
\frac{dS_{j5}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j5kh} I_{kh} S_{j5}}{N_{j5}} + \mu_j^N (1 - \tilde{x}_j) S_{j4} + \mu_j^N \tilde{x}_j S_{j4} PVF - \mu_j^N S_{j5} - \mu_5^M S_{j5} \\
&\quad + V_{j5}^1 \int_{9.75}^{14.75} \frac{1}{5 * 365} SVF(s) ds + V_{j5}^2 \int_0^5 \frac{1}{5 * 365} SVF(s) ds \\
\frac{dI_{j5}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j5kh} I_{kh} S_{j5}}{N_{j5}} - \gamma I_{j5} + \mu_j^N I_{j4} - \mu_j^N I_{j5} - \mu_5^M I_{j5} \\
\frac{dR_{j5}}{dt} &= \gamma I_{j5} + \mu_j^N R_{j4} - \mu_j^N R_{j5} - \mu_5^M R_{j5} \\
\frac{dV_{j5}^1}{dt} &= \mu_j^N x_j^2 V_{j4} PVF + \mu_j^N (1 - x_j^2) V_{j4}^1 - \mu_j^N V_{j5}^1 - \mu_5^M V_{j5}^1 - \\
&\quad V_{j5}^1 \int_{9.75}^{14.75} \frac{1}{5 * 365} SVF(s) ds \\
\frac{dV_{j5}^2}{dt} &= \mu_j^N x_j^2 V_{j4}^1 (1 - PVF) + \mu_j^N \tilde{x}_j S_{j4} (1 - PVF) - \mu_j^N V_{j5}^2 - \mu_5^M V_{j5}^2 \\
&\quad - V_{j5}^2 \int_0^5 \frac{1}{5 * 365} SVF(s) ds
\end{aligned}$$

Rovnice vo vekových skupinách $v = 6, 7$ majú podobný charakter ako $v = 3, 4$. Pri-
 budlo tu však ubúdanie imunity zaočkovaných osôb vakcínou MCV2. Systém vyzerá takto:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_{jv}}{dt} &= -\sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{jvkh} I_{kh} S_{jv}}{N_{jv}} + \mu_j^N S_{jv-1} - \mu_j^N S_{jv} - \mu_v^M S_{jv} \\
 &\quad + V_{jv}^1 \int_{s \in t_{MCV1,v}} \frac{1}{|H_v|365} SVF(s) ds + V_{jv}^2 \int_{s \in t_{MCV2,v}} \frac{1}{|H_v|365} SVF(s) ds \\
 \frac{dI_{jv}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{jvkh} I_{kh} S_{jv}}{N_{jv}} - \gamma I_{jv} + \mu_j^N I_{jv-1} - \mu_j^N I_{jv} - \mu_v^M I_{jv} \\
 \frac{dR_{jv}}{dt} &= \gamma I_{jv} + \mu_j^N R_{jv-1} - \mu_j^N R_{jv} - \mu_v^M R_{jv} \\
 \frac{dV_{jv}^1}{dt} &= \mu_j^N V_{jv-1}^1 - \mu_j^N V_{jv}^1 - \mu_v^M V_{jv}^1 - V_{jv}^1 \int_{s \in t_{MCV1,v}} \frac{1}{|H_v|365} SVF(s) ds \\
 \frac{dV_{jv}^2}{dt} &= \mu_j^N V_{jv-1}^2 - \mu_j^N V_{jv}^2 - \mu_v^M V_{jv}^2 - V_{jv}^2 \int_{s \in t_{MCV2,v}} \frac{1}{|H_v|365} SVF(s) ds
 \end{aligned}$$

V šiestej vekovej kategórii dourčíme $t_{MCV1,6} = [14.75, 23.75]$ a $t_{MCV2,6} = [5, 14]$. V
 siedmej vekovej kategórii platí $t_{MCV1,7} = [23.75, 63.75]$ a $t_{MCV2,7} = [14, 54]$.

Nakoniec sa pozrieme na poslednú vekovú kategóriu $v = H = 8$. Osoby sa už nepre-
 súvajú do inej vekovej kategórie. Ubúdanie imunity sa prejavuje rovnako ako v predchá-
 dzajúcich kategóriách. Rovnice vyzerajú nasledovne:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_{j8}}{dt} &= -\sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j8kh} I_{kh} S_{j8}}{N_{j8}} + \mu_j^N S_{j7} - \mu_8^M S_{j8} \\
 &\quad + V_{j8}^1 \int_{63.75}^{99.75} \frac{1}{36 * 365} SVF(s) ds + V_{j8}^2 \int_{54}^{90} \frac{1}{36 * 365} SVF(s) ds \\
 \frac{dI_{j8}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j8kh} I_{kh} S_{j8}}{N_{j8}} - \gamma I_{j8} + \mu_j^N I_{j7} - \mu_8^M I_{j8} \\
 \frac{dR_{j8}}{dt} &= \gamma I_{j8} + \mu_j^N R_{j7} - \mu_8^M R_{j8} \\
 \frac{dV_{j8}^1}{dt} &= \mu_j^N V_{j7}^1 - \mu_8^M V_{j8}^1 - V_{j8}^1 \int_{63.75}^{99.75} \frac{1}{36 * 365} SVF(s) ds \\
 \frac{dV_{j8}^2}{dt} &= \mu_j^N V_{j7}^2 - \mu_8^M V_{j8}^2 - V_{j8}^2 \int_{54}^{90} \frac{1}{36 * 365} SVF(s) ds
 \end{aligned}$$

Pripomínáme, že výraz $SVF(s)$ v integráloch sa počíta pomocou vzťahu (11), a teda integrálne členy v týchto rovniciach predstavujú dvojné integrály. Dajú sa však napočítať vopred, a teda do uvedených diferenciálnych rovníc namiesto integrálov reálne vstupujú vopred napočítané konštanty.

3 Numerická implementácia a experimenty

V tejto kapitole sa zameriame na numerickú implementáciu heterogénneho SIR modelu predstaveného v predchádzajúcich kapitolách. Zahrnieme do modelu materské protilátky a navrhujeme experimenty, ktoré by znížili počet nakazených osôb v prípade epidémie osýpok na Slovensku. Všetky numerické výsledky sú robené s našimi odhadnutými parametrami, ktoré sú v istej miere subjektívne a vo všeobecnosti veľmi ťažko odhadnuteľné. Neodporúčame preto brať nasledujúce výsledky ako absolútnu predikciu, ale skôr ako náhľad do správania sa ochorenia a do povahy výsledkov, ktoré má tento model potenciál poskytnúť v prípade lepšej znalosti parametrov.

3.1 Implementácia v prostredí Matlab

Heterogénny SIR model s regionálnou a vekovou štruktúrou implementujeme do prostredia Matlab. Na rátanie diferenciálnych rovníc môžeme využiť zabudovanú funkciu pre Matlab *ode45*. Táto funkcia využíva numerickú metódu Runge-Kutta 4, pričom používa variabilný časový krok. Pre konkrétnejšie výsledky, napríklad počet nových infekčných osôb za časovú jednotku, potrebujeme učiť pevný časový krok. Preto systém diferenciálnych rovníc rátame vlastnoručne naprogramovanou Runge-Kutta 4 metódou s pevným krokom h (zdrojový kód uvádzame v Prílohe B). Runge Kutta 4 metóda sa využíva pri úlohách tvaru:

$$\dot{y} = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0. \quad (17)$$

V našom prípade je t čas a $y = \mathbf{y}$ je vektor obsahujúci všetky stavy $S_{jv}(t)$, $I_{jv}(t)$, $R_{jv}(t)$, $N_{jv}(t)$, $V_{jv}^1(t)$, $V_{jv}^2(t)$ v čase t . Funkcia $f = \mathbf{f}$ bude potom tiež viacrozmerná.

Pre krok $h > 0$ a pre $n = 0, 1, 2, \dots$ vyzerá numerický postup nasledovne [3]:

$$\begin{aligned} \mathbf{k}_1 &= \mathbf{f}(t_n, \mathbf{y}_n), \\ \mathbf{k}_2 &= \mathbf{f}\left(t_n + \frac{h}{2}, \mathbf{y}_n + h\frac{\mathbf{k}_1}{2}\right), \\ \mathbf{k}_3 &= \mathbf{f}\left(t_n + \frac{h}{2}, \mathbf{y}_n + h\frac{\mathbf{k}_2}{2}\right), \\ \mathbf{k}_4 &= \mathbf{f}(t_n + h, \mathbf{y}_n + h\mathbf{k}_3), \\ \mathbf{y}_{n+1} &= \mathbf{y}_n + \frac{h}{6}(\mathbf{k}_1 + 2\mathbf{k}_2 + 2\mathbf{k}_3 + \mathbf{k}_4), \quad t_{n+1} = t_n + h. \end{aligned}$$

Potrebuje už len počiatočné podmienky $S_{jv}(0)$, $I_{jv}(0)$, $R_{jv}(0)$, $N_{jv}(0)$, $V_{jv}^1(0)$, $V_{jv}^2(0)$, čím určíme počiatočný vektor $\mathbf{y}_0$. Experimenty budeme pozorovať po dobu jedného roka, t.j. $T = 365$ dní, pričom pevný časový krok zvolíme $h = 0.1$ dňa. Počiatočné podmienky budú konkrétne zvolené v závislosti od konkrétneho experimentu.

V rovniciach modelu sú členy týkajúce sa ubúdania imunity (viď Kapitola 2.3), v ktorých sa nachádzajú dvojné integrály. Funkcia pod integrálom nezávisí od času t (od ktorého závisí samotná diferenciálna rovnica), ani od neznámych funkcií dynamického systému (S, I, R, V^1, V^2) , a preto si tieto integrály napočítame dopredu. Použijeme na to funkciu *integral2* zabudovanú v Matlabe. Táto metóda používa obdĺžnikovú metódu na numerický výpočet integrálu. Hodnoty, ktoré získame, predstavujú časť populácie, ktorá za jeden deň stratí imunitu.

Ďalej potrebujeme určiť numerické hodnoty niekoľkých parametrov. Hodnotu $N_{jv}(0)$ (počet osôb v kraji j a vekovej skupine v v čase $t = 0$) určíme zo zdroja [28], pre rok 2016. Konkrétne hodnoty potom vidíme v Tab. 9.

Tabuľka 9: Tabuľka počtu osôb v jednotlivých krajoch a vekových skupinách na začiatku pozorovania. Zdroj: [28], k 31.12. 2016.

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	9968	15180	23976	34057	25406	46639	384380	102190
TT	6483	10057	16648	26610	24220	53875	336679	86520
NR	7222	11169	18698	31006	29331	66133	405812	111316
TN	6344	9696	16663	26771	24534	57598	350129	97005
ZA	8562	12963	22108	35747	34977	77595	400500	98252
BB	7271	11136	18863	32485	31413	66522	381669	102063
PO	11515	17630	29661	49892	48020	101417	457293	106776
KE	10408	16037	27831	46745	44454	89203	453486	109830

V zdroji [28] nájdeme tiež údaje o počte narodených osôb pre jednotlivé kraje a počte zomretých osôb v každom veku, z čoho dopočítame počet zomretých osôb pre jednotlivé vekové kategórie za rok 2016. Potom vieme numericky určiť hodnoty μ_j^N, μ_v^M pre $j = 1, 2, \dots, 8$ a $v = 1, 2, \dots, 8$, pričom treba uvažovať denné údaje pre natalitu a mortalitu, t.j.

podeliť ročné údaje počtom dní v roku.

$$\mu^N = \frac{1}{365} \begin{pmatrix} 0.01282 \\ 0.00979 \\ 0.00907 \\ 0.00907 \\ 0.01061 \\ 0.00958 \\ 0.01199 \\ 0.01115 \end{pmatrix} \quad \mu^M = \frac{1}{365} \begin{pmatrix} 0.00462 \\ 0.00028 \\ 0.00011 \\ 0.00011 \\ 0.00014 \\ 0.00046 \\ 0.00409 \\ 0.04756 \end{pmatrix}$$

Poznámka 2. V našom heterogénnom SIR modeli s vekovou a regionálnou štruktúrou sa nezachováva konštantná veľkosť populácie, keďže nutne neplatí, že natalita je rovná mortalite.

Maticu B a jej prvky β_{jvkh} určíme podľa vzťahu (10) v Kap. 2.1 pomocou matice kontaktov a parametra p . Maticu kontaktov sme už odhadli a pravdepodobnosť prenosu infekcie pri jednom kontakte určíme podľa [33] na úrovni $p = 0.95$.

Parameter γ (rýchlosť vyliečenia sa) určíme na základe vzťahu z knihy [33]: $\gamma = 1/d$, pričom d predstavuje dĺžku infekčnosti ochorenia. Pre osýpky je dĺžka infekčnosti 5 – 7 dní [2]. V našej práci sme určili $d = 5$, nakoľko predpokladáme, že infekčná osoba sa po piatich dňoch izoluje a viac nešíri ochorenie. Potom určíme parameter γ ako: $\gamma = 1/5$.

Zostáva už len určiť premenné týkajúce sa aktuálnej zaočkovanosťi: x_j, x_j^2 a $\tilde{x}_j^2$. Parametre x_j vieme určiť podľa aktuálnej situácie na Slovensku z [17]:

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7	x_8
0.929	0.96	0.961	0.921	0.95	0.942	0.954	0.946

Hodnoty pre parametre x_j^2 a $\tilde{x}_j^2$, t.j. časť populácie, ktorá pôjde na očkovanie vakcínou MCV2, ak je/nie je zaočkovaná vakcínou MCV1, určíme na úrovni $x_j^2 = 0.95$ a $\tilde{x}_j^2 = 0.5$ pre každý kraj j .

Hodnoty parametrov $PVF, SVF(t)$, potrebných pre členy ubúdania imunity, určíme podľa [17]. PVF bude mať hodnotu $PVF = 0.05$ a členy $GMT(0), \sigma, w, C_{krit}$, potrebné pre výpočet $SVF(t)$, budú rôzne v závislosti od rôznych scenárov. Ich konkrétne hodnoty vidíme v Tab.10.

Tabuľka 10: Hodnoty parametrov v jednotlivých scenároch pre členy týkajúce sa ubúdania imunity. Zdroj: [40], [17].

	$GMT(0)$	σ	$w(\text{za rok})$	C_{krit}
Scenár 1	-	-	-	-
Scenár 2	1914 mIU/mL	0.92	0.069	150 mIU/mL (350 mIU/ml)
Scenár 3	1523 mIU/mL	0.97	0.078	120 mIU/mL
Scenár 4	2000 mIU/mL	0.9	0.05	150 mIU/mL (350 mIU/ml)
Scenár 5	2000 mIU/mL	0.9	0.03	150mIU/mL (350 mIU/ml)

V Scenári 1 predpokladáme, že osoba získa očkovaním celoživotnú imunitu, t.j. nedochádza u nej k ubúdaniu imunity. Scenár 2 a Scenár 3 sú pesimistickejšie (rýchlejšie ubúda imunita) a sú určené z údajov dostupných v literatúre [9], [19]. Scenáre 4 a 5 sú optimistickejšie (pomalšie ubúda imunita) a pracujú s expertne odhadnutými hodnotami [17].

3.2 Aktuálna epidemiologická situácia na Slovensku

Modelovať šírenie osýpok pomocou nášho heterogénneho SIR modelu sme sa snažili na základe aktuálnej epidemiologickej situácie. Podľa [12] sa na jar v roku 2017 objavil importovaný prípad osýpok v Košickom kraji. Choroba sa ďalej nerozšírila. Ku koncu roku 2017 sa v Bratislavskom kraji objavilo postupne ďalších šesť prípadov. Všetky nakazené osoby boli vo veku 25 – 64 rokov. Preto v našich experimentoch budeme predpokladať, že prvá nakazená osoba je z Bratislavského kraja a siedmej vekovej kategórie. Prvá infekčná osoba musí byť umelo importovaná, pretože inak by sa choroba nerozšírila vôbec.

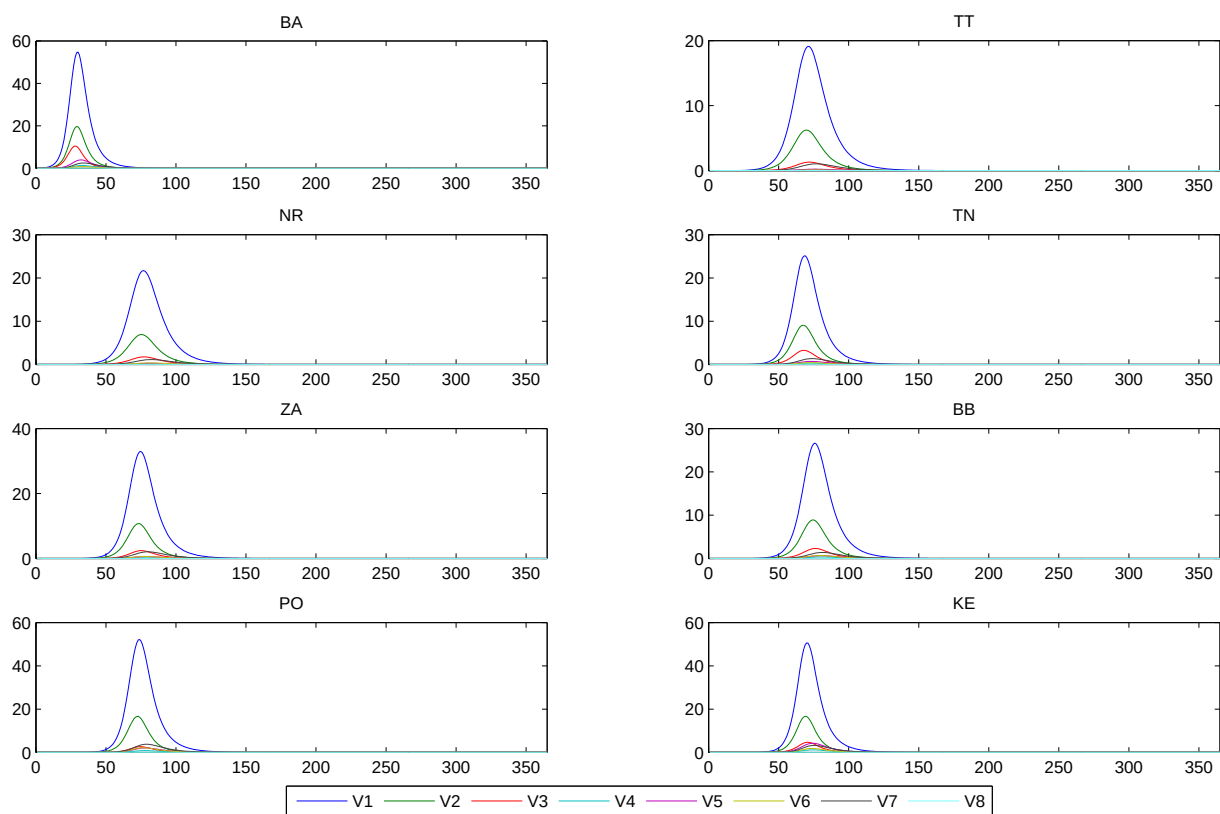
Potrebuje ešte zistiť priemernú odolnosť jednotlivých vekových skupín v jednotlivých krajoch proti osýpkam, t.j. počiatočné podmienky. Posledný imunologický prehľad bol spravený v roku 2002 [32]. Údaje o proporcií vnímavých podľa scenárov z Tab.10 boli podrobnejšie spracované v článku [40], odkiaľ sme využili zistené informácie pre vekové skupiny $v = 7, 8$. Pri siedmej a ôsmej vekovej kategórii sme pritom zohľadnili ešte jeden rok ubúdania imunity (keďže článok [40] bol prispôsobený na dáta z roku 2015). Všetky

nie vnímavé osoby z vekovej skupiny $v = 8$ sú v skupine odolných (R), keďže očkovanie nebolo povinné v ich detstve, a teda ak majú protilátky, museli chorobu prekonať prirodzeným spôsobom. Vo vekovej kategórii $v = 7$ sa nachádzajú osoby, ktoré nie sú zaočkované (48 – 64 roční), zaočkované vakcínou MCV1 (38 – 47 roční) a zaočkované vakcínou MCV2 (24 – 37 roční). Preto osoby s protilátkami rozdelíme pre potreby nášho modelu do troch skupín $R_{j7}(0)$, $V_{j7}^1(0)$ a $V_{j7}^2(0)$ na základe váženého priemeru počtov osôb v jednotlivých skupinách. Prehľadné spracovanie údajov o zaočkovanosti ročníkov vo vekových skupinách $v = 2, 3, 4, 5, 6$ v rôznych krajoch môžeme nájsť v [17]. V závislosti od roku kontroly daného ročníka sme zohľadnili počet rokov ubúdania imunity. V každej vekovej kategórii sme následne vypočítali priemernú zaočkovanosť skupiny ako aritmetický priemer zaočkovaností jednotlivých ročníkov. Vo vekovej skupine $v = 1$ zanedbávame materské protilátky, t.j. predpokladáme 100%-nú vnímavosť u novorodencov vo veku 0 – 14 mesiacov. Konkrétne hodnoty počiatočných podmienok využitých v experimentoch môžeme vidieť v Prílohe A2.

3.3 Výsledky heterogénneho SIR modelu

V tejto kapitole uvedieme výsledky modelu predstaveného v Kap. 2.3. Priebeh šírenia ochorenia sme sledovali po dobu jedného roka pri rôznych scenároch ubúdania imunity (viď Tab. 10). Všetky potrebné parametre sme určili podľa vyššie spomenutých postupov, pričom na začiatku vstúpila prvá infekčná osoba do siedmej vekovej skupiny v Bratislavskom kraji.

Na nasledujúcich obrázkoch môžeme vidieť priebeh nových infekčných osôb v jednotlivých krajoch (každému kraju prislúcha jeden graf) a v jednotlivých vekových skupinách (odlíšené farbami). Ku každému grafu prislúcha tabuľka, v ktorej sa nachádzajú počty nakazených osôb v jednotlivých krajoch a vekových skupinách.



Obr. 9: Graf nových infekčných osôb v rôznych krajocho, scenár 1

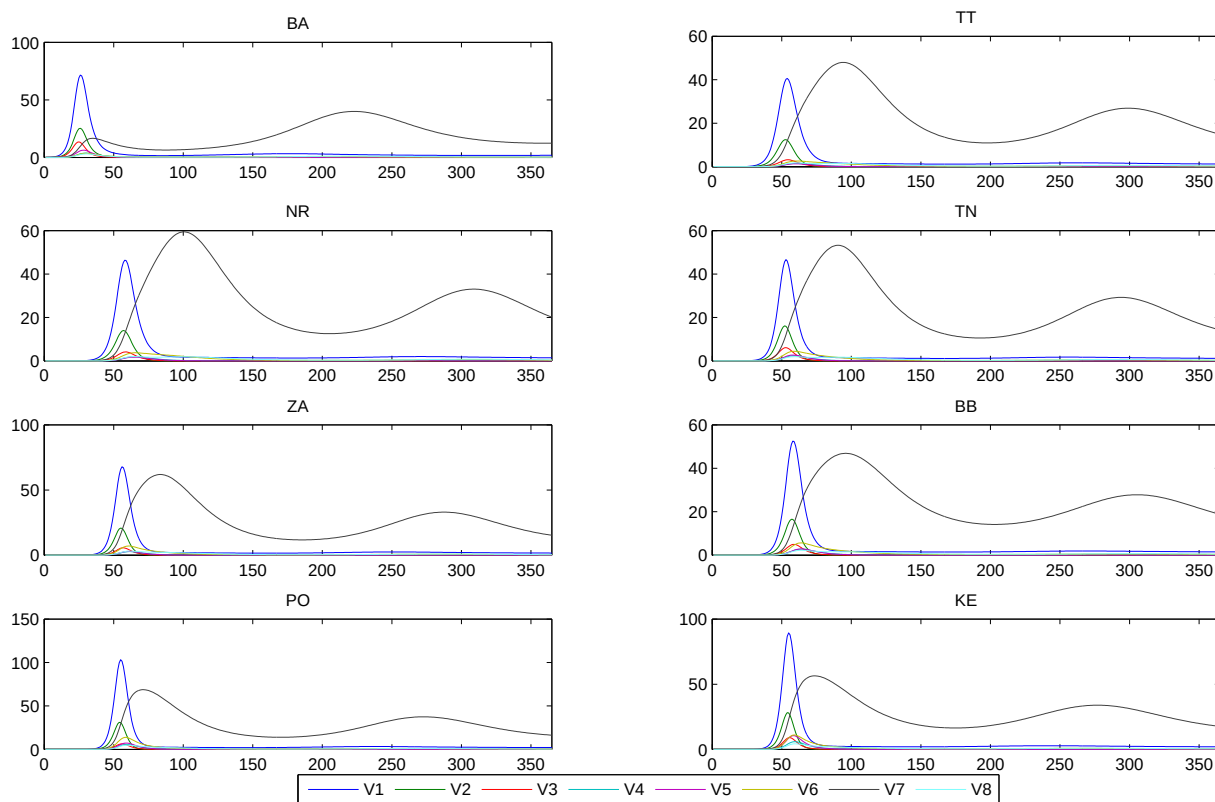
Tabuľka 11: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajocho a vekových skupinách, scenár 1

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	9429	3167	1586	294	771	182	577	7
TT	5677	1726	386	33	74	34	360	4
NR	6439	1913	509	47	96	114	393	4
TN	6047	2021	744	88	205	117	405	4
ZA	8239	2454	600	63	173	174	630	7
BB	6929	2133	591	107	204	201	438	5
PO	11745	3377	602	221	556	548	1058	12
KE	10664	3184	972	307	1051	448	877	11

Na Obr. 9 vidíme počet nových infekčných osôb v každom dni (x -ová os) pri prvom scenári ubúdania imunity, t.j. imunita neubúda a protilátky získané očkovaním majú celoživotný účinok. Vidíme, že v priebehu jedného roka sa choroba rozšírila a postupne vymizla vo všetkých krajoch na Slovensku. Začala sa šíriť v Bratislavskom kraji a okolo 50. dňa sa začala rýchlo šíriť aj v ostatných krajoch. Najviac osôb sa nakazilo v prvej vekovej skupine, kde deti nemali šancu získať imunitu. Pomerne veľa osôb sa nakazilo aj v druhej a tretej vekovej skupine v dôsledku nedostatočnej zaočkovanosťi v týchto skupinách. Najmenej osôb bolo nakazených v ôsmej vekovej skupine vďaka silnej imunitě, ktorú táto skupina má. Počet nakazených osôb v jednotlivých krajoch a vekových kategóriách môžeme vidieť v Tab. 11. Celkovo najviac osôb sa nakazilo v Bratislavskom, Košickom a Prešovskom kraji. Naopak najmenej osôb bolo nakazených v Trnavskom kraji.

Na Obr. 10 vidíme priebeh nových infekčných osôb pri druhom scenári. Choroba sa výrazne rozšírila do všetkých krajo, najmä v prvej a siedmej vekovej kategórii. Siedma veková skupina je veľmi riziková, ak zahrnieme do modelu ubúdanie imunity. Uplynul dlhý čas od ich posledného očkovania a navyše veľa osôb v tejto vekovej kategórii nie je ani zaočkovaných, ani neprekonali ochorenie prirodzeným spôsobom. Okrem spomenutých dvoch vekových skupín sa v pomerne veľkom množstve nakazili osoby z druhej a šiestej vekovej skupiny. V Bratislavskom kraji sa choroba rozšírila najskôr, keďže sa tu začala šíriť. Priebeh ochorenia vyzeral s miernym oneskorením podobne vo všetkých krajo, pričom môžeme pozorovať dve vlny ochorenia v siedmej vekovej skupine.

V Tab. 12 vidíme výsledné počty nakazených osôb v jednotlivých krajo a vekových skupinách. Vo všetkých krajo sa najviac osôb nakazilo v siedmej vekovej skupine. Najmenej osôb sa nakazilo v piatej vekovej skupine.

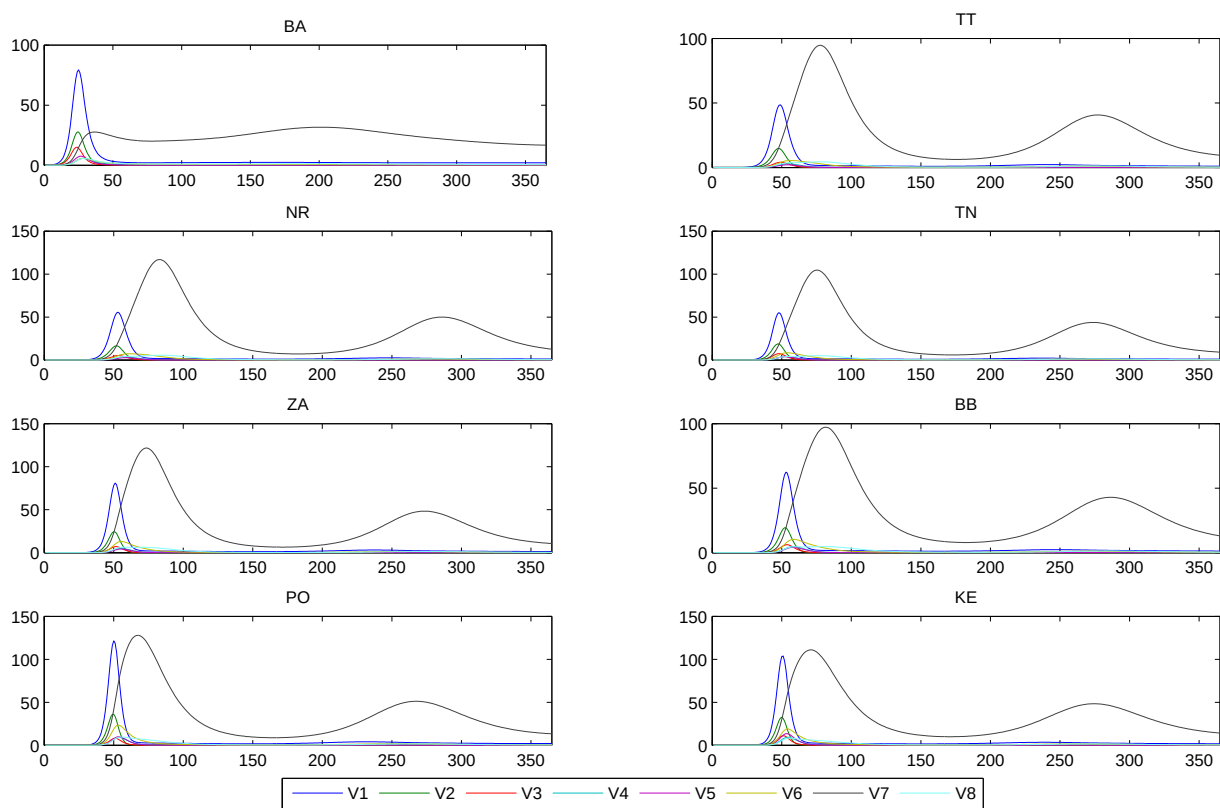


Obr. 10: Graf nových infekčných osôb v rôznych krajochoch, scenár 2

Tabuľka 12: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 2

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	17407	3465	1883	1258	1247	2069	64537	2444
TT	11714	2037	674	680	469	2080	72602	2261
NR	13146	2253	844	826	598	2911	87230	2776
TN	11436	2278	1021	816	708	2518	75995	2417
ZA	15501	2732	946	931	771	3306	84295	2847
BB	13251	2421	914	1008	843	3101	78404	2572
PO	20755	3657	1004	1543	1511	4777	92112	3379
KE	18756	3433	1383	1631	2032	4220	89147	3166

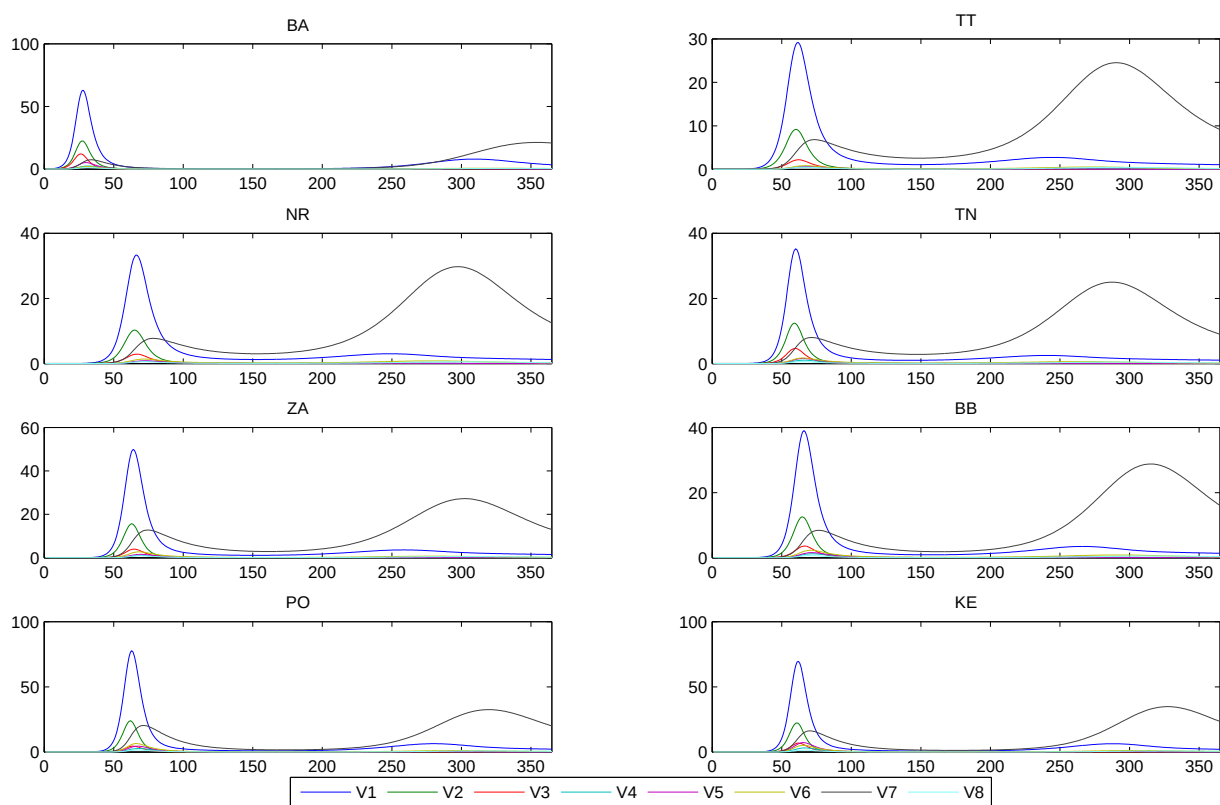
Na nasledujúcich grafoch (Obr. 11, Obr. 12, Obr. 13) vidíme priebeh nových infekčných osôb v čase, pri 3., 4. a 5. scenári ubúdania protilátok. Výsledné počty nakazených osôb pre tieto scenáre vidíme v Tab. 13, Tab. 14 a Tab. 15.



Obr. 11: Graf nových infekčných osôb v rôznych krajochoch, scenár 3

Tabuľka 13: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 3

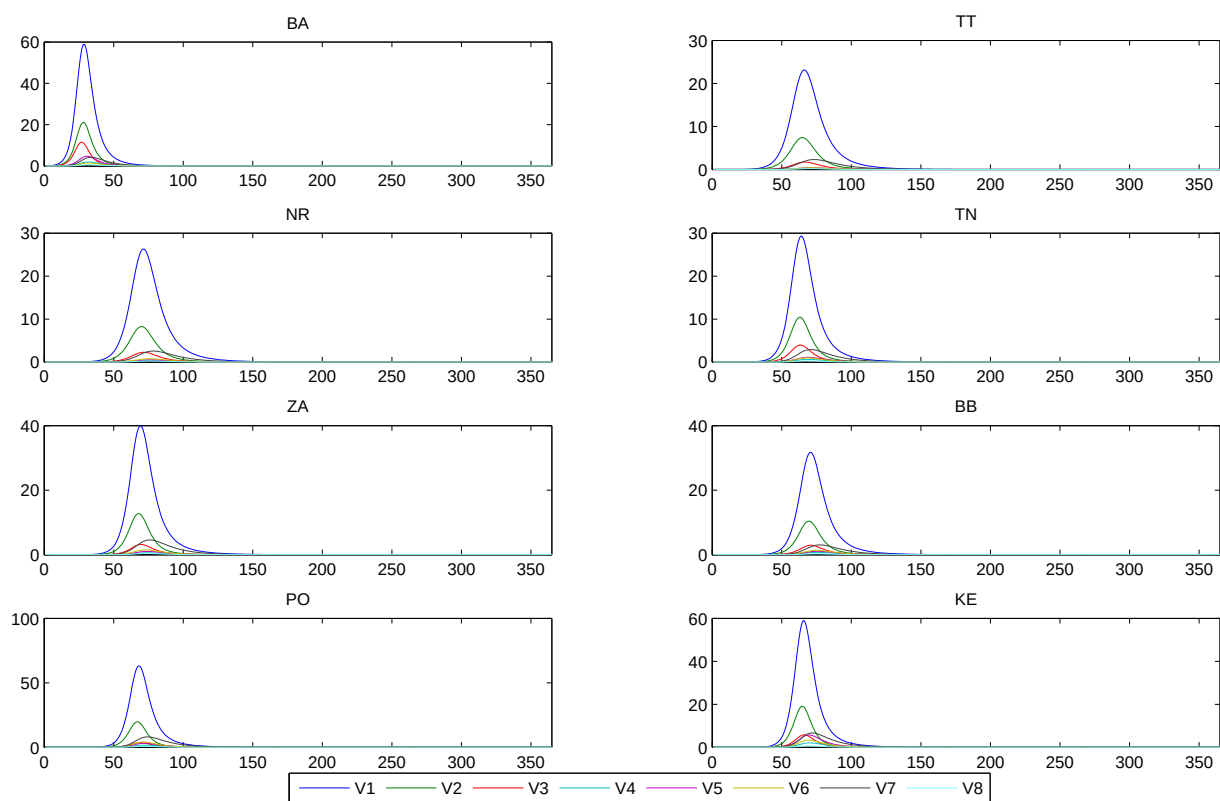
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	17574	3488	1999	1677	1386	3040	82297	4214
TT	11639	2052	755	1000	600	3180	88610	3878
NR	13077	2270	935	1202	758	4272	107444	4839
TN	11359	2292	1101	1136	839	3697	92353	4186
ZA	15416	2752	1053	1361	960	4896	102971	4784
BB	13206	2438	1006	1402	1014	4493	97851	4487
PO	20694	3683	1149	2141	1768	6851	113586	5570
KE	18722	3457	1518	2192	2269	6067	111177	5342



Obr. 12: Graf nových infekčných osôb v rôznych krajoch, scenár 4

Tabuľka 14: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajoch a vekových skupinách, scenár 4

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	17337	3455	1812	916	1151	1044	16953	677
TT	11618	2028	620	409	373	978	31563	721
NR	13051	2242	783	510	482	1533	37319	848
TN	11347	2269	968	545	612	1338	33015	738
ZA	15461	2721	875	572	636	1733	36374	952
BB	13232	2412	853	682	722	1739	32609	797
PO	20852	3642	910	1054	1331	2747	38213	1193
KE	18866	3420	1296	1173	1868	2423	36018	1068



Obr. 13: Graf nových infekčných osôb v rôznych krajochoch, scenár 5

Tabuľka 15: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajochoch a vekových skupinách, scenár 5

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	9790	3239	1661	423	874	307	1015	120
TT	6407	1856	472	97	138	134	857	66
NR	7266	2058	612	127	179	249	945	73
TN	6650	2135	832	185	316	274	955	69
ZA	9188	2593	717	175	302	421	1502	107
BB	7672	2258	691	222	327	400	1022	82
PO	12817	3521	738	439	812	990	2377	166
KE	11446	3297	1105	526	1316	803	1914	150

Priebeh ochorenia pri treťom a štvrtom scenári v jednotlivých vekových skupinách mal podobný charakter ako pri druhom scenári. Grafy pri piatom scenári sa viac podobajú na priebeh ochorenia v prvom scenári, t.j. pri neubúdaní imunity. Najviac osôb sa nakazilo pri treťom scenári, čo sa dalo očakávať, keďže tento scenár patril medzi pesimistickejšie. Štvrtý a piaty scenár bol optimistickjší, no napriek tomu ubudla imunita mnohým osobám, ktoré sa následne nakazili.

Vo všetkých scenároch okrem prvého a piateho sa najviac osôb nakazilo v siedmej vekovej kategórii. Percentuálne sa tu však nakazilo nie viac ako 25% danej populácie. Najviac populácie sa vo všetkých scenároch podľa percentuálneho hodnotenia nakazilo v prvej vekovej skupine, kde sa nakazili všetky bábätká, v dôsledku neuvažovania materských protilátok. V ôsmej vekovej skupine sa aj napriek tomu, že je to druhá najpočetnejšia skupina, nakazilo málo ľudí hlavne pri optimistickjšie orientovaných scenároch ubúdania imunity. Spôsobené to je vysokou prirodzenou a neubúdajúcou imunitou voči osýpkam. Najviac sa tu nakazilo 5% populácie, a to pri treťom scenári. V každom kraji by sa nakazilo do 2.5% populácie pri prvom scenári a maximálne 20% populácie pri treťom scenári.

Podľa výsledkov sa dá povedať, že tento model nie je reálny. Ak porovnáme reálnu situáciu z decembra 2017 (6 nakazených osôb) s výsledkami modelu, vidíme obrovský rozdiel. Nevýhoda spojitého SIR modelu je v tom, že oproti realite tu ľudia komunikujú každý s každým a model ráta s desatinnými číslami. Stačí, aby sa v populácii objavila jedna infekčná osoba a epidémia sa rozšíri do celého Slovenska. Na vypuknutie epidémie v kraji j a vekovej skupine v dokonca stačí len náznak ochorenia v podobe malej kladnej zložky I_{jv} . Ak je v reálnom svete infekčných 0.001 osôb, epidémia pravdepodobne nenastane. V spojitom modeli aj toto stačí na rozšírenie epidémie.

3.4 Výsledky heterogénneho SIR modelu so zahrnutím materských protilátok

Zohľadnením účinku materských protilátok sa zmenia niektoré diferenciálne rovnice z matematického modelu vyjadreného v Kapitole 2.3. Vychádzame z literatúry [6], [17]. V [6] je popísaný SIR model s oneskorením. Zahrnuté je tu aj ubúdanie imunity, no nie rovnakým spôsobom ako v tejto práci. Predpokladáme, že priemerná doba účinku materských protilátok je pol roka [17]. Po $\alpha = 0.5$ roku deti protilátky stratia a stanú sa vnímavými.

Parametrom c_0 označíme percentuálny počet novonarodených detí s materskými protilátkami. Dĺžka pôsobenia ako aj intenzita materských protilátok závisí od vzťahu matky k ochoreniu [35]. Ak matka prirodzene prekonala ochorenie, je väčšia pravdepodobnosť, že dieťaťu účinkujú protilátky dlhšie, ako keď bola matka zaočkovaná. Ak matka ochorenie neprekonala a ani nebola zaočkovaná, dieťa nemá žiadne protilátky.

V matematickom modeli pre jednoduchosť označíme skupinu V_{j1}^1 ako skupinu detí s materskými protilátkami. Oproti pôvodnému modelu sa potom zmenia diferenciálne rovnice pre S_{j1} a pre V_{j1}^1 . So zohľadnením literatúry [6] a [17] budú tieto rovnice v modeli vyzeráť nasledovne:

$$\begin{aligned}\frac{dS_{j1}(t)}{dt} &= -\sum_{k=1}^K \sum_{h=1}^H \frac{\beta_{j1kh} I_{kh}(t) S_{j1}(t)}{N_{j1}(t)} + (1 - c_0) \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}(t) - \\ &\quad \mu_j^N S_{j1}(t) - \mu_1^M S_{j1}(t) + c_0 \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}(t - \alpha) e^{-\mu_1^M \alpha} \\ \frac{dV_{j1}^1(t)}{dt} &= c_0 \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}(t) - c_0 \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}(t - \alpha) e^{-\mu_1^M \alpha} - \mu_1^M V_{j1}^1(t)\end{aligned}$$

Podľa [17] zvolíme $c_0 = 0.35$. To znamená, že 35% detí získa protilátky na pol roka od matky. Tieto deti vstupujú po narodení do kompartmentu V_{j1}^1 . Zvyšné deti, ktoré nezískajú protilátky od matky, sa po narodení dostávajú do kompartmentu S_{j1} . Oproti pôvodnému modelu pribudol v rovniciach člen $c_0 \mu_j^N \sum_{h=1}^H N_{jh}(t - \alpha) e^{-\mu_1^M \alpha}$. Tento člen vyjadruje počet osôb, ktoré sa narodili pred $\alpha = 0.5$ rokom, nezomreli (prenásobenie výrazom $e^{-\mu_1^M \alpha}$), a teda im ubudne imunita. Umieranie môžeme vyjadriť diskkrétne alebo spojitito. Ak by sme mali diskrétny model, príslušný člen by sme prenásobili výrazom $(1 - \mu_1^M)^\alpha$, čo znamená, že počas času α daná osoba nezomrela. Zo základnej finančnej matematiky vieme, že pre úrok r a čas t približne platí vzťah medzi diskrétnym a spojitým úročením [20]:

$$(1 - r)^t \approx e^{-rt},$$

čo nám po substitúcii $\mu_1^M = r$ a $\alpha = t$ dáva presne výraz, ktorý využijeme.

V rovnici pre $\frac{dV_{j1}^1(t)}{dt}$ nepotrebujeme člen starnutia ($\mu_j^N V_{j1}^1(t)$), keďže v kompartmente $V_{j1}^1(t)$ sa nachádzajú iba osoby vo veku 0 – 0.5 roka. Deti nemajú šancu tu zostarnúť na vek 15 mesiacov, kedy sa presúvajú do druhej vekovej skupiny.

V našich experimentoch sme zmenili počiatočné rozloženie populácie v prvej vekovej skupine podľa [40]. V skupine S_{j1} bude na začiatku 65% detí v danom veku a v skupine V_{j1}^1 bude 35% detí. Pre jednoduchosť určíme $N(t - \alpha) = N(0)$, pre $t - \alpha \leq 0$.

Oproti pôvodnému modelu sa zohľadnením materských protilátok nakazilo menej osôb. V prvej vekovej skupine sa nakazilo o 20 – 34% menej detí vzhľadom na pôvodný model. V ostatných vekových skupinách sa nakazil približne rovnaký počet osôb. Najväčší vplyv materských protilátok sa prejavil v prvom scenári, pre ktorý môžeme vidieť počet nakazených osôb v Tab. 16.

Tabuľka 16: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajoch a vekových skupinách, zohľadnené materské protilátky, scenár 1

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	6096	2958	1543	257	724	133	436	6
TT	3608	1518	336	25	57	23	254	3
NR	4143	1692	451	36	75	78	279	4
TN	4000	1856	701	73	173	85	302	3
ZA	5498	2252	544	51	142	127	466	6
BB	4602	1942	537	87	167	145	323	4
PO	8036	3164	545	185	479	423	803	11
KE	7331	3007	909	265	964	347	678	9

3.5 Výsledky heterogénneho SIR modelu s pridaním tretieho očkovania

Z predchádzajúcich výsledkov sa ukázalo, že v scenároch zohľadňujúcich ubúdanie imunity je najrizikovejšia siedma veková kategória. V tejto skupine sa nachádzajú osoby vo veku 25 – 64 rokov. Tieto osoby sú rizikové z pohľadu ubúdania imunity, keďže očkovanie absolvovali už dávno. Na Slovensku boli osoby z tejto vekovej skupiny vo veku očkovania akurát počas zavádzania a ustálenia povinnej vakcinácie. Niektoré osoby môžu byť zaočkované iba jednou vakcínou, niektoré sú vnímavé a niektoré prekonali ochorenie prirodzene. Podľa [12] boli všetky nakazené osoby v roku 2017 z tejto vekovej skupiny.

V tejto práci navrhujeme experiment, v ktorom pridáme preočkovanie vakcínou MCV3 na začiatku siedmej vekovej skupiny, t.j. vo veku 25 rokov. V matematickom modeli musíme pridať ďalšiu skupinu osôb, označených $V_{j7}^3(t)$. Predpokladáme tiež, že sa vo všetkých krajoch Slovenska urobí opatrenie, kedy sa nechá preočkovať 95% vnímavej alebo zaočkovanej populácie v siedmej vekovej skupine. Počiatočné podmienky sa tým pádom mierne zmenia. Počiatočnú podmienku $V_{j7}^3(0)$ určíme nasledovne: $V_{j7}^3(0) = 0.95 * (V_{j7}^1(0) + V_{j7}^2(0) + S_{j7}(0))$. Aby sa zachoval rovnaký počet osôb ako v predošlých experimentoch, musíme upraviť aj tieto počiatočné podmienky: $V_{j7}^1(0) = 0.05 * V_{j7}^1(0)$, $V_{j7}^2(0) = 0.05 * V_{j7}^2(0)$ a $S_{j7}(0) = 0.05 * S_{j7}(0)$.

Rovnice modelu sa zmenia iba v siedmej a ôsmej vekovej kategórii. Siedma veková skupina bude mať podobný charakter ako piata veková skupina v pôvodnom modeli. Preočkovať sa môžu osoby vo veku 25 rokov, ak boli zaočkované vakcínou MCV1 a/alebo vakcínou MCV2 alebo sú vnímavé (neboli na očkovaní, alebo im vakcína nezaúčinkovala, alebo im ubudla imunita pod kritickú hranicu).

Výsledky experimentu nám ukázali, že celkový počet nakazených osôb sa výrazne zmenšil. V prvom scenári sa stav nakazených osôb zlepšil vo všetkých vekových kategóriách. V siedmej vekovej skupine sa nakazili iba 3% z nakazených osôb v pôvodnom modeli. V ôsmej vekovej kategórii to bolo 49% osôb a vo zvyšných kategóriách 70 – 93%.

V ostatných scenároch výrazne ovplyvnilo pridanie vakcíny MCV3 tiež iba siedmu a ôsmu vekovú kategóriu. Počet nakazených osôb za jeden rok pri piatom scenári pozorovania vidíme v Tab. 17.

Najviac osôb v každom kraji sa v tomto prípade nakazí v prvej a druhej vekovej skupine. Bolo by to približne 90% detí do 15 mesiacov a 18% detí vo veku 15 mesiacov až 2 roky. Rizikové by zostali aj ďalšie detské kategórie, kde by sa stále nakazilo okolo 0.5 – 3.5% danej populácie. Cieľ zmenšiť počet nakazených osôb v siedmej vekovej skupine náš experiment splnil. Nakazí sa tu približne iba 0.01% z celej populácie v danej kategórii.

Pre lepšie porovnanie s pôvodným modelom uvádzame Tabuľku 18, ktorá ukazuje, koľko percent osôb ochorelo v modeli s vakcínou MCV3 vzhľadom na počet nakazených osôb v pôvodnom modeli.

Z Tabuľky 18 môžeme vyčítať, že najväčšia zmena nastala v siedmej vekovej kategórii. Nakazilo sa tu iba okolo dvoch percent osôb z nakazených v pôvodnom modeli. Vo zvyš-

Tabuľka 17: Tabuľka počtu nakazených osôb v jednotlivých krajoch a vekových skupinách, pridaná vakcína MCV3, scenár 5

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	9181	3092	1626	338	788	267	32	104
TT	5191	1602	388	50	72	95	18	46
NR	5910	1779	511	66	93	174	21	52
TN	5694	1912	753	104	192	202	21	51
ZA	7654	2305	603	91	163	314	33	75
BB	6503	2020	598	127	193	298	24	60
PO	10999	3193	609	243	502	790	58	117
KE	10220	3066	988	342	1035	653	49	114

Tabuľka 18: Tabuľka percentuálneho porovnania nakazených osôb v modeli s pridaním vakcíny MCV3 oproti pôvodnému modelu, scenár 5

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8
BA	93,8	95,5	97,9	80,0	90,1	86,8	3,1	86,7
TT	81,0	86,3	82,2	51,4	51,9	71,0	2,1	70,1
NR	81,3	86,4	83,6	51,5	51,9	70,1	2,2	70,3
TN	85,6	89,6	90,5	56,3	60,7	73,6	2,2	73,6
ZA	83,3	88,9	84,0	51,8	54,1	74,6	2,2	70,0
BB	84,8	89,5	86,6	57,1	59,0	74,5	2,4	73,1
PO	85,8	90,7	82,6	55,4	61,9	79,8	2,5	70,6
KE	89,3	93,0	89,5	65,0	78,6	81,3	2,6	75,8

šných skupinách sa tiež nakazilo výrazne menej ľudí ako v modeli bez uvažovania tretieho očkovania.

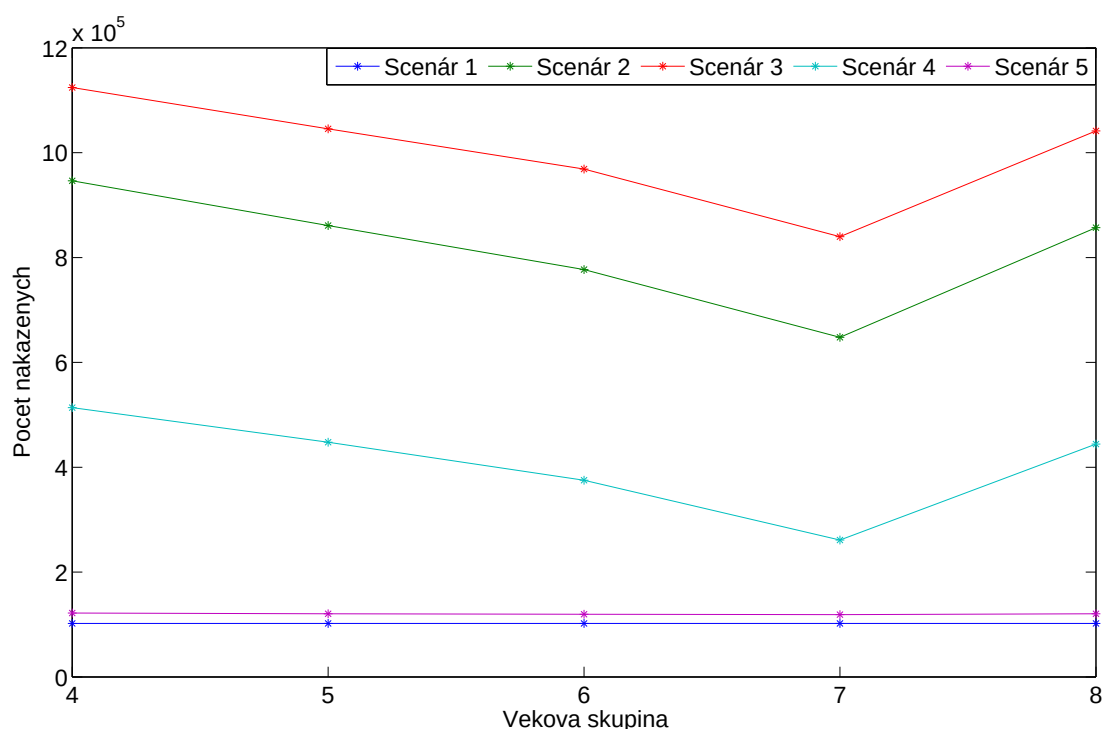
Tento experiment by sa mohol aplikovať aj na model s uvažovaním materských protilátok. Výsledkom by bol približne o 20–30% menší počet nakazených osôb v prvej vekovej skupine. V ostatných vekových kategóriách by sa počet nakazených osôb iba mierne zmenšil.

3.6 Výsledky heterogénneho SIR modelu s rôznou dobou druhého očkovania

Pridanie tretieho očkovania a súčasne preočkovanie celej populácie vo veku 25 – 64 rokov by sa mohlo zdať náročné a nereálne. V tejto podkapitole preto navrhujeme experiment, v ktorom posunieme vek druhého očkovania vakcínou MCV2. Pracovať budeme s heterogénnym SIR modelom s ubúdaním imunity, prípadne s modelom rozšíreným o materské protilátky.

Systém očkovania je v súčasnosti nastavený tak, že k preočkovaniu dochádza v 11. roku života. V predošlých experimentoch sa najviac osôb nakazilo v siedmej vekovej skupine v dôsledku ubudnutia imunity. Vyskúšali sme teda presunúť čas druhého očkovania najprv na vek 6 rokov (štvrtá veková skupina) a neskôr na vek 16 rokov (šiesta veková skupina) a 25 rokov (siedma veková skupina), prípadne 65 rokov (ôsma veková skupina).

Pri každom scenári sme vypočítali celkový počet nakazených osôb. Na Obr. 14 vidíme tieto počty pre rôzne vekové skupiny, do ktorých bolo presunuté preočkovanie vakcínou MCV2 (x -ová os). Pre jednotlivé scenáre je graf odlišený farebne.



Obr. 14: Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenáre 2, 3, 4 a 5

Čas druhého očkovania v prvom scenári nemal výrazný vplyv na celkový počet nakazených osôb.

V piatom scenári načasovanie druhého očkovania tiež nemá veľký vplyv. Vidíme, že oproti prvému scenáru sa tu nakazilo len o niečo väčší počet osôb. V druhom, treťom a štvrtom scenári vidíme výrazný rozdiel medzi počtom nakazených osôb pri rôznom načasovaní druhého očkovania. Výrazne menej ľudí by sa nakazilo, ak by sa preočkovalo až v siedmej vekovej skupine, t.j. vo veku 25 rokov. Pri týchto scenároch uvažujeme výraznejšie ubúdanie imunity, čo pravdepodobne spôsobuje, že očkovanie v neskoršom veku má pozitívny dopad na výsledný počet nakazených osôb.

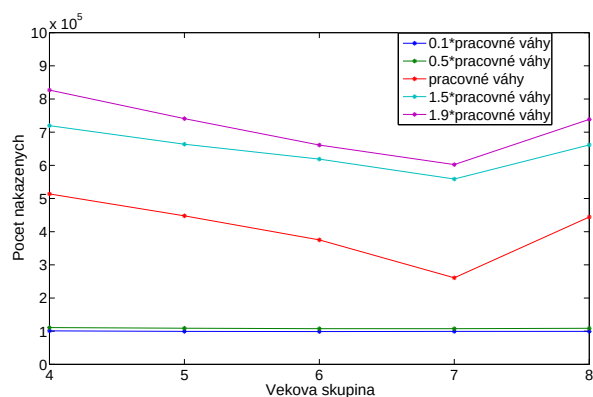
V modeli so zahrnutím materských protilátok nám vyšiel podobný výsledok. V druhom, treťom a štvrtom scenári bol celkový počet nakazených najnižší, ak sa preočkovanie uskutočnilo v siedmej vekovej skupine. V prvom a piatom scenári na čase preočkovania veľmi nezáležalo.

Podľa vyššie uvedených výsledkov môžeme povedať, že ak uvažujeme heterogénny SIR model s ubúdaním imunity s danými (vo veľkej miere subjektívne) odhadnutými parametrami, oplátilo by sa na Slovensku presunúť druhé očkovanie na vek 25 rokov. Znova však zdôrazňujeme, že vzhľadom na nevýhody modelu (spojitosť, čiastková homogénnosť, kedy každý komunikuje s každým) a problematické odhady parametrov, sa uvedené výsledky nesmú brať ako absolútne predikcie hodnôt, ale iba ako náhľad do možností modelu.

3.7 Analýza citlivosti modelu na maticu kontaktov

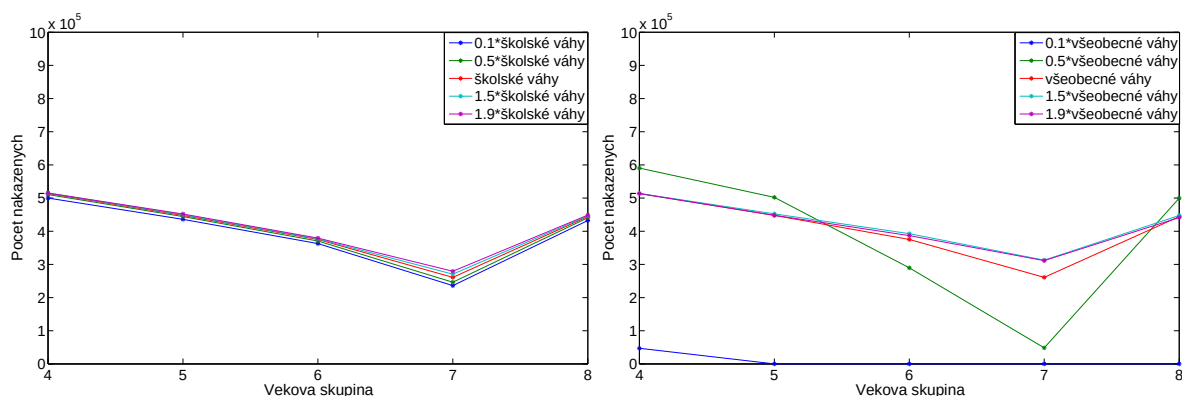
V tejto časti sa budeme venovať analýze citlivosti na maticu kontaktov, keďže je to parameter, ktorý podľa nás najviac ovplyvňuje výsledky a je azda najťažšie odhadnuteľný. Vyskúšali sme prenásobiť konštantnou hodnotou pravdepodobnosti stretávania sa určené v Kapitole 2.1. Prenásobovali sme koeficientom 0.1, 0.5, 1.5 a 1.9. Najskôr sme tento postup aplikovali na „pracovné“ pravdepodobnosti (váhy), ktoré určujú interakcie vo vekovej skupine $v = 7$.

Na Obr. 15 vidíme počet nakazených osôb pri preočkovaní vakcínou MCV2 v rôznych vekových skupinách a pri štvrtom scenári ubúdania imunity, pričom sme menili intenzitu stretávania sa pracujúcej populácie. Vidíme, že zníženie počtu kontaktov v tejto vekovej skupine výrazne ovplyvnilo výsledky.



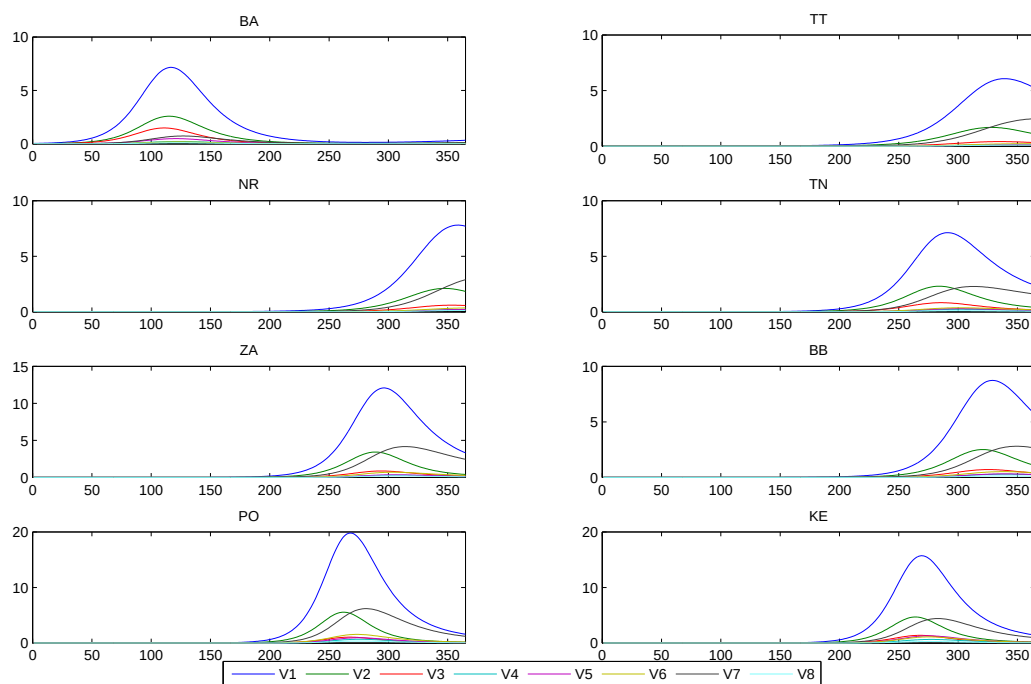
Obr. 15: Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenár 4, zmena intenzity stretávania sa vo $v = 7$.

Na ďalšom obrázku vidíme ako ovplyvní výsledky, ak zmeníme intenzitu stretávania sa stredoškôľakov a vysokoškôľakov, t.j. vo vekovej skupine $v = 6$ (obrázok vľavo), alebo ak zmeníme intenzitu stretávania sa vo všetkých vekových kategóriách okrem $v = 6, 7$ (obrázok vpravo). Môžeme si všimnúť, že zmena „školských“ váh neovplyvnila výsledky až tak výrazne ako v predchádzajúcom prípade. Zmena „všeobecných“ váh však výsledky zmenila. Ak sme prenásobili tieto váhy koeficientom 0.1, nenakazil sa takmer nikto, ak koeficientom 0.5, choroba sa rozšírila výrazne do siedmej vekovej skupiny, v ktorej bola komunikácia bez obmedzení. Spôsobilo to dokonca väčšiu epidémiu, ako keby sme „všeobecnú“ komunikáciu neobmedzovali.



Obr. 16: Počet nakazených osôb pri preočkovaní (MCV2) v rôznych vekových skupinách pre scenár 4, zmena intenzity stretávania sa vo $v = 6$ a vo všetkých vekových skupinách okrem $v = 6, 7$.

Rovnako môžeme prenásobiť celú maticu kontaktov určitým koeficientom. Ak napríklad prenásobíme celú maticu kontaktov (alebo maticu B , t.j. znížime riziko, že sa daná osoba nakazí od druhej osoby) koeficientom 0.5, počet nových nakazených osôb v každom dni vidíme na Obr. 17.



Obr. 17: Počet nakazených osôb pri znížení rizika nakazenia sa koeficientom 0.5, scenár 4.

Zaujímavým pozorovaním je oneskorenie prepuknutia infekcie v jednotlivých krajochoch. Vekové skupiny, v ktorých sa choroba najviac rozšírila by ostali rovnaké (porovnaj s Obr.12). Najrizikovejšie vekové skupiny by boli prvá, druhá a tretia v Bratislavskom kraji a prvá, tretia a siedma v ostatných krajochoch Slovenska.

Na základe vyššie uvedených zistení môžeme povedať, že parameter B , vypočítaný pomocou matice kontaktov (M) a pravdepodobnosti nakazenia sa (p), veľmi ovplyvňuje výsledky. Preto bez presnejšieho odhadu tohto dôležitého parametra nevieme vyvodiť dôveryhodnejšie výsledky.

Záver

Ochorenie osýpky a s tým súvisiace očkovanie sa v poslednom čase často skloňuje nielen na Slovensku, ale aj vo svete. Je to vysoko infekčné ochorenie, ktorého dôsledky môžu byť veľmi tragické. Samotné ochorenie nie je až také rizikové, osoby ho väčšinou prekonajú. Riziková je ich oslabená imunita a následné pridružené ochorenia [5]. V našej práci sme sa snažili predísť epidémii na Slovensku prostredníctvom predikcie šírenia ochorenia matematickým modelom.

V prvej kapitole sme predstavili základný homogénny SIR model s jednorázovým očkovaním pri narodení. Model sme matematicky popísali pomocou jednoduchého systému troch obyčajných diferenciálnych rovníc.

V druhej kapitole sme uviedli rozšírený heterogénny SIR model s dvojfázovým očkovaním. Model pozostáva z rozdelenia populácie do ôsmich krajov Slovenska a ôsmich vekových skupín. Vek osoby pri očkovaní sme potom uvažovali podľa aktuálne nastaveného systému na Slovensku, t.j. očkovanie v 15. mesiaci a v 11. roku života. Tiež sme do modelu zahrnuli ubúdanie imunity zaočkovaných osôb podľa piatich scenárov (z čoho prvý scenár znamenal, že imunita neubúda).

Stretávanie osôb a priemerné počty ich denných kontaktov sme odhadli v matici kontaktov pomocou rôznych parametrov, ako i viacerých subjektívnych predpokladov. Maticu kontaktov sme potom využili na vyjadrenie rizika, že sa osoba z konkrétnej vekovej skupiny a kraja nakazí od iných osôb.

Matematicky sme model opäť vyjadrili pomocou systému diferenciálnych rovníc. Kvôli zahrnutiu očkovania pribudli pre každý kraj a každú vekovú skupinu ďalšie dve diferenciálne rovnice.

V tretej kapitole sme ukázali numerickú implementáciu heterogénneho SIR modelu do prostredia Matlab. Urobili sme niekoľko experimentov na základe aktuálnej vnímavosti populácie pri rôznych scenároch ubúdania imunity. Výsledky z modelu nie sú najreálnejšie. Vo všetkých prípadoch sa nakazilo príliš veľa osôb, čo vo všeobecnosti považujeme za nedostatok deterministického spojitého SIR modelu a nedostatok dát pri odhadovaní parametrov.

Neskôr sme heterogénny SIR model rozšírili o materské protilátky. Svojmu dieťaťu môže matka odovzdávať protilátky od narodenia po určitú dobu. Dieťa je potom odolné

voči ochoreniu, no akonáhle uplynie určitá doba, stáva sa plne vnímavou osobou. Výsledky takéhoto modelu ukázali, že výrazne klesne počet nakazených osôb u detí do 15. mesiaca. V ostatných vekových skupinách sme zaznamenali iba mierny pokles počtu nakazených osôb.

Ak uvažujeme ubúdanie imunity, z výsledkov môžeme vyčítať, že najviac osôb sa nakazilo v siedmej vekovej skupine. Na základe tohto zistenia sme spravili experiment, v ktorom sme pridali tretie očkovanie vo veku 25 rokov, t.j. na začiatku siedmej vekovej skupiny. Vďaka tomu sa výrazne zmenšil počet nakazených osôb nielen v siedmej, ale aj v ôsmej vekovej kategórii.

Na záver sme skúmali, ako by sa v modeli zmenil celkový počet nakazených osôb, ak zmeníme vek osoby pri druhom očkovaní. Pri väčšine scenárov ubúdania imunity nám vyšlo, že najmenej osôb by sa nakazilo, ak očkovanie vakcínou MCV2 uvažujeme na začiatku siedmej vekovej skupiny. Podľa výsledkov vyplývajúcich z odhadnutých parametrov by sa teda malo presunúť druhé očkovanie proti osýpkam z 11. roku na 25. rok života. Opäť však zdôrazňujeme, že vzhľadom na nedostatky modelu sa tieto výsledky nesmú brať doslovne.

Vo všeobecnosti sa najviac osôb nakazilo v Prešovskom kraji. Percentuálne k celkovému počtu obyvateľov boli na tom najhoršie Trnavský a Trenčiansky kraj, ak sme uvažovali ubúdanie imunity. Pri scenári, kedy imunita neubúda, dopadol percentuálne najhoršie Bratislavský kraj, čo je pravdepodobne spôsobené najnižšou zaočkovanosťou spomedzi všetkých krajov.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Allen L. J. S. : Some discrete-time SI, SIR, and SIS epidemic models, Mathematical Biosciences 124(1):83-105, 1994
- [2] Anderson, R. M., May, R. M. : Population biology of infectious diseases, Nature 280, 1979
- [3] Babušíková J.: Numerické riešenie diferenciálnych rovníc, učebné texty, FMFI UK, Bratislava, dostupné na (7.4.2018):
<http://hore.dnom.fmph.uniba.sk/~babusikova/NumDif.pdf>
- [4] Bakoss P. a kol.: Epidemiológia, Univerzita Komenského, Bratislava, 2008, ISBN: 978-80-223-2417-5
- [5] Bálint O. a kol.: Infektológia a antiinfekčná terapia, Vydavateľstvo Osveta, Martin, 2007, ISBN: 80-8063-222-7
- [6] Barbarossa M. V., Röst G. : Mathematical models for vaccination, waning immunity and immune system boosting: a general framework, Biomat 2014, DOI: 10.1142/9789814667944-0012
- [7] Bazovská S. a kol.: Špeciálna epidemiológia, Univerzita Komenského, Bratislava, 2007, ISBN: 978-80-223-2301-7
- [8] Brauer F., Castillo-Chavez C.: Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Springer, New York, NY, 2012
- [9] Davidkin I., Jokinen S., Broman M. et al. Persistence of measles, mumps and rubella antibodies in an MMR-vaccinated cohort: a 20-year follow up, The Journal of infectious diseases, 197(7):950-6, 2008
- [10] Del Valle S.Y. et al. : Mixing patterns between age groups in social networks, Social Networks 29:539-554, 2007
- [11] Diekmann O., Heesterbeek J. A. P. : Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases, England, Wiley, 2000

- [12] Epidemiologický informačný systém, dostupné na (13.2.2018):
<http://www.epis.sk/>
- [13] Garba S.M., Safi M. A., Usaini S. : Mathematical model for assessing the impact of vaccination and treatment on measles transmission dynamics, *Mathematical Methods in the Applied Sciences* 40(18):6371-6388, 2017
- [14] Ge Q., Li Z., Teng Z. : Probability analysis of a stochastic SIS epidemic model, *Stochastics and Dynamics* 17(6), 2016
- [15] Hethcote H. W. : *Three Basic Epidemiological Models*, Berlin, Springer, 1989
- [16] História očkovania proti osýpkam, dostupné na (6.1.2018):
<http://www.slobodavockovani.sk/news/z-dejin-povinneho-ockovania-na-slovensku/>
- [17] Hudečková H., Ševčovič D. a kol.: *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov očkovania ochorení preventabilných očkovaním*, Bratislava, IRIS, 2017
- [18] Kermack W.O., McKendrick A.G.: *A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics*, The Laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh, 1927, dostupné na (7.1.2018):
<http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/royprsa/115/772/700.full.pdf>
- [19] Lee M. S., Nokes D. J.: Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies, *Bull World Health Organ*, 2001, 79(7):615-624
- [20] Melicherčík I., Olšarová L., Úradníček V. : *Kapitoly z finančnej matematiky*, Epos, 2005, ISBN: 8080576513
- [21] Migrácia za prácou na Slovensku, dostupné na internete (6.12.2015):
http://www.infostat.sk/vdc/pdf/pracovne_migracie.pdf
- [22] Mossong J. a kol.: Modeling the Impact of Subclinical Measles Transmission in Vaccinated Populations with Waning Immunity, *American Journal of Epidemiology* 150(11), 1999
- [23] Nezamestnanosť na Slovensku, dostupné na (6.1.2018):
http://www.upsvar.sk/buxus/generate_page.php?page_id=582328

- [24] Stone L., Shulgin B., Agur Z. : Theoretical Examination of the Pulse Vaccination Policy in the SIR Epidemic Model, *Mathematical and Computer Modelling* 31(4-5):207-215, 2000
- [25] Strešková, B.: Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska, bakalárska práca, FMFI UK, Bratislava, 2016
- [26] Štatistický úrad Slovenskej republiky- Demografia a sociálne štatistiky, dostupné na (11.2.2018):
<http://statdat.statistics.sk>
- [27] Štatistický úrad Slovenskej republiky- Demografické údaje, dostupné na (28.12.2017) :
slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/
- [28] Štatistický úrad Slovenskej republiky- Demografické údaje, dostupné na (21.1.2018) :
<http://datacube.statistics.sk/>
- [29] Thomas R. W. : Some Spatial Representation Problems in Disease Modeling, *Geographical Analysis* 22(3):209-223, 1990
- [30] Úhrnná plodnosť na Slovensku, dostupné na (5.1.2018):
<http://spu.fem.uniag.sk/cvicenia/ksov/obtulovic/Hospodarska%20statistika/vyvoj-2012.pdf>
- [31] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Osýpky, dostupné na (20.2.2018):
http://www.uvzs.sk/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=197&Itemid=138
- [32] Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Výročná správa ÚVZ SR za rok 2005, Bratislava, 2006, dostupné na (2.2.2018) :
http://www.uvzs.sk/docs/vs/vyroчна_sprava_uvz_sr_2005.pdf
- [33] Vynnycky, E., White, R. G. An introduction to infectious disease modelling, Oxford University Press, 2010
- [34] Vzdušná vzdialenosť medzi mestami na Slovensku, dostupné na (10.2.2018) :
<http://www.vzdialenost.sk>

- [35] Waaijenborg S., Hahné S. J. M. a kol. : Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage, *The Journal of Infectious Diseases* 208(1):10-6, 2013, dostupné na (4.3.2018):
<https://academic.oup.com/jid/article/208/1/10/796786>
- [36] Zakary O., Rachik M., Elmouki I. : On the analysis of a multi-regions discrete SIR epidemic model: an optimal control approach, *International Journal of Dynamics and Control* 5(3):917-930, 2017
- [37] Wang L., Zhang X., Liu Z. : An SEIR Epidemic Model with Relapse and General Nonlinear Incidence Rate with Application to Media Impact, *Qualitative Theory of Dynamical Systems*, 2017, DOI: 10.1007/s12346-017-0231-6
- [38] Yan S., Zhang Y., Ma J., Yuan S. : An edge-based SIR model for sexually transmitted diseases on the contact network, *Journal of Theoretical Biology* 439:216-225, 2018
- [39] Zibolenová J.: Matematické modelovanie šírenia infekčných ochorení, Dizertačná práca, JFMED UK, Martin, 2015
- [40] Zibolenová J., Chladná Z. a kol. : Estimation of the population susceptibility against measles in Slovakia, *Cent Eur J Public Health* 25(1):46-54, 2017, dostupné na (2.2.2018):
<http://apps.szu.cz/svi/cejph/archiv/2017-1-08-full.pdf>

Príloha A1

Počet kontaktov v Bratislavskom kraji:

$$M^1 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.62 & 0.54 & 0.54 & 0.07 & 0.84 & 0.88 & 0.44 \\ 0.50 & 0.73 & 0.50 & 0.43 & 0.43 & 0.04 & 1.75 & 0.44 \\ 0.43 & 0.43 & 5.75 & 0.33 & 0.33 & 0.14 & 1.65 & 0.44 \\ 0.14 & 0.32 & 0.32 & 6.30 & 0.32 & 0.14 & 1.65 & 0.24 \\ 0.14 & 0.28 & 0.32 & 0.32 & 6.26 & 0.32 & 1.65 & 0.14 \\ 0.85 & 0.04 & 0.14 & 0.28 & 0.32 & 6.60 & 1.38 & 0.04 \\ 0.17 & 0.17 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.54 & 1.67 & 0.44 \\ 0.17 & 0.17 & 0.17 & 0.09 & 0.04 & 0.02 & 0.19 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.1})$$

Počet kontaktov v Trnavskom kraji:

$$M^2 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.55 & 0.47 & 0.47 & 0.07 & 0.81 & 0.85 & 0.44 \\ 0.45 & 0.73 & 0.37 & 0.37 & 0.37 & 0.04 & 1.69 & 0.44 \\ 0.31 & 0.31 & 5.48 & 0.29 & 0.29 & 0.12 & 1.59 & 0.44 \\ 0.12 & 0.28 & 0.28 & 4.95 & 0.29 & 0.12 & 1.59 & 0.24 \\ 0.12 & 0.24 & 0.28 & 0.28 & 4.90 & 0.16 & 1.59 & 0.14 \\ 0.75 & 0.04 & 0.12 & 0.24 & 0.28 & 7.92 & 1.35 & 0.04 \\ 0.16 & 0.16 & 0.12 & 0.12 & 0.12 & 0.53 & 1.67 & 0.43 \\ 0.15 & 0.15 & 0.15 & 0.07 & 0.04 & 0.01 & 0.18 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.2})$$

Počet kontaktov v Nitrianskom kraji:

$$M^3 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.53 & 0.46 & 0.46 & 0.07 & 0.84 & 0.87 & 0.44 \\ 0.44 & 0.73 & 0.36 & 0.36 & 0.36 & 0.04 & 1.74 & 0.44 \\ 0.31 & 0.31 & 5.34 & 0.28 & 0.28 & 0.12 & 1.64 & 0.44 \\ 0.12 & 0.27 & 0.27 & 5.47 & 0.27 & 0.12 & 1.64 & 0.24 \\ 0.12 & 0.23 & 0.27 & 0.27 & 5.43 & 0.15 & 1.64 & 0.14 \\ 0.71 & 0.04 & 0.12 & 0.23 & 0.27 & 6.58 & 1.37 & 0.04 \\ 0.15 & 0.15 & 0.11 & 0.11 & 0.11 & 0.51 & 1.63 & 0.44 \\ 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.07 & 0.04 & 0.01 & 0.18 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.3})$$

Počet kontaktov v Trenčianskom kraji:

$$M^4 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.52 & 0.45 & 0.45 & 0.07 & 0.83 & 0.87 & 0.44 \\ 0.43 & 0.73 & 0.35 & 0.35 & 0.35 & 0.04 & 1.73 & 0.44 \\ 0.30 & 0.30 & 5.48 & 0.27 & 0.27 & 0.11 & 1.63 & 0.44 \\ 0.11 & 0.26 & 0.26 & 6.00 & 0.26 & 0.11 & 1.63 & 0.24 \\ 0.11 & 0.23 & 0.26 & 0.26 & 5.97 & 0.15 & 1.63 & 0.14 \\ 0.70 & 0.04 & 0.11 & 0.23 & 0.26 & 6.84 & 1.37 & 0.04 \\ 0.15 & 0.15 & 0.11 & 0.11 & 0.11 & 0.51 & 1.65 & 0.44 \\ 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.07 & 0.03 & 0.01 & 0.18 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.4})$$

Počet kontaktov v Žilinskom kraji:

$$M^5 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.59 & 0.52 & 0.52 & 0.07 & 0.89 & 0.92 & 0.44 \\ 0.48 & 0.73 & 0.41 & 0.41 & 0.41 & 0.04 & 1.84 & 0.44 \\ 0.34 & 0.34 & 5.48 & 0.32 & 0.32 & 0.13 & 1.74 & 0.44 \\ 0.13 & 0.30 & 0.30 & 6.02 & 0.30 & 0.13 & 1.74 & 0.24 \\ 0.13 & 0.27 & 0.30 & 0.30 & 5.99 & 0.30 & 1.74 & 0.14 \\ 0.90 & 0.04 & 0.13 & 0.27 & 0.30 & 6.59 & 1.42 & 0.04 \\ 0.18 & 0.18 & 0.14 & 0.14 & 0.14 & 0.54 & 1.63 & 0.46 \\ 0.16 & 0.16 & 0.16 & 0.08 & 0.04 & 0.02 & 0.20 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.5})$$

Počet kontaktov v Banskobystrickom kraji:

$$M^6 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.55 & 0.48 & 0.48 & 0.07 & 0.82 & 0.93 & 0.44 \\ 0.45 & 0.73 & 0.38 & 0.38 & 0.38 & 0.04 & 1.71 & 0.44 \\ 0.32 & 0.32 & 5.21 & 0.29 & 0.29 & 0.12 & 1.61 & 0.44 \\ 0.12 & 0.28 & 0.28 & 5.74 & 0.28 & 0.12 & 1.61 & 0.24 \\ 0.12 & 0.24 & 0.28 & 0.28 & 5.71 & 0.16 & 1.61 & 0.14 \\ 0.71 & 0.04 & 0.12 & 0.24 & 0.28 & 6.31 & 1.36 & 0.04 \\ 0.15 & 0.15 & 0.11 & 0.11 & 0.11 & 0.49 & 1.53 & 0.43 \\ 0.15 & 0.15 & 0.15 & 0.07 & 0.04 & 0.01 & 0.18 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.6})$$

Počet kontaktov v Prešovskom kraji:

$$M^7 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.64 & 0.57 & 0.57 & 0.07 & 0.93 & 0.96 & 0.44 \\ 0.52 & 0.73 & 0.45 & 0.45 & 0.45 & 0.04 & 1.92 & 0.44 \\ 0.37 & 0.37 & 5.48 & 0.35 & 0.35 & 0.15 & 1.82 & 0.44 \\ 0.15 & 0.34 & 0.34 & 5.77 & 0.34 & 0.15 & 1.82 & 0.24 \\ 0.15 & 0.30 & 0.34 & 0.34 & 5.73 & 0.34 & 1.82 & 0.14 \\ 1.09 & 0.04 & 0.15 & 0.30 & 0.34 & 6.35 & 1.46 & 0.04 \\ 0.21 & 0.21 & 0.18 & 0.18 & 0.18 & 0.55 & 1.51 & 0.48 \\ 0.18 & 0.18 & 0.18 & 0.09 & 0.05 & 0.02 & 0.21 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.7})$$

Počet kontaktov v Košickom kraji:

$$M^8 = \begin{pmatrix} 0.16 & 0.64 & 0.57 & 0.57 & 0.07 & 0.86 & 0.86 & 0.44 \\ 0.52 & 0.73 & 0.44 & 0.44 & 0.44 & 0.04 & 1.79 & 0.44 \\ 0.37 & 0.37 & 5.21 & 0.35 & 0.35 & 0.15 & 1.69 & 0.44 \\ 0.15 & 0.33 & 0.33 & 6.04 & 0.33 & 0.15 & 1.69 & 0.24 \\ 0.15 & 0.30 & 0.33 & 0.33 & 6.00 & 0.33 & 1.69 & 0.14 \\ 0.94 & 0.04 & 0.15 & 0.30 & 0.35 & 6.61 & 1.40 & 0.04 \\ 0.19 & 0.19 & 0.15 & 0.15 & 0.15 & 0.53 & 1.53 & 0.48 \\ 0.18 & 0.18 & 0.18 & 0.09 & 0.05 & 0.02 & 0.19 & 0.90 \end{pmatrix} \quad (\text{A1.8})$$

Príloha A2

Počiatkové podmienky sú v zdrojovom kóde tvorené pomocou načítavania dát z *Excelu*.

Najskôr potrebujeme maticu $N = N(0)$:

$$N(0) = \begin{pmatrix} 9968 & 15180 & 23976 & 34057 & 25406 & 46639 & 384380 & 102190 \\ 6483 & 10057 & 16648 & 26610 & 24220 & 53875 & 336679 & 86520 \\ 7222 & 11169 & 18698 & 31006 & 29331 & 66133 & 405812 & 111316 \\ 6344 & 9696 & 16663 & 26771 & 24534 & 57598 & 350129 & 97005 \\ 8562 & 12963 & 22108 & 35747 & 34977 & 77595 & 400500 & 98252 \\ 7271 & 11136 & 18863 & 32485 & 31413 & 66522 & 381669 & 102063 \\ 11515 & 17630 & 29661 & 49892 & 48020 & 101417 & 457293 & 106776 \\ 10408 & 16037 & 27831 & 46745 & 44454 & 89203 & 453486 & 109830 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.1})$$

Potom počiatkové podmienky $S(0), I(0), R(0), V^1(0)$ a $V^2(0)$ vypočítame vynásobením po zložkách (znak $."$) ako $S(0) = s. * N(0)$, $I(0) = i. * N(0)$, $V^1(0) = v^1. * N(0)$ a $V^2(0) = v^2. * N(0)$, a potom $R(0) = N(0) - S(0) - I(0) - V^1(0) - V^2(0)$. Premenné s, i, v^1 a v^2 sú matice s rôznymi hodnotami pre každý scenár. Matica i je však nulová matica pre všetky scenáre.

Scenár 1:

$$s = \begin{pmatrix} 1 & 0.23 & 0.07 & 0.02 & 0.04 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.20 & 0.03 & 0.00 & 0.01 & 0.00 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.23 & 0.05 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.00 & 0.01 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.22 & 0.04 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.05 & 0 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.01 & 0.04 & 0.01 & 0.05 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.2})$$

$$v^1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.77 & 0.93 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.27 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 1.00 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.77 & 0.95 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.97 & 1.00 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.98 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.3})$$

$$v^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.94 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.95 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.38 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.38 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.36 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.38 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.36 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.92 & 0.94 & 0.36 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.4})$$

Scenár 2:

$$s = \begin{pmatrix} 1 & 0.23 & 0.07 & 0.03 & 0.04 & 0.03 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.20 & 0.03 & 0.01 & 0.01 & 0.02 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.02 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.23 & 0.06 & 0.02 & 0.02 & 0.02 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.01 & 0.02 & 0.02 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.22 & 0.04 & 0.02 & 0.02 & 0.03 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.02 & 0.03 & 0.03 & 0.11 & 0.04 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.02 & 0.04 & 0.03 & 0.11 & 0.04 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.5})$$

$$v^1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.77 & 0.93 & 0.97 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.77 & 0.94 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.6})$$

$$v^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.93 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.93 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.93 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.92 & 0.33 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.7})$$

Scenár 3:

$$s = \begin{pmatrix} 1 & 0.23 & 0.08 & 0.03 & 0.05 & 0.03 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.02 & 0.02 & 0.03 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.02 & 0.02 & 0.03 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.23 & 0.06 & 0.02 & 0.02 & 0.03 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.02 & 0.02 & 0.03 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.22 & 0.04 & 0.02 & 0.02 & 0.04 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.02 & 0.03 & 0.04 & 0.13 & 0.06 \\ 1 & 0.21 & 0.05 & 0.03 & 0.04 & 0.04 & 0.13 & 0.06 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.8})$$

$$v^1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.77 & 0.92 & 0.97 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.77 & 0.94 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.22 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.22 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.22 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.22 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.95 & 0.97 & 0.05 & 0.05 & 0.22 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.9})$$

$$v^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.92 & 0.32 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.92 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.92 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.92 & 0.92 & 0.33 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.92 & 0.33 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.10})$$

Scenár 4:

$$s = \begin{pmatrix} 1 & 0.23 & 0.07 & 0.02 & 0.04 & 0.02 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.20 & 0.03 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.02 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.23 & 0.05 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.22 & 0.04 & 0.01 & 0.02 & 0.02 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.01 & 0.02 & 0.02 & 0.08 & 0.02 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.02 & 0.04 & 0.02 & 0.08 & 0.02 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.11})$$

$$v^1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.77 & 0.93 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.26 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.77 & 0.95 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.23 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.12})$$

$$v^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.93 & 0.34 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.93 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.93 & 0.35 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.13})$$

Scenár 5:

$$s = \begin{pmatrix} 1 & 0.23 & 0.07 & 0.02 & 0.04 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.20 & 0.03 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.20 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.23 & 0.05 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.01 & 0.01 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.22 & 0.04 & 0.01 & 0.02 & 0.01 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.21 & 0.03 & 0.01 & 0.02 & 0.02 & 0.06 & 0.01 \\ 1 & 0.21 & 0.04 & 0.02 & 0.04 & 0.02 & 0.06 & 0.01 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.14})$$

$$v^1 = \begin{pmatrix} 0 & 0.77 & 0.93 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.26 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.25 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.77 & 0.95 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.80 & 0.97 & 0.99 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \\ 0 & 0.79 & 0.96 & 0.98 & 0.05 & 0.05 & 0.24 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.15})$$

$$v^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.94 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.36 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.94 & 0.94 & 0.35 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.94 & 0.37 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.93 & 0.93 & 0.36 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.91 & 0.93 & 0.35 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{A2.16})$$

Príloha B

Zdrojový kód pre heterogénny SIR model s dvojfázovým očkovaním a ubúdaním imunity:

```
1 %SIR model
2 clear all;
3
4 %casovy krok
5 global h;h=0.1; % h casu z dna 0.1 je cca ok pre vsetky scenare
6 T=365;
7 global K; K=8; %kolko je krajov
8 global H; H=8; %kolko je vek.skupin, musi ich byt min 4!!!
9 global gamma; gamma = 1/5;
10 global muN; muN = [0.01282 0.00979 0.00907 0.00907 0.01061 0.00958 0.01199 0.01115]/T;
11 global mu; mu = [0.00462 0.00028 0.00011 0.00011 0.00014 0.00046 0.00409 0.04756]/T;
12 global beta; beta=0.95*xlsread('kontakty-vysledna','vysledna','A1:BL64');%komunikuju
    vsetci, vahy univerzalne su pomocou clanku exp.vzdialenost
13 pocetnakazenych=zeros(K,H);
14 % x-aktualna vo vsetkych krajoch
15 global x; x=[0.929 0.96 0.961 0.921 0.95 0.942 0.954 0.946];
16 % x2- aktualna zaockovanost druhou vakcinou, moze byt ina v krajoch
17 global x2; x2=0.95*ones(1,K);
18 % x2v- aktualna zaockovanost druhou vakcinou, ak neboli na MCV1
19 global x2v; x2v=0.5*ones(1,K);
20 %vyvanutie imunity—————
21 global PVF; PVF=0.05;
22
23 %SVF
24 %scenar1
25 %global U; U=zeros(K,2);
26
27
28 % %scenar2
29 % GMT0=1914;
30 % sigma=0.92;
31 % w=0.069;
32 % Ckrit=150; %350
33 % global U; U=Ubudanie(GMT0,sigma,w,Ckrit);
34
35 % %scenar3
36 % GMT0=1523;
37 % sigma=0.97;
38 % w=0.078;
39 % Ckrit=120;
40 % global U; U=Ubudanie(GMT0,sigma,w,Ckrit);
41
42 % %scenar4
43 % GMT0=2000;
44 % sigma=0.9;
```

```

45 % w=0.05;
46 % Ckrit=150; %350
47 % global U; U=Ubudanie(GMT0,sigma,w,Ckrit);
48
49 %scenar5
50 GMT0=2000;
51 sigma=0.9;
52 w=0.03;
53 Ckrit=150; %350
54 global U; U=Ubudanie(GMT0,sigma,w,Ckrit);
55
56 % POZIATOCNE PODMIENKY
57     global N; N=xlsread('maticaN','B23:I30');
58
59     %aktualna situacia SR
60 %     %scenar 1
61 %     S=xlsread('zaockovanost','scenar1','B2:I9').*N;
62 %     I=xlsread('zaockovanost','scenar1','B12:I19').*N;
63 %     V1=xlsread('zaockovanost','scenar1','B32:I39').*N;
64 %     V2=xlsread('zaockovanost','scenar1','B42:I49').*N;
65
66 %     %scenar 2
67 %     S=xlsread('zaockovanost','scenar2','B2:I9').*N;
68 %     I=xlsread('zaockovanost','scenar2','B12:I19').*N;
69 %     V1=xlsread('zaockovanost','scenar2','B32:I39').*N;
70 %     V2=xlsread('zaockovanost','scenar2','B42:I49').*N;
71 %     %scenar 3
72 %     S=xlsread('zaockovanost','scenar3','B2:I9').*N;
73 %     I=xlsread('zaockovanost','scenar3','B12:I19').*N;
74 %     V1=xlsread('zaockovanost','scenar3','B32:I39').*N;
75 %     V2=xlsread('zaockovanost','scenar3','B42:I49').*N;
76 %     %scenar 4
77 %     S=xlsread('zaockovanost','scenar4','B2:I9').*N;
78 %     I=xlsread('zaockovanost','scenar4','B12:I19').*N;
79 %     V1=xlsread('zaockovanost','scenar4','B32:I39').*N;
80 %     V2=xlsread('zaockovanost','scenar4','B42:I49').*N;
81 %scenar 5
82 %     S=xlsread('zaockovanost','scenar5','B2:I9').*N;
83 %     I=xlsread('zaockovanost','scenar5','B12:I19').*N;
84 %     V1=xlsread('zaockovanost','scenar5','B32:I39').*N;
85 %     V2=xlsread('zaockovanost','scenar5','B42:I49').*N;
86
87 %     I(1,7) = 1; % prvý infekčný je z 1.kraja, 7.vek.skupiny
88
89 %     R = N - S - I - V1 - V2;
90 %Runge-Kutta 4 metoda
91 n=T/h;
92 cas = linspace(h,n*h,n+1);

```



```

93 dlzka=length(cas)-1;
94 y = zeros(6*K*H,n+1);
95 y(:,1)=[reshape(S.',1,[],)';reshape(I.',1,[],)';reshape(R.',1,[],)';reshape(N.',1,[],)';
          reshape(V1.',1,[],)';reshape(V2.',1,[],)'];
96
97 for i=1:dlzka
98     %RK4
99     global premenna; premenna=i;
100     k1=sirspojite(cas(i),y(:,i));
101     k2=sirspojite(cas(i)+h/2, y(:,i)+ h/2 * k1);
102     k3=sirspojite(cas(i)+h/2, y(:,i)+ h/2 * k2);
103     k4=sirspojite(cas(i+1), y(:,i)+ h* k3);
104     y(:,i+1)=y(:,i)+ h/6 * (k1+2*k2+2*k3+k4);
105     %mozeme pocitat novych infekcnych rovnakym sposobom ako ratame vsetkych v riadku 104,
        pricom do k1, k2, k3, k4 ulozone iba vektor novych infekcnych
106 end
107 Yn=y(:,1:1/h:end)';

```

```

1  %ockovanie aj v 11.roku zivota, t.j. v 5.vek.skupine
2  function dY = sirspojite(t,Y)
3  global K; global H; global mu; global muN;
4  global gamma; global beta;
5  global x; global x2; global x2v;
6  global U; global PVF;
7  global premenna; index=1;
8  global noviinfekcni1; global noviinfekcni2; global noviinfekcni3; global noviinfekcni4;
9  global noviinfekcni5; global noviinfekcni6; global noviinfekcni7; global noviinfekcni8;
10
11  inapom=K*H;
12  dY = zeros(inapom*6,index); % S-vnimavi(riadky 1-64)-1.kraj riadky:1-8,...
13  %-----
14  for j=1:K %pre kazdy kraj j
15      %v=1-vek.skupina 1
16      pom=(j-1)*H;
17      dY(pom+1,index) = -beta(pom+1,:)* Y(pom+1,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./Y
          (3*inapom+pom+1,index) + muN(j)*sum(Y(3*inapom+pom+1:3*inapom+j*H,index)) - (
          muN(j)+mu(1))*Y(pom+1,index) ;
18      dY(inapom+pom+1,index) = beta(pom+1,:)* Y(pom+1,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)
          ./Y(3*inapom+pom+1,index) - (muN(j)+gamma+mu(1))*Y(inapom+pom+1,index);
19      dY(2*inapom+pom+1,index) = gamma*Y(inapom+pom+1,index) - (muN(j)+mu(1))*Y(2*inapom
          +pom+1,index);
20      dY(3*inapom+pom+1,index) = muN(j)*sum(Y(3*inapom+pom+1:3*inapom+j*H,index))-(muN(j)
          +mu(1))*Y(3*inapom+pom+1,index);
21      %dV je zatiaľ nulova
22      noviinfekcni1(j,premenna)=beta(pom+1,:)* Y(pom+1,index) * Y(inapom+1:2*inapom,
          index)./Y(3*inapom+pom+1,index);
23      %v=2-vek.skupina, v ktorej sa ockuju prichadzajúci zo skupiny 1
24      dY(pom+2,index) = -beta(pom+2,:)* Y(pom+2,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./Y
          (3*inapom+pom+2,index) + (1-x(j))*muN(j)*Y(pom+1,index) - (muN(j)+mu(2))*Y(pom
          +2,index) + muN(j)*x(j)*Y(pom+1,index)*PVF + U(2,1)*Y(4*inapom+pom+2,index) ;
25      dY(inapom+pom+2,index) = beta(pom+2,:)* Y(pom+2,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)
          ./Y(3*inapom+pom+2,index) + muN(j)*Y(inapom+pom+1,index) - (muN(j)+gamma+mu
          (2))*Y(inapom+pom+2,index);
26      dY(2*inapom+pom+2,index) = gamma*Y(inapom+pom+2,index) + muN(j)*Y(2*inapom+pom+1,
          index) - (muN(j)+mu(2))*Y(2*inapom+pom+2,index);
27      dY(3*inapom+pom+2,index) = muN(j)*Y(3*inapom+pom+1,index) - (muN(j)+mu(2))*Y(3*
          inapom+pom+2,index);
28      dY(4*inapom+pom+2,index)= x(j)*muN(j)*Y(pom+1,index)*(1-PVF)- (muN(j)+mu(2))*Y(4*
          inapom+pom+2,index)- U(2,1)*Y(4*inapom+pom+2,index);
29      noviinfekcni2(j,premenna)=beta(pom+2,:)* Y(pom+2,index) * Y(inapom+1:2*inapom,
          index)./Y(3*inapom+pom+2,index);
30      %v=3,4.vek.skupina
31      for v=3:4
32          dY(pom+v,index) = -beta(pom+v,:)* Y(pom+v,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./Y
              (3*inapom+pom+v,index) + muN(j)*Y(pom+v-1,index) - (muN(j)+mu(v))*Y(pom+v,
              index) + U(v,1)*Y(4*inapom+pom+v,index) ;

```

```

33     dY(inapom+pom+v, index) = beta(pom+v, :) * Y(pom+v, index) * Y(inapom+1:2*inapom, index)
        ./Y(3*inapom+pom+v, index) + muN(j)*Y(inapom+pom+v-1, index) - (muN(j)+gamma+mu
        (v))*Y(inapom+pom+v, index);
34     dY(2*inapom+pom+v, index) = gamma*Y(inapom+pom+v, index) + muN(j)*Y(2*inapom+pom+v
        -1, index) - (muN(j)+mu(v))*Y(2*inapom+pom+v, index);
35     dY(3*inapom+pom+v, index) = muN(j)*Y(3*inapom+pom+v-1, index) - (muN(j)+mu(v))*Y(3*
        inapom+pom+v, index);
36     dY(4*inapom+pom+v, index) = muN(j)*Y(4*inapom+pom+v-1, index) - (muN(j)+mu(v))*Y(4*
        inapom+pom+v, index) - U(v, 1)*Y(4*inapom+pom+v, index);
37     if v==3
38         noviinfekcni3(j, premenna)= beta(pom+3, :) * Y(pom+3, index) * Y(inapom+1:2*
        inapom, index) ./Y(3*inapom+pom+3, index);
39     else
40         noviinfekcni4(j, premenna)= beta(pom+4, :) * Y(pom+4, index) * Y(inapom+1:2*
        inapom, index) ./Y(3*inapom+pom+4, index);
41     end
42     end
43     %v=5.vek.skupina-preockovavanie
44     dY(pom+5, index) = -beta(pom+5, :) * Y(pom+5, index) * Y(inapom+1:2*inapom, index) ./Y
        (3*inapom+pom+5, index) + (muN(j)*(1-x2v(j)) + muN(j)*x2v(j)*PVF)*Y(pom+4, index)
        - (muN(j)+mu(5))*Y(pom+5, index) + U(5, 1)*Y(4*inapom+pom+5, index) + U(5, 2)*Y
        (5*inapom+pom+5, index);
45     dY(inapom+pom+5, index) = beta(pom+5, :) * Y(pom+5, index) * Y(inapom+1:2*inapom, index)
        ./Y(3*inapom+pom+5, index) + muN(j)*Y(inapom+pom+4, index) - (muN(j)+gamma+mu
        (5))*Y(inapom+pom+5, index);
46     dY(2*inapom+pom+5, index) = gamma*Y(inapom+pom+5, index) + muN(j)*Y(2*inapom+pom+4,
        index) - (muN(j)+mu(5))*Y(2*inapom+pom+5, index);
47     dY(3*inapom+pom+5, index) = muN(j)*Y(3*inapom+pom+4, index) - (muN(j)+mu(5))*Y(3*
        inapom+pom+5, index);
48     dY(4*inapom+pom+5, index) = (muN(j)*x2(j)*PVF + muN(j)*(1-x2(j)))*Y(4*inapom+pom+4,
        index) - (muN(j)+mu(5))*Y(4*inapom+pom+5, index) - U(5, 1)*Y(4*inapom+pom+5,
        index);
49     dY(5*inapom+pom+5, index) = muN(j)*x2(j)*(1-PVF)*Y(4*inapom+pom+4, index) + muN(j)*
        x2v(j)*(1-PVF)*Y(pom+4, index) - (muN(j)+mu(5))*Y(5*inapom+pom+5, index) - U
        (5, 2)*Y(5*inapom+pom+5, index);
50     noviinfekcni5(j, premenna)=beta(pom+5, :) * Y(pom+5, index) * Y(inapom+1:2*inapom,
        index) ./Y(3*inapom+pom+5, index);
51     %v=6,7.vek.skupina
52     for v=6:(H-1)
53         dY(pom+v, index) = -beta(pom+v, :) * Y(pom+v, index) * Y(inapom+1:2*inapom, index) ./Y
        (3*inapom+pom+v, index) + muN(j)*Y(pom+v-1, index) - (muN(j)+mu(v))*Y(pom+v,
        index) + U(v, 1)*Y(4*inapom+pom+v, index) + U(v, 2)*Y(5*inapom+pom+v, index);
54         dY(inapom+pom+v, index) = beta(pom+v, :) * Y(pom+v, index) * Y(inapom+1:2*inapom, index)
        ./Y(3*inapom+pom+v, index) + muN(j)*Y(inapom+pom+v-1, index) - (muN(j)+gamma+mu
        (v))*Y(inapom+pom+v, index);
55         dY(2*inapom+pom+v, index) = gamma*Y(inapom+pom+v, index) + muN(j)*Y(2*inapom+pom+v
        -1, index) - (muN(j)+mu(v))*Y(2*inapom+pom+v, index);

```

```

56     dY(3*inapom+pom+v,index) = muN(j)*Y(3*inapom+pom+v-1,index) - (muN(j)+mu(v))*Y(3*
        inapom+pom+v,index);
57     dY(4*inapom+pom+v,index) = muN(j)*Y(4*inapom+pom+v-1,index) - (muN(j)+mu(v))*Y(4*
        inapom+pom+v,index) - U(v,1)*Y(4*inapom+pom+v,index);
58     dY(5*inapom+pom+v,index) = muN(j)*Y(5*inapom+pom+v-1,index) - (muN(j)+mu(v))*Y(5*
        inapom+pom+v,index) - U(v,2)*Y(5*inapom+pom+v,index);
59     if v==6
60         noviinfekcni6(j,premenna)= beta(pom+6,:)* Y(pom+6,index) * Y(inapom+1:2*
            inapom,index)./Y(3*inapom+pom+6,index);
61     else
62         noviinfekcni7(j,premenna)= beta(pom+7,:)* Y(pom+7,index) * Y(inapom+1:2*
            inapom,index)./Y(3*inapom+pom+7,index);
63     end
64 end
65 %v=8-posledna vek.skupina
66     dY(j*H,index) = -beta(j*H,:)* Y(j*H,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./Y(3*
        inapom+ j*H,index) + muN(j)*Y(j*H-1,index) - mu(H)*Y(j*H,index) + U(H,1)*Y(4*
        inapom+j*H,index) + U(H,2)*Y(5*inapom+j*H,index) ;
67     dY(inapom+j*H,index) = beta(j*H,:)* Y(j*H,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./Y
        (3*inapom+j*H,index) + muN(j)*Y(inapom+j*H-1,index) - (gamma+mu(H))*Y(inapom+j
        *H,index);
68     dY(2*inapom+j*H,index) = gamma*Y(inapom+j*H,index) + muN(j)*Y(2*inapom+j*H-1,index
        ) - mu(H)*Y(2*inapom+j*H,index);
69     dY(3*inapom+j*H,index) = muN(j)*Y(3*inapom+j*H-1,index) - mu(H)*Y(3*inapom+j*H,
        index);
70     dY(4*inapom+j*H,index) = muN(j)*Y(4*inapom+j*H-1,index) - mu(H)*Y(4*inapom+j*H,
        index) - U(H,1)*Y(4*inapom+j*H,index);
71     dY(5*inapom+j*H,index) = muN(j)*Y(5*inapom+j*H-1,index) - mu(H)*Y(5*inapom+j*H,
        index) - U(H,2)*Y(5*inapom+j*H,index);
72     noviinfekcni8(j,premenna)=beta(j*H,:)* Y(j*H,index) * Y(inapom+1:2*inapom,index)./
        Y(3*inapom+ j*H,index);
73 end
74 end

```

```

1 %ubudanie imunity
2 function U=Ubudanie(GMT0,sigma,w,Ckrit)
3 global H;
4 tmin1=[0 0 1.75 4.75 9.75 14.75 23.75 63.75]'; %min cas od MCV1 v rokoch
5 tmax1=[0 1.75 4.75 9.75 14.75 23.75 63.75 99.75]'; %max cas od MCV1 v rokoch
6 tmin2=[0 0 0 0 0 5 14 54]'; %min cas od MCV2 v rokoch
7 tmax2=[0 0 0 0 5 14 54 90]'; %max cas od MCV2 v rokoch
8 Hv=[1.25 1.75 3 5 5 9 40 36]'; %kolko rocnikov patri do danej vek.skupiny
9 U=zeros(H,2);
10 fun=@(x,t) exp(-(x-log(GMT0*exp(-w*t))).^2 / (2*sigma^2)); %ubudnutie rocne
11
12 for j=1:H
13     U(j,1)=integral2(fun,-inf,log(Ckrit),tmin1(j),tmax1(j))/(Hv(j)*365*sqrt(2*pi)*sigma);
14     U(j,2)=integral2(fun,-inf,log(Ckrit),tmin2(j),tmax2(j))/(Hv(j)*365*sqrt(2*pi)*sigma);
15 end
16
17 end

```