UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



MODELOVANIE ŠÍRENIA INFEKČNÝCH OCHORENÍ PRI ČIASTOČNEJ DETEKCII POZITÍVNYCH PRÍPADOV

DIPLOMOVÁ PRÁCA

2022 Bc. Matúš ULIČNÝ

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

MODELOVANIE ŠÍRENIA INFEKČNÝCH OCHORENÍ PRI ČIASTOČNEJ DETEKCII POZITÍVNYCH PRÍPADOV

DIPLOMOVÁ PRÁCA

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

Bratislava 2022 **Bc. Matúš ULIČNÝ**





Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

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

Názov: Modelovanie šírenia infekčných ochorení pri čiastočnej detekcii pozitívnych prípadov
Modeling the spread of infectious diseases with partial detection of positive cases

Anotácia: Modelovanie šírenia infekčných ochorení vzbudzuje v súčasnosti obrovský záujem výskumnej spoločnosti, čo je spôsobené predovšetkým momentálnou celosvetovou situáciou súvisiacou s ochorením COVID-19. Ako sa ukázalo, kvôli častej bezsymptómovosti je pri tomto ochorení obtiažne detekovať všetkých infekčných, a tak istá časť infekčných zostáva po mnoho dní neodhalených. Matematické modely takéhoto šírenia sú založené na systémoch obyčajných diferenciálnych rovníc. Základné modely sú tzv. SIR modely.

Vedúci: Mgr. Soňa Kilianová, PhD.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Marek Fila, DrSc.

Dátum zadania: 13.01.2021

Dátum schválenia: 17.01.2021 prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Poďakovanie: Z tohto miesta by som sa chcel poďakovať svojej vedúcej diplomovej práce doc. Mgr. Soni Kilianovej, PhD. za jej ochotu pomôcť, odborne poradiť a usmerniť počas celého priebehu písania tejto bakalárskej práce. Rovnako by som sa rád poďakoval Martine Uličnej za pomoc pri jazykovej korektúre práce.

Abstrakt v štátnom jazyku

ULIČNÝ, Matúš: Modelovanie šírenia infekčných ochorení pri čiastočnej detekcii pozitívnych prípadov [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: doc. Mgr. Soňa Kilianová, PhD., Bratislava, 2022, 77 s.

Práca je zameraná na štúdium priebehu pandémie ochorenia Covid-19 na Slovensku. V práci predstavíme model umožňujúci zohľadniť skutočnosť, že nedokážeme odhaliť všetkých nakazených jedincov. Z tohto dôvodu navrhneme a aplikujeme metódu na odhad počtu neodhalených šíriteľov infekcie. Model obsahuje aj funkciu na meranie vplyvu vládnych opatrení proti šíreniu vírusu. V druhej polovici práce budeme postupne model aplikovať na viaceré kratšie obdobia v rámci pandémie a následne model aplikujeme na dlhšie časové obdobie. Pomocou odhadnutých matematických parametrov ochorenia graficky porovnáme výstupy z modelu s reálnymi krivkami kumulatívnych hodnôt reportovaných prípadov a úmrtí.

Kľúčové slová: θ-SEIHRD model, Epidemiologické modely, Covid-19, Genetický algoritmus, Optimalizácia parametrov

Abstract

ULIČNÝ, Matúš: Modeling the spread of infectious diseases with partial detection of positive cases [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: doc. Mgr. Soňa Kilianová, PhD., Bratislava, 2022, 77 p.

Thesis is aimed at studying the case of Covid-19 pandemics in Slovakia. In the thesis we introduce model that takes into account fact that it is not possible to identify all infected cases and also the impact of control measures on spread of the disease. For this purpose, we suggest and apply a method for estimating the number of hidden cases of the disease. In the second half of the thesis we will apply model to different shorter periods of pandemics a then we will apply model to longer period. Through obtained mathematical parameters of the disease we will graphically compare outputs of the model with real curves of cumulative numbers of reported cases and deaths.

Keywords: θ-SEIHRD model, Epidemiological models, Covid-19, Genetic algorithm, Optimization of parameters

Obsah

Úvod **8**

1 Epidemiologické modely **10**

1.1 SIR model 10

1.1.1 SIR model s efektom populačnej dynamiky 13

1.2 Príklady ďalších modelov 14

2 Formulácia modelu **16**

2.1 Be-CoDiS model a θ-SEIHRD model 16

3 Funkcie a parametre θ-SEIHRD modelu **21**

3.1 Definovanie funkcií 21

3.1.1 Miera fatality 21

3.1.2 Koeficienty rýchlosti zmeny stavu 22

3.1.3 Miery prenosu ochorenia 23

3.1.4 Opatrenia proti šíreniu ochorenia 24

3.2 Odhad parametrov z dát 26

3.3 Odhad parametrov pomocou genetického algoritmu 28

4 Aplikácia modelu na prvú vlnu pandémie ochorenia Covid-19 **31**

5 Aplikácia modelu na druhú vlnu pandémie ochorenia Covid-19 **45**

6 Aplikácia modelu na tretiu vlnu pandémie ochorenia Covid-19 **52**

7 Aplikácia modelu na dlhšie časové obdobie **58**

Záver **71**

Zoznam použitej literatúry **73**

Úvod

V tejto práci sa budeme zaoberať matematickými modelmi, ktoré slúžia na modelovanie šírenia infekčných ochorení. Aj v nedávnej dobe sa objavili prípady, keď nejaká choroba prepukla do epidémie. V posledných rokoch sa vyskytli epidémie chorôb ako napríklad SARS [22], MERS-CoV [42] alebo ebola [7]. V súčasnosti je najznámejšou a najviac študovanou pandémia ochorenia Covid-19 (SARS-CoV-2 [43]), ktorá mala výrazný globálny dopad. Táto pandémia je jedným z hlavných dôvodov, prečo sú epidemiologické modely predmetom záujmu aj v dnešnej dobe.

Na štúdium šírenia ochorenia Covid-19 sa zameriame aj v tejto práci. Je známe, že pri tomto ochorení nebolo možné odhaliť všetkých prenášačov nákazy, pretože u mnohých sa ochorenie vôbec neprejavilo. Mnohé zo známych epidemiologických modelov však nepredpokladajú prítomnosť neidentifikovaných infekčných členov populácie. Pri aplikáciách je však dôležité túto skutočnosť zohľadniť a zahrnúť ju do modelu. V štúdii [12] autori sformulovali deterministický model, do ktorého zaradili parameter θ, ktorý vyjadruje predpokladaný podiel identifikovaných nakazených jedincov v rámci celkového počtu nakazených. Hodnota tohto parametra nie je známa a budeme ju musieť odhadnúť.

Uvedený model vychádza z myšlienok zo základného SIR modelu, ktorý sformulovali Kermack a McKendrick vo svojej štúdii [16] v roku 1927. S týmto modelom pracovali aj mnohí ďalší autori. Bol použitý napríklad v štúdii [22] na modelovanie epidémie ochorenia SARS alebo v štúdii [14] na modelovanie priebehu pandémie ochorenia Covid-19 v Indii.

V modeli, ktorý budeme používať, sa sa okrem parametra θ nachádzajú aj ďalšie parametre, ktorých hodnoty vo všeobecnosti nie sú neznáme a budeme ich musieť odhadovať. Ide zväčša o matematické charakteristiky ochorenia ako napríklad sila infekcie. Rovnako ako v štúdiách [12, 23] určíme hodnoty vybraných parametrov v modeli pomocou numerického riešenia optimalizačnej úlohy metódou genetického algoritmu.

Po formulácii modelu, ktorý budeme používať, definujeme všetky parametre a funkcie, ktoré v modeli vystupujú a uvedieme vzťahy a metódy potrebné na ich výpočet. V druhej polovici práce popísané postupy aplikujeme na prípad pandémie ochorenia Covid-19 na Slovensku. Najprv sa zameriame na modelovanie kratších časových období v rámci pandémie a získané výsledky následne využijeme na modelovanie dlhšieho časového úseku, ktorý bude zahŕňať 3 vlny pandémie. Dosiahnuté výsledky budeme prezentovať najmä

vo forme tabuliek a grafov. Medzi hlavné prínosy práce môžeme zaradiť najmä odhadnutie počtu neodhalených prípadov ochorenia Covid-19 a nájdenie hodnôt matematických parametrov pre toto ochorenie na Slovensku.

1 Epidemiologické modely

V tejto kapitole sa budeme venovať hlavne štúdiu SIR modelu, ktorý patrí medzi najznámejšie epidemiologické modely. Spomenieme aj niektoré modely, ktoré sú z SIR modelu odvodené a fungujú na podobných princípoch.

1.1 SIR model

Tento model patrí medzi najznámejšie a najpoužívanejšie matematické modely. V tejto kapitole najprv uvedieme jeho základný tvar a uvedieme niektoré vlastnosti a charakteristiky modelu.

Model je tvorený sústavou 3 obyčajných diferenciálnych rovníc (ODR). Pomenovanie modelu pochádza z angličtiny. Písmeno S (angl. *susceptible*) reprezentuje vnímavú časť populácie, ktorá sa ešte chorobou nenakazila, neprekonala ju, nemá vybudovanú imunitu a môže sa nakaziť. Písmeno I (angl. *infected*) reprezentuje časť populácie, ktorá je aktuálne nakazená a príslušní jedinci sú šíriteľmi ochorenia v populácii [21]. Pre poslednú skupinu R sa v literatúre objavujú 2 rôzne pomenovania. V štúdii [15] autori používajú pomenovanie *recovered* a v článku [42] je použitý výraz *removed*. Tieto dve pomenovania majú v zásade totožný význam a hovoria o časti populácie, ktorá už chorobu prekonala, je voči nej imúnna a už ju viac šíriť nemôže, ani sa znova nakaziť [21].

Pomocou SIR modelu môžeme modelovať priebeh chorôb, ktoré sa šíria priamym kontaktom medzi infikovaným a vnímavým jedincom [42]. Predpokladáme, že nakazený jedinec sa ihneď po infikovaní stáva šíriteľom choroby [42]. Po prekonaní je nadobudnutá imunita doživotná a vyliečený človek sa už nemôže nakaziť znova [42]. Tento predpoklad nie je celkom realistický. Existujú však modely, ktoré sa zaoberajú aj touto problematikou. Príkladom je model z práce [9], kde autor pracuje s modelom, v ktorom získaná imunita postupne klesá a keď po čase klesne pod určitú kritickú hranicu, stráca sa, a daný jedinec sa opäť zaradí do skupiny vnímavých. Ďalšie predpoklady modelu podľa [15] sú:

- Jedinec sa môže zo skupiny vnímavých S dostať do inej kategórie len tak, že sa nakazí a presunie sa do skupiny I. Odtiaľ sa po uzdravení presunie do skupiny R. Dynamiku procesov v základnom SIR modeli sme znázornili na obrázku 1.

- Pravdepodobnosť infekcie, priebeh ochorenia alebo dĺžka liečby nezávisia od veku,

pohlavia alebo zdravotného stavu jedinca. To znamená, že populácia je homogénna.



Obr. 1: Diagram procesov v SIR modeli

V článku [21] uvádzajú základný SIR model v tvare:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t}(t) &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t) &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t) &= \gamma I(t) \end{aligned} \tag{1}$$

V literatúre sa vyskytuje aj tvar [11]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t}(t) &= -\beta \frac{S(t)I(t)}{N} \\ \frac{\partial I}{\partial t}(t) &= \beta \frac{S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) \\ \frac{\partial R}{\partial t}(t) &= \gamma I(t) \end{aligned} \tag{2}$$

Oba uvedené systémy rovníc obsahujú dve významné premenné. Koeficient β hovorí o miere infekčnosti ochorenia a o tom, ako rýchlo sa nákaza šíri medzi obyvateľstvom. Koeficient γ predstavuje informáciu o priemernej rýchlosti zotavenia infikovaného jedinca [21]. Výraz $\frac{1}{\gamma}$ reprezentuje priemernú dĺžku trvania infekčnej periódy jedinca. Konštanta N v sústave (2) zastupuje celkovú veľkosť populácie.

Sústavy rovníc (1) a (2) sa navzájom výrazne neodlišujú. Ide o dve rôzne verzie rovnakého modelu. Jediným rozdielom medzi sústavami je to, že pomocou sústavy (1) môžeme modelovať priebeh epidémie pre relatívne počty jedincov v populácii (podiely veľkostí jednotlivých kategórií v rámci celkovej veľkosti populácie) a naopak pomocou sústavy (2) môžeme modelovať priebeh epidémie pre celkové počty jedincov v jednotlivých kategóriách. V tejto práci budeme pracovať najmä so systémom (2).

V prípade takto sformulovaného SIR modelu predpokladáme, že populácia sa v čase nemení a je po celý čas konštantná [21]:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N, \text{ pre všetky } t. \tag{3}$$

Úvahu o konštantnosti môžeme potvrdiť aj súčtom všetkých troch rovníc v sústavách (1) a (2), ktoré je nulový:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial R}{\partial t} = 0, \text{ pre všetky } t.$$

Podľa autora [21] majú počiatočné podmienky systému tvar:

$$S(0) = S_0 > 0,\ I(0) = I_0 > 0,\ R(0) = 0. \tag{4}$$

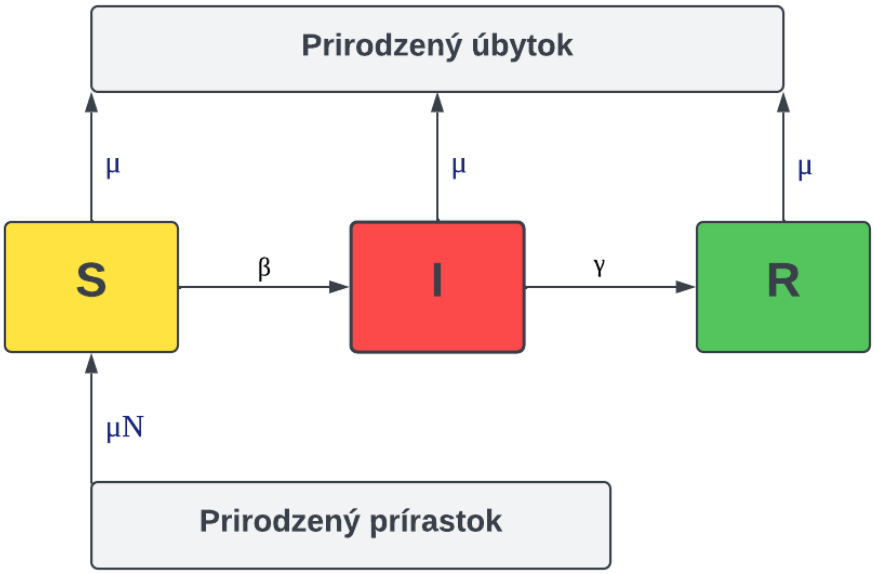
Tieto podmienky sú celkom prirodzené, pretože predpokladajú, že na začiatku epidémie je v populácii aspoň jeden vnímavý jedinec, aspoň jeden infikovaný jedinec a žiaden jedinec sa ešte nestihol uzdraviť. Ak by sa sme však chceli zamerať na neskoršie obdobia epidémie v čase, keď už niektorí jedinci ochorenie prekonali, mohol by nastať problém s podmienkou pre kategóriu R a v takom prípade by bolo lepšie poslednú podmienku upraviť na tvar: $R(0) \geq 0$.

Pri sledovaní a kontrolovaní vývoja epidémie je dôležitým ukazovateľom tzv. reprodukčné číslo R_0. Reprodukčné číslo je v základnom SIR modeli definované ako podiel koeficientu β a koeficientu γ [42], t.j.:

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}. \tag{5}$$

Reprodukčné číslo R_0 vyjadruje počet vnímavých jedincov, ktorých by počas trvania svojej infekčnosti nakazil jeden infekčný jedinec v plne vnímavej populácii [9]. Ak je hodnota R_0 nad 1, znamená to, že sa ochorenie v populácii rýchlo šíri a nastáva epidémia. Ak je jeho hodnota pod 1, tak výskyt ochorenia postupne klesá [26], a ak je rovný 1, tak je počet chorých konštantný [15]. Platí, že čím väčšia je hodnota R_0, tým väčšia je pravdepodobnosť vzniku epidémie a tým väčšia je sila a rozsah epidémie [26]. Zásadnou informáciou z praktického aj matematického pohľadu je fakt, že ide o deterministický model [8]. To znamená, že model je nenáhodný, z čoho vplýva, že veľkosť jednotlivých kategórií v modeli v čase t je pevne určená parametrami β a γ, ako aj veľkosťou príslušných premenných $S(t),\ I(t)$ a $R(t)$ v predchádzajúcom čase [8] a počiatočnou podmienkou sústavy.

Analyzovať môžeme aj zmeny v jednotlivých kategóriách $S,\ I$ a R v čase, čiže každú rovnicu modelu samostatne. Keďže v sústave (2) (platí aj pre systém (1)) vystupujú derivácie premenných podľa času, stačí, ak budeme sledovať znamienka pravých strán v sústave (2). Pri pohľade na prvú rovnicu v sústave (2) vidíme, že celý čas bude nekladná



Obr. 2: Diagram procesov v SIR modeli s populačnou dynamikou

a teda veľkosť vnímavej časti populácie bude neustále klesať. Naopak, tretia rovnica v rovnakom systéme je po celý čas nezáporná a teda počet vyliečených imúnnych bude po celý čas stúpať. Komplikovanejšia je analýza druhej rovnice sústavy. Znamienko závisí od hodnôt β, γ a S. Platí [15]:

$$\text{Ak} \begin{cases} \beta\frac{S}{N} > \gamma, & \text{počet chorých rastie,} \\ \beta\frac{S}{N} < \gamma, & \text{počet chorých klesá,} \\ \beta\frac{S}{N} = \gamma, & \text{počet chorých dosiahol vrchol.} \end{cases}$$

1.1.1 SIR model s efektom populačnej dynamiky

Jedným z možných rozšírení základného SIR modelu je implementácia populačnej dynamiky. To znamená, že model bude zohľadňovať aj prirodzené prírastky a úbytky v populácii. Uvedieme formuláciu modelu v rovnakom tvare, ako je uvedená aj v [9, 11]. Rozšírenie na model s populačnou dynamikou je aplikované na model pre absolútne počty jedincov (2):

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S}{\partial t}(t) &= -\beta\frac{S(t)I(t)}{N} - \mu S(t) + \mu N \\
\frac{\partial I}{\partial t}(t) &= \beta\frac{S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t) \\
\frac{\partial R}{\partial t}(t) &= \gamma I(t) - \mu R(t)
\end{aligned} \tag{6}$$

Takto sformulovaný model predpokladá, že miera pôrodnosti a úmrtnosti sú totožné, a preto aj napriek uvažovaniu populačnej dynamiky ostáva veľkosť populácie naďalej konštantná. Mieru prirodzených prírastkov a úbytkov v populácii vyjadruje parameter $\mu > 0$. Model ďalej predpokladá, že jedinci sa môžu narodiť len ako zdraví, čiže ochorenie ani imunitu voči nemu nemôžu zdediť. To je reprezentované výrazom μN v prvej rovnici sústavy. Prirodzeným spôsobom však môžu zomrieť jedinci zo všetkých troch skupín. V sústave (6) to je vyjadrené pomocou členov $-\mu S$, $-\mu R$ a $-\mu I$ v príslušných rovniciach sústavy (6). Procesy, ktoré v modeli prebiehajú, sme podobne ako v prípade základného modelu graficky zobrazili na diagrame na obrázku 2.

Vo všeobecnosti platí, že miera natality a mortality sa nemusia rovnať. V takom prípade je dobré rozlíšiť ich napríklad pridaním indexov, ako to urobili autori v štúdii [12] alebo pre mieru narodení definovať nové označenie, napríklad ν, ktoré zaviedol autor v práci [9].

Keďže v sústave rovníc pribudol nový parameter, oproti základnému modelu sa v tejto modifikácii zmení aj spôsob výpočtu reprodukčného čísla R_0. Reprodukčné číslo R_0 je definované pomocou vzťahu: $R_0 = \frac{\beta}{\gamma+\mu}$. Zmeny v modeli spôsobili aj zmenu spôsobu výpočtu priemernej dĺžky trvania infekčnej periódy. Tento ukazovateľ môžeme podľa [11] vypočítať pomocou vzťahu: $\frac{1}{\gamma+\mu}$.

1.2 Príklady ďalších modelov

Keďže model je pomerne jednoduchý, poskytuje priestor na možné modifikácie a rozšírenia, ktoré by lepšie reflektovali realitu a umožnili tak poskytnúť kvalitnejšie a spoľahlivejšie výsledky. V literatúre je možné nájsť veľké množstvo rôznych modelov, ktoré sú založené na princípoch SIR modelu. Príkladom je pridanie efektu očkovania v štúdii [9], kde zároveň predpokladajú postupné ubúdanie získanej odolnosti voči ochoreniu u imúnnych jedincov.

Vzhľadom na situáciu vo svete, keď stále nie je úplne pod kontrolou pandémia zapríčinená vírusom Covid-19, je zaujímavou modifikáciou model zo štúdie [12]. Autori v ňom skonštruovali pomerne rozsiahly epidemiologický model, ktorý zohľadňuje až 9 možných štádií ochorenia. Uvádzajú, že daný model je prispôsobený na vlastnosti uvedeného ochorenia, a preto obsahuje rôzne špecifiká. Prínosom štúdie je, že sa autorom podarilo zostaviť model, ktorý berie do úvahy aj neidentifikovaných šíriteľov nákazy.

2 Formulácia modelu

V tejto kapitole predstavíme matematický model šírenia infekčných ochorení, ktorý je špeciálne navrhnutý na modelovanie priebehu ochorenia Covid-19.

2.1 Be-CoDiS model a θ-SEIHRD model

Pomenovanie Be-CoDiS modelu je odvodené z angličtiny zo slovného spojenia *Between Country Disease Spread*, čo v preklade znamená šírenie choroby medzi krajinami. Ide o model, ktorý umožňuje študovať priebeh epidémie na viacerých geografických územiach naraz. Prvá verzia tohto deterministického modelu bola prezentovaná v štúdii [13], kde bol použitý na prípad epidémie eboly v rokoch 2014-2016 a rovnako bol použitý aj na prípad epidémie eboly v Demokratickej republike Kongo v rokoch 2018-2019 [7]. Autori v článku [12] konštatujú, že v oboch prípadoch šlo o veľmi úspešné predikcie a aplikácie modelu.

My sa budeme zaoberať najmä verziou modelu, ktorá je prispôsobená charakteristikám koronavírusu Covid-19. Pri práci budeme čerpať hlavne z článku [12], ktorý je venovaný štúdiu začiatku pandémie v Číne na konci roka 2019 a na začiatku roka 2020. V uvedenej štúdii autori sformulovali θ-SEIHRD model, ktorý patrí do skupiny Be-CoDiS modelov. Ide o deterministický model pozostávajúci zo sústavy deviatich ODR. Podobne ako v prípade SIR modelu z kapitoly 1 platí, že populácia v modeli je homogénna, a platí, že všetci jedinci majú pri kontakte s infikovanou osobou rovnakú pravdepodobnosť nakazenia.

Model zo štúdie [12] umožňuje simuláciu vývoja epidémie na viacerých územiach naraz, avšak táto vlastnosť nemusí byť aplikovaná. Túto skutočnosť využijeme a budeme sa zameriavať len na jednu krajinu. Konkrétne budeme skúmať priebeh pandémie ochorenia Covid-19 na Slovensku.

θ-SEIHRD model oproti jednoduchším kompartmentálnym modelom (SIR, SEIR, ...) používa parameter θ. Tento parameter hovorí o podiele nakazených, ktorých dokážeme identifikovať spomedzi všetkých infikovaných jedincov. Práve skutočnosť výskytu skrytých neodhalených infekcií je charakteristickou črtou ochorenia Covid-19.

θ-SEIHRD model rozoznáva až 9 možných štádií ochorenia. Budeme používať rovnaké označenia kategórií ako autori v článku [12].

Zoznam skupín obyvateľstva v modeli [12]:

- S - vnímaví jedinci, ktorí sa ešte nenakazili, nemajú proti vírusu vybudovanú imunitu a môžu sa nakaziť.
- E - nakazení jedinci v inkubačnej dobe, u ktorých sa neprejavujú príznaky. Môžu chorobu prenášať, ale s menšou pravdepodobnosťou.
- I - prvé štádium plnej infekčnosti choroby po inkubačnej dobe. Zatiaľ predpokladáme, že daní jedinci neboli odhalení. Môžu infikovať ostatných jedincov a môžu sa u nich začať prejavovať príznaky ochorenia.
- I_u - nakazení a infekční členovia populácie, ktorí neboli identifikovaní. Predpokladáme, že sem spadajú jedinci, ktorí mali miernejšie alebo žiadne príznaky. Je vylúčené, že by jedinci z tejto kategórie zomreli v dôsledku daného ochorenia.
- H_R - hospitalizovaní pacienti alebo pacienti v domácej izolácii, ktorí boli odhalení a reportovaní. Ochorenie prežijú. Môžu infikovať vnímavých jedincov.
- H_D - hospitalizovaní pacienti alebo pacienti v domácej izolácii, ktorí boli odhalení a reportovaní. Ochorenie neprežijú. Môžu infikovať vnímavých jedincov.
- R_d - vyliečení jedinci (z kompartmentu H_R). Už nie sú infekční, prekonali ochorenie a sú voči nemu imúnni.
- R_u - vyliečení (z kompartmentu I_u). Už nie sú infekční, prekonali ochorenie a sú voči nemu imúnni, no neboli detekovaní.
- D - jedinci, ktorí ochoreniu podľahli.

Môžeme si všimnúť, že model nerozlišuje priebeh ochorenia u ľudí, ktorí infekciu prežijú. Do kategórie H_R zaraďuje všetkých infikovaných, ktorí netrpia fatálnym priebehom ochorenia a ktorých sa podarí odhaliť. Z pohľadu modelu je jedno, či sa človek dostane do nemocnice so zápalom pľúc alebo je „len" identifikovaný ako pozitívny a má bezpríznakový priebeh choroby. Tento nedostatok odstraňuje model predstavený v článku [23]. Autori tohto článku prezentujú θ-SEIHQRD model, ktorý je postavený na rovnakých princípoch ako θ-SEIHRD model, avšak rozlišuje to, či sa daná osoba lieči v domácej karanténe alebo

vyžaduje hospitalizáciu. V tejto štúdii je model aplikovaný na modelovanie priebehu prvej vlny pandémie Covidu-19 v Taliansku. Zo spomenutého článku budeme čerpať niektoré informácie v ďalších častiach práce.

Zoznam parametrov v modeli - konštanty

- $\mu_n \in [0,1]$ - miera pôrodnosti
- $\mu_m \in [0,1]$ - prirodzená miera úmrtí
- β_E, $\beta_I^{(i)}$, $\beta_{H_R}^{(i)}$, $\beta_{H_D}^{(i)} \in \mathbb{R}^+$ - miery prenosu ochorenia na vnímavého jedinca pre jednotlivé skupiny bez uvažovania opatrení (sila infekcie u daných jedincov z kategórií E, I, H_R a H_D). Platí, že čím väčšia je hodnota tohto parametra, tým väčšia je šanca, že vnímavý jedinec sa pri kontakte s nakazeným infikuje.
- $\gamma_E \in (0, +\infty)$ - parameter prechodu z kompartmentu E do kompartmetu I

Zoznam parametrov - funkcie

- $\omega(t) \in [\underline{\omega}, \overline{\omega}] \subset [0,1]$ - miera fatality ochorenia, pomer úmrtí voči celkovému počtu nakazených (identifikovaných aj neidentifikovaných)
- $\theta(t) \in [\overline{\omega}, 1]$ - pomer identifikovaných nakazených spomedzi všetkých nakazených
- $\beta_{I_u}(\theta) \in \mathbb{R}^+$ - miera šírenia vírusu nakazených ľudí, ktorí neboli identifikovaní
- $\gamma_I(t) \in (0, +\infty)$ - koeficient intenzity prechodu z kompartmentu I do kompartmentov I_u, H_R alebo H_D (pri prechode z I do príslušných troch kompartmentov rozhoduje to, či daného jedinca dokážeme identifikovať, resp. rozhoduje závažnosť priebehu ochorenia).
- $\gamma_{I_u}(t)$, $\gamma_{H_R}^{(i)}(t)$, $\gamma_{H_D}^{(i)}(t) \in (0, +\infty)$ koeficienty rýchlosti zotavenia ľudí z kompartmentov I_u, H_R a H_D a miery prechodu do príslušných kategórií R_u, R_D alebo D
- $m_E(t)$, $m_I(t)$, $m_{I_u}(t)$, $m_{H_R}(t)$, $m_{H_D}(t) \in [0,1]$ - efektivita opatrení proti šíreniu choroby (napr. obmedzenie pohybu), pre jednotlivé skupiny sa opatrenia môžu líšiť

Po definovaní skupín (štádií ochorenia), ktoré budeme v modeli rozlišovať, a definovaní všetkých potrebných premenných a parametrov môžeme zostaviť sústavu rovníc v nasledujúcom tvare [12]:

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial S}{\partial t}(t) &= -\frac{S(t)}{N}\Big(m_E(t)\beta_E E(t) + m_I(t)\beta_I I(t) + m_{I_u}(t)\beta_{I_u}\Big(\theta(t)\Big)I_u(t) \\
&\quad + m_{H_R}(t)\beta_{H_R}H_R(t) + m_{H_D}(t)\beta_{H_D}H_D(t)\Big) \\
\frac{\partial E}{\partial t}(t) &= \frac{S(t)}{N}\Big(m_E(t)\beta_E E(t) + m_I(t)\beta_I I(t) + m_{I_u}(t)\beta_{I_u}\Big(\theta(t)\Big)I_u(t) \\
&\quad + m_{H_R}(t)\beta_{H_R}H_R(t) + m_{H_D}(t)\beta_{H_D}H_D(t)\Big) - \gamma_E E(t) \\
\frac{\partial I}{\partial t}(t) &= \gamma_E E(t) - \gamma_I I(t) \\
\frac{\partial I_u}{\partial t}(t) &= \Big(1-\theta(t)\Big)\gamma_I I(t) - \gamma_{I_u} I_u(t) \\
\frac{\partial H_R}{\partial t}(t) &= \theta(t)\left(1 - \frac{\omega(t)}{\theta(t)}\right)\gamma_I I(t) - \gamma_{H_R} H_R(t) \\
\frac{\partial H_D}{\partial t}(t) &= \omega(t)\gamma_I I(t) - \gamma_{H_D} H_D(t) \\
\frac{\partial R_d}{\partial t}(t) &= \gamma_{H_R} H_R(t) \\
\frac{\partial R_u}{\partial t}(t) &= \gamma_{I_u} I_u(t) \\
\frac{\partial D}{\partial t}(t) &= \gamma_{H_D} H_D(t).
\end{aligned}
\tag{7}
$$

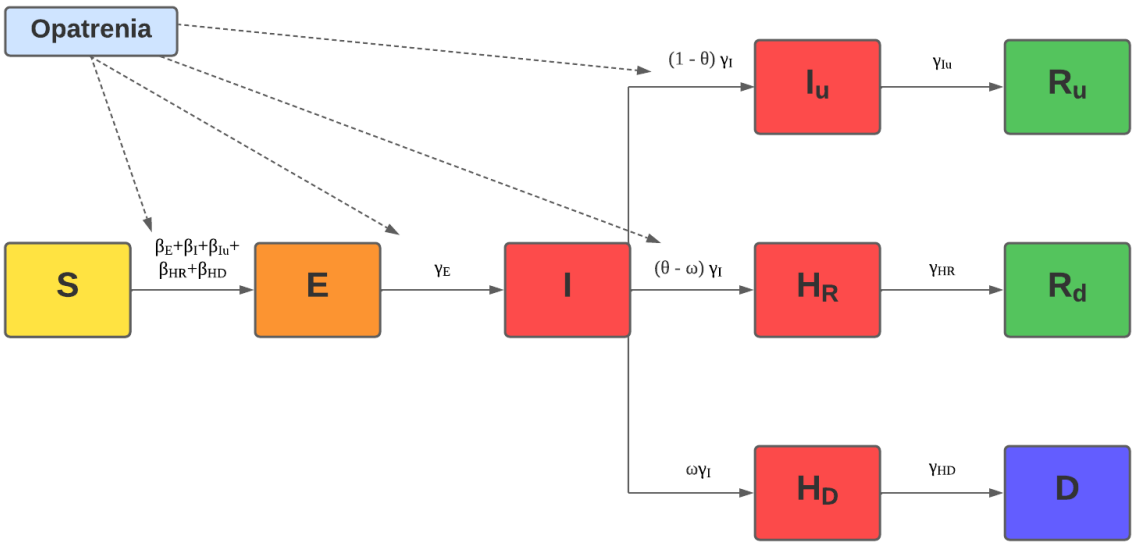
Všetky funkčne zadané parametre v sústave (7) okrem koeficientu β_{I_u}, sú časovo závislé funkcie. Hodnota parametra β_{I_u} je závislá od podielu identifikovaných nakazených θ. Avšak θ je tiež časovo závislá funkcia a z toho vyplýva, že aj hodnota β_{I_u} v konečnom dôsledku závisí od času.

Z modelu sme, podobne ako v [12], vynechali demografické parametre μ_n a μ_m. To znamená, že predpokladáme, že počas celej doby simulácie nedochádza k prirodzeným prírastkom a prirodzeným úbytkom v populácii a jej veľkosť N je počas celej doby konštantná. Tento krok sme mohli urobiť preto, že stále ide o modelovanie v krátkodobom horizonte (max. 2 roky), kde populačná dynamika nemá výrazný vplyv a počet obyvateľov sa počas tohto obdobia výrazne nezmení.

Keďže tento model je definovaný sústavou ODR, je potrebné určiť počiatočnú podmienku systému. V článku [12] uvádzajú, že počiatočná veľkosť každej kategórie v modeli je nezáporná. Matematicky by sme mohli počiatočnú podmienku stavu pre všetkých 9 kategórií v začiatočnom čase t_0 napísať v rovnakom tvare ako autori štúdie [12]:

$$
S(t_0),\ E(t_0),\ I(t_0),\ I_u(t_0),\ H_R(t_0),\ H_D(t_0),\ R_d(t_0),\ R_u(t_0),\ D(t_0) \in [0, +\infty) \tag{8}
$$

Podmienka (8) je prirodzená, avšak na vznik epidémie a šírenie choroby v obyvateľstve je potrebné, aby sa v populácii vyskytol aspoň jeden infikovaný jedinec, ktorý by mohol nakaziť ostatných členov populácie. Z tohto dôvodu by aspoň pre jednu z kategórií E, I, I_u, H_R alebo H_D malo platiť, že jej počiatočný stav je ostro väčší ako 0. Prirodzené by tiež bolo definovať horné ohraničenie na úrovni celkovej veľkosti populácie N.



Obr. 3: Diagram procesov v θ-SEIHRD modeli

Procesy a postupnosť krokov, ktoré prebiehajú v modeli, ktorý je daný systémom (7), sme zobrazili na diagrame na obrázku 3. Obrázok sme konštruovali analogicky podľa diagramu, ktorý je publikovaný v článku [12]. Oproti diagramom z kapitoly 1 je už na obrázku znázornený aj vplyv opatrení, ktoré sa prijímajú na obmedzenie šírenia ochorenia. Na diagrame si môžeme všimnúť, že v porovnaní s SIR modelom pribudli 2 medzistupne vo vývoji ochorenia. Model pracuje aj s inkubačnou dobou ochorenia a navyše predpokladá, že aj po úplnom nástupe príznakov a infekčnosti u jedinca nejaký čas trvá, kým ho dokážeme identifikovať (ak vôbec). Toto štádium je na diagrame znázornené pomocou kategórie I. Po jeho skončení sa rozhodne, ako budeme daného jedinca klasifikovať. Do úvahy pripadajú 3 možnosti - I_u, H_R a H_D. Môžeme si tiež všimnúť, že aj na diagrame je znázornený predpoklad, že zomrieť môžu len jedinci, ktorých dokážeme odhaliť, a u tých, ktorých nedokážeme identifikovať, očakávame, že choroba nikdy nebude mať priebeh, ktorý by viedol až k smrti.

3 Funkcie a parametre θ-SEIHRD modelu

V kapitole 2 sme uviedli, že súčasťou modelu je pomerne veľa časovo závislých funkcií, ktorých cieľom je zachytiť a matematicky popísať rôzne charakteristiky ochorenia, jeho prenosu alebo krokov podnikaných proti jeho šíreniu. V tejto kapitole zadefinujeme predpisy všetkých použitých funkcií a parametrov, ktoré do nich vstupujú. Nie všetky prostriedky, ktoré budeme používať, sú dostupné v literatúre. Príkladom je jeden z najdôležitejších parametrov modelu, koeficient šírenia ochorenia β_I. Hodnoty týchto parametrov budeme musieť odhadnúť. Zvolíme si odhad na základe riešenia viacrozmernej optimalizačnej úlohy pomocou genetického algoritmu, ktorý popíšeme v podkapitole 3.3.

Ochorenie Covid-19 sa prejavovalo aj vznikom nových mutácií a nových variantov, a tým aj nástupom nových vĺn pandémie. Z tohto dôvodu, ak budeme niektorý z parametrov považovať za konštantný, túto úvahu môžeme aplikovať len na obdobie trvania jednotlivých vĺn a nie na celé obdobie pandémie, keďže jednotlivé vlny ochorenia sa môžu od seba líšiť napríklad silou infekcie alebo mierou úmrtí.

3.1 Definovanie funkcií

V tejto podkapitole budeme čerpať najmä z článku [12], v ktorom bol samotný model vybudovaný, predstavený a implementovaný a z článku [23], ktorý na pôvodný článok v mnohom nadväzuje. Budeme zároveň používať rovnaké značenie ako autori uvedených článkov.

3.1.1 Miera fatality

Nezanedbateľnou charakteristikou ochorenia Covid-19 sú úmrtia, ktoré zapríčiňuje. Tento fenomén je preto zahrnutý v modeli. Ako sme už uviedli v predošlej kapitole, mieru fatality (celková miera úmrtí v dôsledku ochorenia) budeme označovať $\omega(t)$. Podľa označenia tohto prvku vidíme, že ide o veličinu, ktorá nemusí byť konštantná. Na výpočet funkcie miery fatality ochorenia použijeme rovnaký predpis, aký je definovaný v štúdii [12]:

$$\omega(t) = m(t)\overline{\omega} + (1 - m(t))\,\underline{\omega}. \tag{9}$$

Ukazovateľ $\overline{\omega}$ vyjadruje mieru úmrtí ochorenia v čase, keď nie sú aplikované žiadne obmedzenia. Naopak, $\underline{\omega}$ vyjadruje mieru mortality ochorenia v prípade, že prijaté opatre-

nia sú uplatňované v plnej miere [12]. Keďže sa dá očakávať, že po prijatí opatrení proti šíreniu vírusu bude dochádzať k menšiemu počtu úmrtí, budeme predpokladať, že platí: $\overline{\omega} \geq \underline{\omega}$. Na určenie hodnoty $\overline{\omega}$ využijeme vzťah uvedený v [12]:

$$\overline{\omega} = \underline{\omega} + \delta_\omega, \quad \delta_\omega \in [0, 1 - \underline{\omega}] \tag{10}$$

Interval pre δ_ω v rovnici (10) je upravený tak, aby bola splnená podmienka $\overline{\omega} \in [\underline{\omega}, 1]$. Takýto spôsob výpočtu hodnoty parametra $\overline{\omega}$ je užitočný najmä pre zabezpečenie splnenia podmienky $\overline{\omega} \geq \underline{\omega}$ bez zložitého upravovania intervalu prípustných hodnôt pre $\overline{\omega}$. Určenie hodnoty parametrov $\underline{\omega}$ a δ_ω zahrnieme do riešenia optimalizačnej úlohy.

3.1.2 Koeficienty rýchlosti zmeny stavu

Koeficient rýchlosti zotavenia γ, známy aj z SIR modelu, je veľmi dôležitou súčasťou modelovania infekčných ochorení. Vo všeobecnosti ide o parameter vyjadrujúci rýchlosť liečby. Avšak v používanom modeli sa vyskytuje napríklad parameter γ_I, ktorý vyjadruje rýchlosť prechodu z kompartmentu I, do kompartmentov I_u, H_R a H_D, ktoré definujú konečný charakter infekčnej periódy nakazeného jedinca. Prechod z infekčnej kategórie I do jednej z troch definitívnych infekčných kategórií nepredstavuje zmenu štádia ochorenia, resp. vyliečenie jedinca. Z tohto dôvodu nemôžeme parametre γ s príslušným indexom vo všeobecnosti nazývať rýchlosťami zotavenia. Podobnú úvahu je možné aplikovať aj na parameter γ_E a rýchlosť zmeny štádia nakazeného jedinca z inkubačnej doby na štádium, v ktorom sa už choroba rozvinula do plnej infekčnosti. V tomto prípade už ide o zmenu štádia z bezpríznakového na také, v ktorom sa choroba začína prejavovať už aj príznakovo. Stále však nejde o zotavenie jedinca. Z tohto dôvodu sme koeficienty γ nazvali koeficientmi zmeny stavu.

V štúdii [12] je uvedené, že rýchlosti zmeny stavu vo všeobecnosti nemusia nadobúdať len konštantné hodnoty, ale môžu sa v čase meniť. Vzťahy na výpočet hodnôt uvedených koeficientov rýchlosti zmeny stavu majú tvar [12]:

$$\begin{aligned} \gamma_I(t) &= \frac{1}{d_I - g(t)}; \qquad \gamma_{I_u}(t) = \frac{1}{d_{I_u} - g(t)}; \\ \gamma_{H_R}(t) &= \frac{1}{d_{H_R} - g(t)}; \quad \gamma_{H_D}(t) = \frac{1}{d_{H_D} - g(t)}. \end{aligned} \tag{11}$$

Parametre d s príslušným indexom hovoria o priemernej dobe trvania daného štádia. Funkcia $g(t)$ v rovnici (11) slúži na meranie vplyvu opatrení na dobu trvania periódy

d_I [23]. Táto funkcia je daná predpisom: $g(t) = d_g(1 - m(t))$ [12]. Hodnota d_g v rovnici predstavuje maximálny počet dní, o ktorý môže byť znížené trvanie d_I [23]. V našej práci však rovnako ako v [23] budeme predpokladať, že hodnota $d_g = 0$, čo znamená, že všetky koeficienty rýchlosti zmeny stavu γ vstupujúce do modelu budú nadobúdať len konštantné hodnoty. Koeficienty γ v takom prípade budeme počítať ako prevrátenú hodnotu priemernej odhadovanej doby potrebnej na prechod daným štádiom ochorenia. Pre parameter γ_E platí podľa štúdie [12] predpis: $\gamma_E = \frac{1}{d_E}$ a je konštantný.

3.1.3 Miery prenosu ochorenia

Miera prenosu alebo sila infekcie, ako ju označuje autor v [9], je jednoduchšie povedané pravdepodobnosť nakazenia vnímavého človeka pri kontakte s infekčným jedincom. Používaný θ-SEIHRD model rozlišuje až 5 kategórií infekčných jedincov. Presnejšie ide o kompartmenty E, I, I_u, H_R a H_D, teda o ľudí v inkubačnej dobe a všetkých infikovaných, či už ich dokážeme identifikovať alebo nie. Z tohto dôvodu v modeli vystupuje 6 rôznych parametrov β. Každá skupina šíriaca nákazu má vlastný parameter, resp. vlastnú funkčne definovanú mieru šírenia ochorenia. Posledný parameter spomedzi týchto šiestich slúži ako pomocná premenná na dopočítanie hodnoty β_{I_u}. Ide o parameter $\underline{\beta}_I$, ktorý reprezentuje mieru šírenia infekcie jedincami z kompartmentu I v prípade, že by sme dokázali identifikovať všetky prípady ochorenia, t. j. $\theta = 1$ [12]. Hodnota parametra $\underline{\beta}_I$ je preto odlišná od hodnoty parametra β_I, ktorý reprezentuje skutočnú silu infekcie pre kompartment I, teda aj v situácii, keď nie je možné identifikovať každého infekčného jedinca v populácii.

Základným parametrom sily infekcie, od ktorého sa budú vo veľkej miere odvíjať aj hodnoty ostatných parametrov β, je koeficient β_I. Zistiť skutočnú alebo aspoň približnú hodnotu tohto ukazovateľa je v skutočnosti pomerne náročné. V tejto práci na odhad hodnoty parametra využijeme numerické riešenie mnohorozmernej optimalizačnej úlohy, ktorú predstavíme v časti 3.3, podobne ako v prípade parametrov $\underline{\omega}$ a δ_ω z časti o fatalite ochorenia. Na β_I priamo nadväzujú hodnoty parametrov β_E, $\underline{\beta}_I$, β_{I_u} β_{H_R} a β_{H_D}. Podľa štúdie [12] platí, že ľudia z kategórie I sú najviac infekční (pre vyššiu koncentrácii vírusu, pre izoláciu niektorých skupín...) spomedzi všetkých infekčných jedincov. Preto budeme predpokladať, že parameter β_I má najvyššiu hodnotu spomedzi všetkých spomenutých

premenných. Zvyšné hodnoty koeficientov β získame pomocou nasledujúcich vzťahov:

$$\beta_E = C_E\beta_I; \quad \underline{\beta}_I = C_u\beta_I; \quad \beta_{H_R} = \beta_{H_D} = C_H(t)\beta_I. \tag{12}$$

Ako sme už uviedli, koeficient β_I má najvyššiu hodnotu spomedzi všetkých koeficientov vyjadrujúcich silu infekcie. Pre koeficienty C_E a $C_H(t)$ platí, že predstavujú podiel sily infekcie u jedincov v kategóriách E, H_R a H_D v porovnaní s hodnotou sily infekcie β_I. Koeficient C_u udáva, koľkonásobne by klesla sila infekcie β_I, ak by sme boli schopní identifikovať všetkých nakazených jedincov. Z toho vyplýva, že pre hodnoty všetkých koeficientov platí: $C_E, C_u, C_H(t) \in [0, 1]$. Parametre C_E a C_u budeme považovať za konštantné a ich odhadovanie bude súčasťou riešenia už spomínanej optimalizačnej úlohy. Funkčnú hodnotu $C_H(t)$ pre kategórie H_R a H_D budeme počítať pomocou vzťahu zo štúdie [12]:

$$C_H(t) = \frac{\alpha\left(\frac{\beta_I}{\gamma_I} + \frac{\beta_E}{\gamma_E} + \left(1-\theta(t)\right)\frac{\beta_{I_u}(t)}{\gamma_{I_u}(t)}\right)}{(1-\alpha)\beta_I\theta(t)\left(\left(1-\frac{\omega(t)}{\theta(t)}\right)\frac{1}{\gamma_{H_R}} + \frac{\omega(t)}{\theta(t)\gamma_{H_D}}\right)}. \tag{13}$$

Prvok α v rovnici (13) vyjadruje, aký podiel zo všetkých reportovaných prípadov ochorenia tvorí zdravotnícky personál. Určiť skutočnú hodnotu tohto ukazovateľa je veľmi náročné, a preto jeho odhad, rovnako ako niektoré predošlé parametre, zaradíme do riešenia optimalizačnej úlohy.

Podobne ako koeficienty β_{H_R} a β_{H_R} je nekonštantným parametrom aj β_{I_u}a je definovaný nasledovným predpisom [12]:

$$\beta_{I_u}\big(\theta(t)\big) = \underline{\beta}_I + \frac{1-\theta(t)}{1-\omega(t)}(\beta_I - \underline{\beta}_I). \tag{14}$$

3.1.4 Opatrenia proti šíreniu ochorenia

Významným rozdielom v porovnaní s klasickými epidemiologickými modelmi, ako napríklad SIR model, je implementácia vplyvu vládnych opatrení na obmedzenie šírenia ochorenia v populácii do modelu. V používanom modeli to vyjadruje funkcia $m(t)$. Je to jeden z možných prístupov, ako merať vplyv opatrení na šírenie ochorenia v populácii. Funkcia $m(t)$ nadobúda hodnoty z intervalu $[0, 1]$ a platí, že čím nižšiu hodnotu nadobudne, tým sú opatrenia účinnejšie a viac pomáhajú spomaliť šírenie epidémie v populácii. Ak funkcia $m(t)$ nadobúda hodnotu 1, znamená to, že aktuálne nie sú prijaté žiadne opatrenia a choroba sa šíri prirodzenou mierou. V tejto práci, podobne ako v [12, 23], budeme

predpokladať, že pre všetky skupiny, ktoré patria medzi potenciálnych prenášačov, platia rovnaké obmedzenia a majú rovnaký vplyv na všetkých ľudí. Funkcia pre meranie vplyvu prijatých opatrení má tvar [12]:

$$m(t) = \begin{cases} (m_0 - m_1)\exp\left(-\kappa_1(t-\lambda_0)\right) + m_1, & t \in [t_0, \lambda_1], \\ (m(\lambda_1) - m_2)\exp\left(-\kappa_2(t-\lambda_1)\right) + m_2, & t \in (\lambda_1, \lambda_2], \\ \dots & \\ (m(\lambda_{q-1}) - m_q)\exp\left(-\kappa_q(t-\lambda_{q-1})\right) + m_q & t \in (\lambda_{q-1}, \infty]. \end{cases} \tag{15}$$

Keďže v rovnici (15) vystupuje iba jedna spoločná funkcia na meranie vplyvu opatrení, môžeme v sústave rovníc (7) upustiť od indexovania funkcií a používať jednotnú funkciu $m(t)$. Parametre $m_j \in [0, 1]$ vo funkcii (15) predstavujú intenzitu zavádzaných opatrení na zmiernie šírenia epidémie a platí, že čím nižšiu hodnotu m_j nadobúdajú, tým sú opatrenia intenzívnejšie a v dôsledku toho sú všetky miery šírenia β nižšie [23]. To vyplýva zo systému (7), kde sú všetky koeficienty β násobené funkčnou hodnotou $m(t)$, ktorá do veľkej miery závisí od hodnôt parametrov m_j. Ďalšími parametrami, ktoré vystupujú vo funkcii (15), sú koeficienty $\kappa_j \in [0, \infty]$. Tieto ukazovatele vyjadrujú efektivitu prijímaných opatrení a platí, že čím je ich hodnota vyššia, tým sú opatrenia efektívnejšie a viac pomáhajú znižovať šírenie ochorenia v populácii [23]. Poslednými novými prvkami, ktoré sú súčasťou funkcie (15), sú parametre $\lambda_j \in [t_0, \infty)$, ktoré symbolizujú dátum prijatia jednotlivých nových opatrení. Hodnota $q \in \mathbb{N}$ vyjadruje to, koľko zmien opatrení bolo zaradených do modelu. Parameter λ_0 hovorí o tom, či boli nejaké opatrenia prijaté už pred časom t_0, ktorý symbolizuje začiatok modelovania epidémie. V našom prípade si za t_0 zvolíme dátum prvého potvrdeného prípadu na Slovensku. V celom zvyšku práce budeme predpokladať, že dovtedy žiadne opatrenia na Slovensku neboli prijaté, čiže parameter λ_0 nebudeme aplikovať a funkcia (15) do toho času bude nadobúdať hodnotu 1.

Na výpočet hodnôt intenzít opatrení m_j a na zabezpečenie vzájomnej nadväznosti medzi jednotlivými obdobiami použijeme predpis zo štúdie [23]:

$$m_{j+1} = \begin{cases} c_{j+1} m_j & \mathrm{m}_{j+1} \leq m_j, \\ m_j + c_{j+1}(1 - m_j) & \mathrm{m}_{j+1} \geq m_j. \end{cases} \tag{16}$$

Platí, že $c_{j+1} \in [0, 1]$. Prvá časť rovnice sa aplikuje v prípade, že ide o reštrikčné opatrenia, resp. ich sprísňovanie. Druhá časť sa použije v prípade, keď sa opatrenia uvoľnia.

Vidíme, že jednotlivé prvky v rovnici (16) vyjadrujúce intenzitu prijatých opatrení na seba vzájomne nadväzujú. Spôsob definovania zmien hodnôt intenzity opatrení pomocou funkcie (16) je výhodný najmä pre zaručenie zníženia intenzity v prípade sprísnenia opatrení a naopak zvýšenia intenzity v prípade ich uvoľnenia. Všetky hodnoty potrebné na konštrukciu funkcie $m(t)$ budeme odhadovať pomocou riešenia mnohorozmernej optimalizačnej úlohy.

3.2 Odhad parametrov z dát

Najzaujímavejším a najodlišnejším prvkom modelu oproti klasickým deterministickým epidemiologickým modelom je parameter θ, ktorý vyjadruje hodnotu podielu infikovaných jedincov, ktorých dokážeme identifikovať. Ide o kľúčový parameter nášho modelu. Túto hodnotu je veľmi náročné určiť a v skutočnosti nedokážeme s istotou povedať, aká presne je. Na odhad hodnoty tohto parametra sme sa rozhodli použiť metódu, ktorá umožňuje odhadnúť počet skrytých prípadov infekcie na základe reportovaných hodnôt denných potvrdených prípadov a potvrdených úmrtí, ktorú použili autori v [2] na rakúskych dátach o pandémii. Rovnaký postup je použitý aj v [25] a v štúdii [28] ju autori aplikovali na odhad celkového rozsahu epidémie v Kazachstane.

Metóda pochádza z tzv. Capture–recapture modelov [2]. Pracuje s myšlienkou opakovaného testovania určitej vlastnosti v rámci nejakej vzorky. V [2] definujú x ako počet identifikácií jedinca v rámci testovacieho procesu. Na základe toho definujú p_x ako pravdepodobnosť identifikácie jedinca práve x-krát, kde $x = 0, 1, \ldots$. V článku [25] uvádzajú, že hodnota x môže reprezentovať počet dní, počas ktorých odhalený jedinec ostane naďalej infikovaný. Ďalej predpokladajú, že počet identifikácií (počet infekčných dní po odhalení) sa riadi geometrickým rozdelením pravdepodobnosti.

Podľa autorov článku [2] je z geometrického rozdelenia možné odvodiť pravdepodobnosť neodhalenia (odhalenia práve 0-krát) v tvare:

$$p_0 = \frac{p_1^2}{p_2}.$$

Hodnotu p_0 teda môžeme získať ako podiel pravdepodobnosti odhalenia práve raz umocnený na druhú a pravdepodobnosti odhalenia práve dvakrát. Avšak podľa rovnakej štúdie je pomocou Cauchy-Schwartzovej nerovnosti možné ukázať, že ide iba o spodný

odhad skutočného počtu neodhalených nákaz a platí:

$$p_0 \geq \frac{p_1^2}{p_2}.$$

V [2, 25] ďalej predpokladajú, že pravdepodobnosti p_1 a p_2 môžeme v rovnici nahradiť frekvenciami odhalenia f_1 a f_2, ktoré môžeme chápať ako počet jedincov, ktorí sú identifikovaní ako infekční práve 1 deň (reportovaní v daný deň) v prípade f_1 a jedincov, ktorí sú identifikovaní ako infekční práve 2 dni (reportovaní počas predošlého dňa). Použitie údaja o hodnote z predošlého dňa a predpoklad opätovného odhalenia je založený na myšlienke, že ak sme niekoho pozitívne odtestovali počas predošlého dňa, je veľmi malá šanca, že na druhý deň by už bol vyliečený a pri prípadnom systematickom testovaní by ho už nebolo možné identifikovať. V prípade ochorenia Covid-19 je navyše po identifikácii pozitívneho jedinca nariadená karanténa, ktorá spravidla trvá viac ako 2 dni.

Využitie frekvencií nám podľa [2] umožňuje urobiť dolný odhad počtu skrytých infekcií ako:

$$\hat{f}_0 = \frac{f_1^2}{f_2}, \tag{17}$$

kde $\hat{f}_0$ predstavuje odhad počtu infikovaných jedincov, ktorý neboli odhalení ani raz.

Kumulatívnu hodnotu reportovaných prípadov označíme C_r a kumulatívnu hodnotu potvrdených úmrtí D_r. Ak chceme robiť odhad na základe reportovaných hodnôt, oproti rovnici (17) v čitateli nahradíme člen f_1 počtom denných prírastkov pozitívnych prípadov z aktuálneho dňa $\Delta C_r(t)$ a člen f_2 v menovateli nahradíme rozdielom medzi počtom denných prírastkov pozitívnych prípadov z predošlého dňa $\Delta C_r(t-1)$ a počtom oficiálne potvrdených úmrtí z daného dňa $\Delta D_r(t)$ [2]. Odvodené členy súvisia s interpretáciou frekvencií z predošlého odseku. Rovnicu (17) teda môžeme prepísať v tvare [25]:

$$\hat{H}_0(t) = \frac{\Delta C_r(t)^2}{\Delta C_r(t-1) - \Delta D_r(t)}. \tag{18}$$

Celkový odhadovaný počet skrytých infekcií za celé pozorované obdobie potom môžeme vypočítať ako [25]:

$$\hat{H}_0 = \sum_{t=t_0+1}^{T} \frac{\Delta C_r(t)^2}{\Delta C_r(t-1) - \Delta D_r(t)}, \tag{19}$$

kde t_0 je počiatočný čas sledovaného obdobia, T je koncový čas a $\hat{H}_0$ je celkový odhadovaný počet neodhalených prípadov za sledované obdobie. Do rovnice (19) ešte implementujeme

korekciu navrhnutú v štúdii [4]:

$$\hat{H}_0 = \sum_{t=t_0+1}^{T} \frac{\Delta C_r(t)\big(\Delta C_r(t)-1\big)}{1+\Delta C_r(t-1)-\Delta D_r(t)}. \tag{20}$$

Na získanie definitívnej verzie vzťahu na výpočet odhadu kumulatívnych hodnôt skrytých infekcií v (20) ešte nahradíme člen $\Delta C_r(t-1)-\Delta D_r(t)$ v menovateli výrazom $\max\{0, \Delta C_r(t-1)-\Delta D_r(t)\}$ [2]. Tento krok je užitočný v prípade, ak sa v dátach vyskytne situácia, že počas niektorého dňa bolo pozitívne testovaných menej ľudí ako bolo potvrdených úmrtí počas nasledujúceho dňa. V prípade slovenských údajov takáto situácia nastala, a preto túto modifikáciu aplikujeme do našich výpočtov. Definitívny vzorec na odhad počtu neodhalených úmrtí bude mať tvar:

$$\hat{H}_0 = \sum_{t=t_0+1}^{T} \frac{\Delta C_r(t)\big(\Delta C_r(t)-1\big)}{\max\{0, \Delta C_r(t-1)-\Delta D_r(t)\}+1}. \tag{21}$$

Na základe (21) potom môžeme postupným posúvaním koncového času T vypočítať kumulatívny časový rad odhadovaného počtu neodhalených nakazených. Kvôli výpočtu hodnoty parametra θ potom spočítame časový rad hodnôt reportovaných prípadov C_r a časový rad odhadnutých počtov skrytých prípadov $\hat{H}_0$ ochorenia, a tak získame údaj o predpokladanom celkovom počte infikovaných [25]. Ak celkový počet prípadov infekcie označíme C_{total}, tak hodnotu θ môžeme vypočítať pomocou vzťahu:

$$\theta(t) = \frac{C_r}{C_{total}}. \tag{22}$$

3.3 Odhad parametrov pomocou genetického algoritmu

Genetické algoritmy patria do skupiny stochastických optimalizačných metód. Ide o triedu metód a z tohto dôvodu existuje viacero verzií genetických algoritmov a nejde o jeden univerzálny algoritmus. Genetické algoritmy slúžia hlavne na optimalizovanie zložitejších problémov. Podobne ako v iných optimalizačných metódach aj v genetických algoritmoch minimalizujeme alebo maximalizujeme hodnotu účelovej funkcie, ktorá sa v tejto triede metód nazýva *fitness function*. Prípustné riešenia úlohy sa v zmysle genetickej terminológie nazývajú chromozómy. Chromozómy sú vektory (množiny) tvorené optimalizovanými premennými. Aktuálne množiny riešení (nie nutne optimálne) sa nazývajú populácie a sú množinami chromozómov [10]. Uvedený materiál obsahuje aj stručný popis postupu genetického algoritmu:

1. výber počiatočnej populácie chromozómov.

2. zastavenie algoritmu v prípade, že je splnená určitá podmienka - zmena hodnoty účelovej funkcie je menšia ako vopred stanovená hodnota alebo bol dosiahnutý maximálny počet iterácií, ak podmienka nie je splnená, pokračujeme na krok 3.

3. výber dvojíc rodičovských chromozómov z aktuálnej populácie na vytvorenie potomkov, ak sa vybrali vhodné dvojice rodičov, nasleduje proces, ktorý sa nazýva rekombinácia alebo párenie rodičovských chromozómov, potomkov, ktorí vznikli rekombináciou, potom ešte algoritmus zmutuje.

4. prežitie najsilnejších a prirodzená selekcia - do ďalšej generácie sa dostanú len také chromozómy, ktoré poskytujú najlepšie hodnoty účelovej funkcie. Návrat na krok 2.

Pomocou tejto optimalizačnej metódy môžeme optimalizovať prvky rôznych dátových typov (binárne reťazce, vektory reálnych čísel, ...). My algoritmus využijeme na optimalizovanie reálnych hodnôt parametrov. Budeme vychádzať najmä z informácií v článku [12] a budeme minimalizovať hodnoty dvoch účelových funkcií súčasne, t.j.:

$$\begin{aligned} &\min\{f_c(\Omega), f_d(\Omega)\}, \quad \Omega \subset R^n, \\ &f_c = \frac{||C_r - C_m||}{||C_m||}, \\ &f_d = \frac{||D_r - D_m||}{||D_m||}. \end{aligned} \tag{23}$$

Ω v rovnici reprezentuje celú množinu prípustných riešení, ktorá má rozmer n, kde n je počet optimalizovaných hodnôt premenných. Množinu optimalizovaných premenných Ω nebudeme definovať všeobecne, pretože pri každej aplikácii modelu budeme optimalizovať odlišný počet premenných a budú sa meniť aj jednotlivé ohraničenia intervalov prípustných hodnôt.

C_r je kumulatívny počet reportovaných prípadov, D_r je kumulatívny počet oficiálne potvrdených úmrtí, C_m je odhadovaný celkový počet potvrdených prípadov na základe modelu a D_m je odhadovaný celkový počet potvrdených úmrtí na základe modelu. C_m a D_m môžeme podľa [12] v modeli (7) vypočítať ako:

$$\begin{aligned} C_m(t) &= H_R(t) + H_D(t) + R_D(t) + D(t) \\ D_m(t) &= D(t). \end{aligned} \tag{24}$$

V [12, 23] používajú na odhad hodnôt vybraných parametrov algortimus WASF-GA (*Weighting Achievement Scalarizing Function Genetic Algorithm*) sformulovaný v [27]. My sme sa však rozhodli, že nebudeme používať túto verziu genetického algoritmu. Nebudeme ani konštruovať vlastnú verziu, ale použijeme funkciu `gamultiobj` zabudovanú v programovacom prostredí `Matlab` v balíku `Global optimization`.

Pre elimináciu náhodnosti a pre nájdenie najlepšieho riešenia a najlepšieho dostupného odhadu vybraných parametrov potom podľa postupu autorov v [12, 23] spustíme dostatočne veľa opakovaní programu a vyberieme taký vektor riešení, ktorého prvky minimalizujú hodnoty účelových funkcií. Keďže optimalizujeme dve funkcie súčasne, výsledkom sú Pareto optimálne riešenia [5]. Počet spustení algoritmu a popis množiny prípustných riešení budeme konkretizovať pri analýze výsledkov v ďalších kapitolách.

4 Aplikácia modelu na prvú vlnu pandémie ochorenia Covid-19

Prvý prípad ochorenia Covid-19 sa na Slovensku oficiálne potvrdil 6. marca 2020 [36]. Tento dátum si preto zvolíme ako štartovací bod. V [12, 23] začínajú modelovanie od predpokladaného začiatku inkubačnej doby prvého potvrdeného nakazeného. Ak by sme chceli postupovať rovnako, museli by sme od dátumu prvej detekcie odrátať trvanie inkubačnej doby a čas d_I, ktorý je v priemere potrebný na identifikáciu plne infekčného jedinca. Ako sme však uviedli už v kapitole 3, v účelovej funkcii genetického algoritmu minimalizujeme rozdiel medzi reportovanými hodnotami a medzi výstupmi z modelu. Keďže na Slovensku nie sú pred dátumom prvého potvrdeného prípadu dostupné žiadne oficiálne údaje, rozhodli sme sa spustiť celý proces až od dátumu potvrdenia prvého prípadu a na základe toho upraviť počiatočnú podmienku rozloženia populácie do jednotlivých kategórií v modeli. V práci budeme za deň identifikácie pozitívneho prípadu považovať deň potvrdenia pozitívneho výsledku testu a nie deň, kedy bol realizovaný test. Rovnako budeme pracovať aj s úmrtiami.

Začiatok pandémie a oficiálne potvrdenie prvého prípadu je pevne daný údaj. V tejto kapitole sa chceme zameriavať len na prvú vlnu pandémie na Slovensku, ktorej trvanie potrebujeme ohraničiť, pretože dnes je už známe, že pandémia ochorenia Covid-19 sa prejavila vo viacerých vlnách. Koncový dátum modelovania prvej vlny pandémie na Slovensku sme stanovili na 30. jún 2020, pretože v júni došlo k poslednému uvoľneniu opatrení v prvej vlne, ktorého vplyv na šírenie vírusu sme chceli zachytiť.

Na to, aby sme mohli model aplikovať, sme potrebovali získať všetky potrebné údaje. Na modelovanie prvej vlny postačuje, ak budeme mať k dispozícii kumulatívne hodnoty pozitívnych PCR testov a úmrtí. Počas prvej vlny sa ešte nepoužívali antigénové testy. Denné štatistiky, potrebné na výpočet odhadovaného počtu skrytých infekcií, môžeme pomerne jednoducho odvodiť z kumulatívnych údajov. Dáta budeme čerpať priamo od analytického útvaru Ministerstva zdravotníctva SR, Inštitútu zdravotných analýz (IZA), ktorý je zodpovedný za spracovanie údajov o pandémii na Slovensku. Dáta sú dostupné na adrese https://github.com/Institut-Zdravotnych-Analyz/covid19-data/tree/main/DailyStats.

Dôležitým prvkom sústavy rovníc (7) je údaj o celkovej veľkosti populácie N. Budeme používať stav obyvateľstva k 31. 12. 2019. Na Slovensku k tomuto dátumu žilo 5 457 873 obyvateľov [41]. Poznamenajme, že v čase písania tejto práce už je dostupná aj informácia o počte obyvateľov na Slovensku zo sčítania obyvateľstva z roku 2021. Keďže však začíname model aplikovať od marca 2020, je lepšie použiť údaj z konca roka 2019, pretože vzhľadom na dátum ide o aktuálnejšiu informáciu. Navyše medzi počtom obyvateľov z rokov 2019 a z roku 2021 je rozdiel len zhruba 0,16%, čo môžeme považovať za štatisticky zanedbateľný rozdiel.

Po syntéze všetkých potrebných údajov sme ako prvú odhadli funkciu $\theta(t)$. Použitím vzorca (21) sme najprv odhadli vektor predpokladaného počtu skrytých prípadov nákazy. Následným súčtom s vektorom odhalených infikovaných sme určili predpokladaný celkový počet nakazených a použitím vzťahu (22) sme z dát získali časový rad predpokladaného podielu odhalených nakazených v rámci celkového počtu infikovaných pacientov. Výsledok sme zobrazili na obrázku 4.



Obr. 4: Odhad podielu identifikovaných nakazených spomedzi všetkých prípadov infekcie počas prvej vlny pandémie na Slovensku

Na obrázku 4 môžeme vidieť, že na začiatku sledovaného obdobia funkcia nadobúda vysoké hodnoty na úrovni 75%, následne klesne a jej hodnota sa pohybuje približne me-

dzi 35 až 45% približne do polovice apríla. Od tohto dátumu môžeme pozorovať ustálenie hodnoty funkcie približne na úrovni 38%. Vyššie hodnoty funkcie na úplnom začiatku pandémie môžu byť spôsobené nižšími hodnotami reportovaných prípadov a malými rozdielmi medzi po sebe nasledujúcimi dňami. Hodnotu $\theta(t)$ pre prvý deň pandémie, keď bol potvrdený prvý prípad ochorenia na Slovensku, nevieme z dát odhadnúť pomocou používanej metódy, pretože na to potrebujeme údaj o počte potvrdených prípadov z predošlého dňa, ktorý nemáme k dispozícii. Budeme preto predpokladať, že hodnota θ počas prvých dvoch dní (6. a 7. marec 2020) je rovnaká. Tento krok sme urobili, lebo predpokladáme, že už na začiatku pandémie na Slovensku sa v populácii vyskytovali neodhalené prípady infekcie a počas celého priebehu pandémie nenastala situácia, že by sa podarilo odhaliť všetkých nakazených ľudí, t. j. $\theta(t) \neq 1,$ pre všetky$t$.

V kapitole 3 sme uviedli, že koeficienty prechodu medzi kategóriami γ budú nadobúdať len konštantné hodnoty a budeme ich počítať ako prevrátenú priemernú odhadovanú dobu strávenú v danom štádiu ochorenia, podobne ako v [23]. Všetky hodnoty, ktoré vystupujú v modeli uvedieme v tabuľke 4.

Trvanie periódy	Číselná hodnota	Koeficient γ	Číselná hodnota
d_E	5,1 [19]	γ_E	$\frac{1}{5,1}$
d_I	3,8 [24]	γ_I	$\frac{1}{3,8}$
d_{I_u}	5,7 [3]	γ_{I_u}	$\frac{1}{5,7}$
d_{H_R}	14 [12]	γ_{H_R}	$\frac{1}{14}$
d_{H_D}	7,2 [30]	γ_{H_D}	$\frac{1}{7,2}$

Tabuľka 1: Priemerné hodnoty trvania štádií ochorenia a koeficienty γ (platné pre celú prácu). Číslo v hranatej zátvorke vyjadruje zdroj danej informácie

Priemerné doby potrebné na prekonanie jednotlivých štádií ochorenia sme čerpali z rôznych zdrojov. Za dobu potrebnú na prekonanie choroby po identifikácii a bez fatálnych následkov sme si zvolili oficiálnu dĺžku karantény počas prvej vlny pandémie, teda 14 dní. Oficiálna dĺžka karantény sa počas trvania pandémie menila, avšak aj napriek jej skráteniu sa vyskytli prípady, keď bol človek v karanténe dlhšie ako 14 dní. Definitívne

hodnoty niektorých parametrov z tabuľky 1 sme museli dopočítať s využitím informácie o hodnote parametra d_I. V [3] uvádzajú, že medián infekčnej doby u asymptomatického jedinca je na úrovni 9,5 dňa. Keďže predpokladáme, že od prepuknutia infekcie v plnej miere po identifikáciu nakazeného je potrebných 3,8 dňa a zároveň platí, že túto vlastnosť spĺňa aj neidentifikovaný jedinec, jeho infekčná doba po uplynutí takmer 4 dní nezačína nanovo, ale stačí už len dokončiť zvyšný čas do uplynutia 9,5 dňa, t.j. 5,7 dňa. Odvodiť sme museli aj priemernú dobu od identifikácie po úmrtie pacienta d_{H_D}. Podľa [30] platí, že od nástupu symptómov po úmrtie človeka prejde 11 dní. Ak teda vezmeme do úvahy, že od nástupu symptómov po odhalenie sú potrebné zhruba 4 dni, tak po identifikácii týmto ľuďom ostáva v priemere už len približne jeden týždeň života. Zvyšné hodnoty z tabuľky sa v nezmenenej forme nachádzajú aj v literatúre.

Podstatnou súčasťou modelu je aj meranie intenzity opatrení na zmiernenie šírenia vírusu v populácii a dátumy ich zavedenia do praxe. Opatrenia na Slovensku sa počas pandémie menili pomerne často a niektoré z nich platili len krátku dobu alebo v skutočnosti nemali výrazný vplyv na zmenu miery šírenia vírusu. Z prvej vlny sme si vybrali dva podstatné dátumy, ktoré sme implementovali do modelu:

- 16. marec 2020 - zatvorenie všetkých školských zariadení, cestovné obmedzenia, povinná karanténa pre vracajúcich sa zo zahraničia [32]
- 3. jún 2020 - posledná fáza uvoľňovania opatrení v prvej vlne [18]

Vo vzorci (15) teda budeme pre prvú vlnu používať dva rôzne parametre $\lambda_1 = 16.\ 3.\ 2020$ a $\lambda_2 = 3.\ 6.\ 2020$. V kapitole 3 je uvedené, že predpokladáme, že pred 16. marcom neboli prijaté žiadne prijaté žiadne opatrenia proti šíreniu vírusu a preto do tohto dátumu platí, že $m(t) = 1$. Finálna verzia funkcie, ktorá slúži na meranie vplyvu prijatých opatrení proti šíreniu vírusu v populácii (15), bude mať tvar:

$$m(t) = \begin{cases} 1, & t \in [6.3.2020, 16.3.2020], \\ (m(\lambda_1) - m_1)\exp\left(-\kappa_1(t-\lambda_1)\right) + m_1, & t \in (16.3.2020, 3.6.2020], \\ (m(\lambda_2) - m_2)\exp\left(-\kappa_2(t-\lambda_2)\right) + m_2, & t \in (3.6.2020, 30.6.2020], \end{cases} \tag{25}$$

Podľa podmienky (8) je potrebné definovať počiatočnú veľkosť každej kategórie, ktorá vystupuje v modeli. Procesy začíname dátumom, keď už sa podarilo identifikovať prvého

nakazeného jedinca, t. j. prvého jedinca v kategórii H_R. K tomuto dátumu musíme upraviť aj počiatočný stav systému. Všetky neceločíselné dĺžky štádií budeme pri určovaní podmienky zaokrúhľovať na celé dni. Takýto postup budeme používať pri každej aplikácii modelu. Keďže predpokladáme, že priemerný čas medzi nástupom plnej infekcie a identifikáciou nakazeného sú takmer 4 dni, budeme predpokladať, že ľudia, ktorí boli reportovaní v najbližších štyroch dňoch po šiestom marci, sa v tomto čase nachádzali už v skupine I. Rovnako budeme postupovať aj v prípade skrytých infekcií a do skupiny I na začiatku pripočítame odhad ich počtu podľa postupu z podkapitoly 3.2. Podobný postup zvolíme aj v prípade určenia počiatočného počtu jedincov, ktorí sa v tom čase nachádzali v inkubačnej dobe ochorenia, teda v kategórii E. Dĺžku tejto periódy sme stanovili na 5,1 dňa a budeme predpokladať, že ľudia, ktorí boli odhalení medzi piatym a deviatym dňom od začiatku modelovania, boli v inkubačnej dobe už v čase identifikácie prvého prípadu. Podobne ako v kompartmente I, aj teraz budeme brať do úvahy aj odhadovaný počet nových neidentifikovaných prenášačov z rovnakého obdobia. Ostatné kompartmenty okrem kategórie S ostanú na začiatku prázdne, keďže sa ešte nikto nevyliečil ani nikto nezomrel. Na určenie počtu vnímavých jedincov S potom od celkovej veľkosti populácie N odrátame počty jedincov vo všetkých ostatných kategóriách. Počiatočný stav v prvej vlne (aj celej pandémie) uvádzame prehľadne v tabuľke 2.

Názov kategórie	Počiatočná podmienka
S	5457735
E	$54 + 75 = 129$
I	$6 + 2 = 8$
I_u	0
H_R	1
H_D	0
R_d	0
R_u	0
D	0

Tabuľka 2: Počiatočný stav populácie na začiatku pandémie. V riadkoch, kde sa nachádza súčet, vyjadruje prvý sčítanec počet odhalených jedincov a druhý sčítanec počet neodhalených jedincov.

Pred začatím riešenia úloh, ktoré je potrebné vyriešiť na získanie odhadu hodnôt parametrov, je dôležité vybrať si vhodnú numerickú metódu na riešenie sústavy diferenciálnych rovníc, keďže v účelovej funkcii optimalizačnej úlohy (23) vystupujú aj hodnoty získané z modelu definovaného sústavou (7). Rovnako ako v [12] sme sa rozhodli použiť veľmi známu a používanú Runge-Kutta metódu 4. rádu (RK4), ktorú budeme používať pri všetkých numerických riešeniach v tejto práci.

Keďže pri riešení sústavy ODR ide o aproximáciu derivácie, potrebujeme určiť dostatočne malý časový krok h. Zvolíme dve rôzne dĺžky kroku h. Pri riešení optimalizačnej úlohy a hľadaní hodnôt parametrov budeme používať $h = \frac{1}{2}$, čo z praktického pohľadu predstavuje polovicu dňa. Pri vytváraní obrázkov nastavíme v algoritme $h = \frac{1}{24}$, čo predstavuje časový krok s dĺžkou 1 hodiny. Časový krok použitý v optimalizácii je pomerne dlhý. Vyššiu hodnotu dĺžky kroku pri optimalizácii sme zvolili kvôli vysokej výpočtovej náročnosti riešeného problému. Na druhej strane pri konštruovaní obrázkov s už nájdenými hodnotami parametrov ide o proces, ktorý je menej náročný na výkon, a preto sme pri numerických procesoch mohli použiť kratší krok, čo pomohlo dosiahnuť kvalitnejšie a presnejšie grafické výstupy. Rovnaké dĺžky krokov budeme používať pri všetkých numerických operáciách v tejto práci. Ak budeme spúšťať optimalizačný proces, použijeme dlhší krok, a ak budeme výsledky zobrazovať, použijeme kratší krok. V [12] použili krok s dĺžkou $h = \frac{1}{6}$, ktorý je 3-krát menší ako ten, ktorý požívame v našej práci. Avšak, ani takýto krok nemôžeme považovať za infinitezimálne malý a vzhľadom na kvalitu dosiahnutých grafických výsledkov považujeme krok s dĺžkou $\frac{1}{2}$ za dostatočný. Z tohto dôvodu sme z praktického hľadiska museli pristúpiť aj k miernej úprave vektorov kumulatívnych hodnôt úmrtí a potvrdených prípadov. Keďže používame krok s dĺžkou $h = \frac{1}{2}$, na realizáciu numerických výpočtov potrebujeme dáta s časovou frekvenciou pol dňa. Údaje o nových potvrdených nakazených a úmrtiach boli aktualizované len raz za deň. Preto sme dáta interpolovali pomocou funkcie `interp1` implementovanej v programe `Matlab`, ktorá ako základné nastavenie používa lineárnu interpoláciu.

Ako už bolo uvedené v kapitole 3, niektoré údaje budeme musieť odhadnúť pomocou riešenia optimalizačnej úlohy. V prípade aplikácie na prvú vlnu budeme optimalizovať hodnotu desiatich premenných. Presnejšie, ide o premenné β_I, C_E a C_u, ktoré sa týkajú

koeficientov sily epidémie; premenné $\underline{\omega}$ a δ_ω, ktoré slúžia na výpočet aktuálnej miery fatality ochorenia; premenné κ_1, κ_2, c_1 a c_2, ktoré slúžia na výpočet hodnoty funkcie týkajúcej sa intenzity a efektivity prijatých opatrení, a parameter α, ktorý vyjadruje predpokladaný podiel zdravotníkov medzi identifikovanými nakazenými.

Počiatočné riešenie v genetickom algoritme nepotrebujeme určovať, pretože matlabovská funkcia `gamultiobj` nevyžaduje jeho definovanie. Pri hľadaní optimálnych riešení však urobíme určité obmedzenia a nebudeme prehľadávať celý priestor $\mathbb{R}^{10}$. To súvisí minimálne so skutočnosťou, že všetky premenné, ktoré budeme optimalizovať, môžu nadobudnúť len nezáporné hodnoty. Ďalšie ohraničenia premenných sme definovali pri popise modelu v kapitole 2, prípadne v kapitole 3. Na určenie intervalov prípustných hodnôt pre jednotlivé parametre využijeme aj výsledky prezentované v [12, 23], v ktorých počítali hodnoty parametrov pre prvú vlnu v Číne, resp. v Taliansku. Intervaly pre jednotlivé parametre pre prvú vlnu uvádzame v tabuľke 3.

Premenná	Interval
β_I	$[0{,}1; 0{,}8]$
C_E	$[0; 0{,}9]$
C_u	$[0; 0{,}9]$
$\underline{\omega}$	$[0{,}005; 0{,}2]$
δ_ω	$[0; 0{,}2]$
α	$[0; 0{,}1]$
κ_1	$[0; 100]$
κ_2	$[0; 100]$
c_1	$[0; 1]$
c_2	$[0; 1]$

Tabuľka 3: Intervaly pre premenné v optimalizačnej úlohe pre prvú vlnu pandémie na Slovensku

V tabuľke 3 si môžeme všimnúť, že všetky parametre okrem dvoch sú zdola ohraničené nulou. Parametre β_I a $\underline{\omega}$ sme ohraničili kladnou hodnotou, aby sme zabezpečili, že pri každom spustení procesu nájdeme riešenie, v ktorom sa bude ochorenie šíriť v populácii

a zároveň bude dochádzať k úmrtiam, aby sme na základe modelu mohli určiť optimálnu hodnotu účelovej funkcie.

Po definovaní intervalov sme už mali k dispozícii všetky potrebné informácie na to, aby sme mohli spustiť optimalizačný proces a nájsť vhodné riešenie. Keďže ide o stochastickú metódu, je jasné, že do procesu vstupuje náhodnosť a na nájdenie vhodného vektora hodnôt musíme program spustiť viackrát, aby sme náhodnosť čo najviac eliminovali a zabezpečili nájdenie najlepšieho možného riešenia. Výsledkom jedného spustenia funkcie `gamultiobj` bolo nájdenie populácie 70 riešení. Proces sme preto zopakovali 20-krát. To znamená, že sme vyberali z 1400 rôznych vektorov riešení, čo považujeme za dostatočne veľké množstvo najmä vzhľadom na to, že sme v našom prípade optimalizovali hodnoty desiatich premenných a dvoch účelových funkcií, čo predstavuje proces, ktorý je náročný na výkon počítača.

Premenná	Odhadnutá hodnota
β_I	0,4626
C_E	0,3532
C_u	0,224
$\underline{\omega}$	0,0066
δ_ω	$6{,}372 \times 10^{-4}$
α	0,0281
κ_1	64,0885
κ_2	26,9401
c_1	0,2079
c_2	0,0034
m_1	0,2079
m_2	0,2106

Tabuľka 4: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre prvú vlnu pandémie na Slovensku

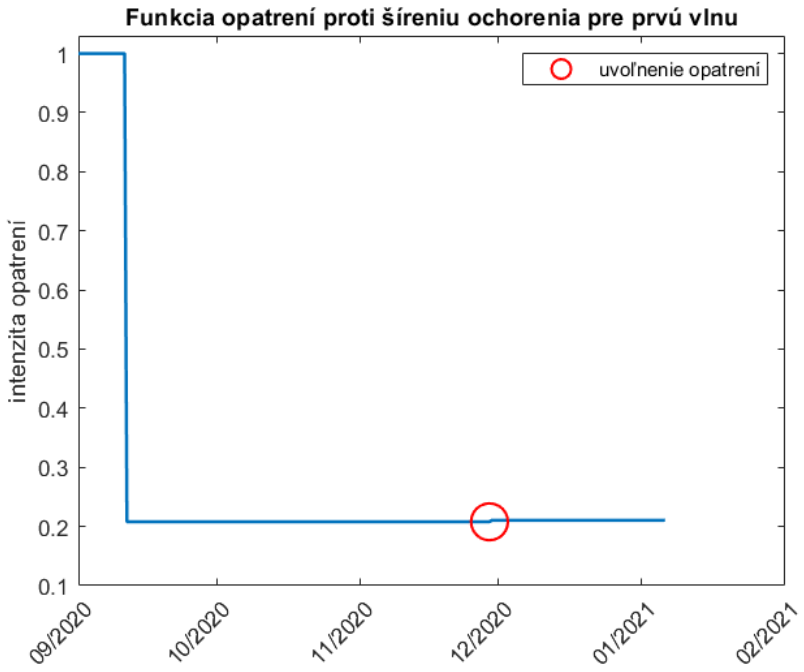
V tabuľke 4 sme zobrazili výsledné nájdené hodnoty všetkých 10 premenných zaokrúhlené na 4 desatinné miesta (okrem δ_ω). Môžeme si všimnúť, že intervaly pre hodnoty

parameterov z tabuľky 3 boli dostatočne široké, pretože žiadna hodnota nebola odhadnutá z hranice intervalu.

Najzaujímavejšie hodnoty v tabuľke sú hodnoty parametrov $\beta_I, \underline{\omega}$ a δ_ω. Ide o zásadné ukazovatele rozsahu epidémie. Autori v článku [23] uvádzajú, že sila infekcie prvej vlny v Taliansku bola na úrovni 0,4992. Ak ju porovnáme s hodnotou parametra β_I z tabuľky 4 pre prvú vlnu na Slovensku, zistíme, že talianska prvá vlna bola silnejšia ako na Slovensku, ale nie výrazne. Zaujímavým prvkom je aj parameter C_u, ktorý hovorí o tom, o koľko by klesla sila infekcie v prípade, že by bolo možné odhaliť všetkých prenášačov ochorenia. Podľa našich výpočtov model odhaduje, že prvej vlne by sa šírenie zredukovalo až takmer o $\frac{4}{5}$ v porovnaní so situáciou, keď sa v populácii nachádzali aj skrytí prenášači ochorenia.

V štúdii [20] analyzovali miery fatality ochorenia Covid-19 publikované vo viacerých štúdiách z rôznych častí sveta medzi aprílom a júnom 2020. Autori uvádzajú, že priemerná hodnota miery fatality v období prvej vlny bola na úrovni 0,68%. Keď sa pozrieme na nájdené hodnoty miery fatality v tabuľke 4 a použijeme vzorec (9), zistíme, že miera fatality ochorenia Covid-19 sa podľa našich výpočtov pohybovala na úrovni $0{,}67 - 0{,}72\%$. Na základe týchto informácií by sa dalo usúdiť, že fatalita na Slovensku bola v porovnaní s ostatnými krajinami priemerná.

V rovnakej tabuľke sa nachádzajú aj hodnoty parametrov m_1 a m_2, ktoré vystupujú v rovnici (25) a ktoré môžeme dopočítať pomocou rovnice (16). Keďže v prípade prvej zmeny opatrení ide o sprísnenie, na zistenie hodnoty koeficientu m_1 sa aplikuje prvá časť rovnice (16), naopak v prípade druhej zmeny opatrení ide o ich uvoľnenie a na výpočet m_2 sa použije druhá časť rovnakej rovnice. Tieto dva parametre sme sa rozhodli do tabuľky pridať, pretože hodnoty c_1 a c_2 nám v skutočnosti nehovoria nič o intenzite prijatých opatrení. Slúžia len ako prostriedok na dopočítanie hodnôt koeficientov m_1 a m_2. Koeficienty c_{j+1} vo všeobecnosti vyjadrujú vzťah medzi hodnotami intenzít opatrení v po sebe nasledujúcich obdobiach m_j a m_{j+1}. V tabuľke sú uvedené aj koeficienty κ_1 a κ_2, ktoré hovoria o efektivite konkrétnych opatrení. Vidíme, že hodnoty oboch koeficientov dosahujú pomerne vysoké hodnoty, čo naznačuje, že prijaté opatrenia fungovali. Ak vezmeme do úvahy aj nízke hodnoty koeficientov m_1 a m_2, z tabuľky 4 vyplýva, že opatrenia na Slovensku vo veľkej miere pomohli obmedziť šírenie vírusu. Výslednú funkciu zobrazíme na grafe 5.

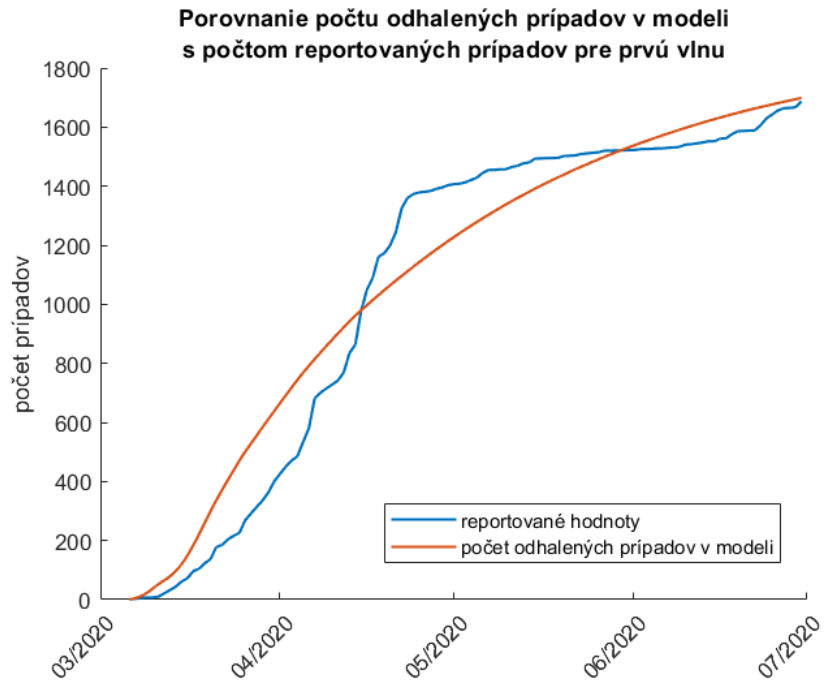


Obr. 5: Funkcia, ktorá vyjadruje efektivitu a intenzitu prijatých opatrení pre prvú vlnu pandémie na Slovensku. Uvoľnenie opatrení podľa našich výpočtov bolo len veľmi mierne, a preto sme miesto na grafe označili

Na priloženom obrázku 5 vidíme, že funkcia má schodovitý tvar a nadobúda len hodnoty 1 a hodnoty m_1 a m_2. Je to dané najmä vysokými hodnotami koeficientov κ. Ak v rovnici (15) do exponenciálnej funkcie dosadíme vysoké hodnoty so záporným znamienkom, výsledná funkčná hodnota bude takmer nulová. Ak podľa (15) navyše ešte výsledok vynásobíme výrazom, ktorý nadobúda hodnoty blízke 0, výsledkom bude, že hodnota funkcie pre opatrenia (15) v príslušnom časovom intervale bude nadobúdať len hodnotu m_j. Môžeme si všimnúť, že zavedenie opatrení spôsobilo výrazné obmedzenie šírenia vírusu, kým uvoľnenie prinieslo len veľmi mierne zvýšenie hodnoty funkcie na úrovni 0,003. Miesto, kde sa opatrenia uvoľňovali, sme preto na obrázku vyznačili.

Okrem merania efektov opatrení a podielu odhalených prípadov θ nás budú zaujímať hlavne obrázky, na ktorých budeme porovnávať výsledky modelovania a skutočných hodnôt úmrtí a potvrdených prípadov. Tieto 2 obrázky sú najdôležitejšie grafické výstupy modelu a slúžia ako validácia jeho fungovania.

Medzi krivkami na obrázku 6 sú takmer po celý čas pomerne výrazné rozdiely. Skutočná krivka reportovaných prípadov má nepravidelný priebeh, ktorý je veľmi náročné

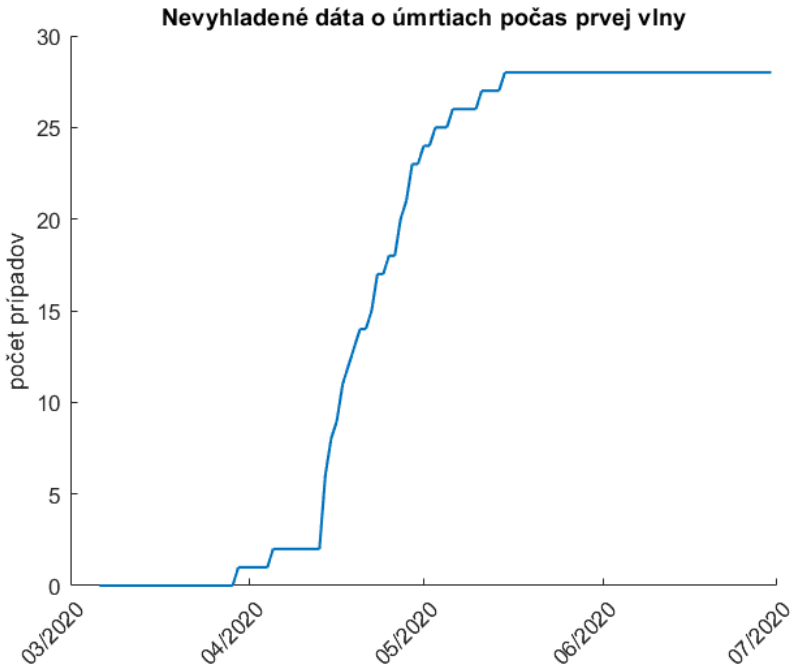


Obr. 6: Porovnanie kumulatívneho počtu odhalených prípadov v modeli s reportovanými počtami prípadov ochorenia Covid-19 pre prvú vlnu pandémie na Slovensku

presne zachytiť. Naším hlavným cieľom je čo najpresnejšie namodelovať najmä celkový počet prípadov za sledované obdobie, čo znamená, že sa snažíme minimalizovať rozdiel medzi krivkami najmä v koncovom čase. To sa nám v prvej vlne podarilo. K 30. 6. 2020 bolo na Slovensku oficiálne potvrdených 1687 prípadov nákazy. S využitím prvej časti rovnice (24) sme zistili, že k rovnakému dátumu je na základe výsledkov z modelu možné predpokladať potvrdenie 1699 prípadov. To znamená, že absolútny rozdiel hodnôt je 12, čo môžeme považovať za prijateľný rozdiel a dostatočne dobrý výsledok.

Na odhadovanie parametrov v prvej vlne sme v optimalizačnej úlohe použili skutočné počty reportovaných úmrtí, ktoré sme zobrazili na obrázku 7.

Na obrázku 7 si môžeme všimnúť, že v prvej vlne nové potvrdené úmrtia pribúdali len približne od konca marca do polovice mája 2020. Od 15. mája do konca júna 2020 nebolo reportované ani jedno nové úmrtie. V období, keď pribúdali nové úmrtia, má graf vhodný priebeh na modelovanie a vizualizáciu, hoci aj v tejto časti má schodovitý charakter. Dosiahnuť dobrú zhodu s krivkou s takýmto priebehom je pomocou modelu, ktorý je založeným na princípe ODR, je veľmi náročné. Na obrázku 8, kde porovnávame krivku kumulatívnych potvrdených úmrtí s výstupom z modelu, sme preto nezobrazili



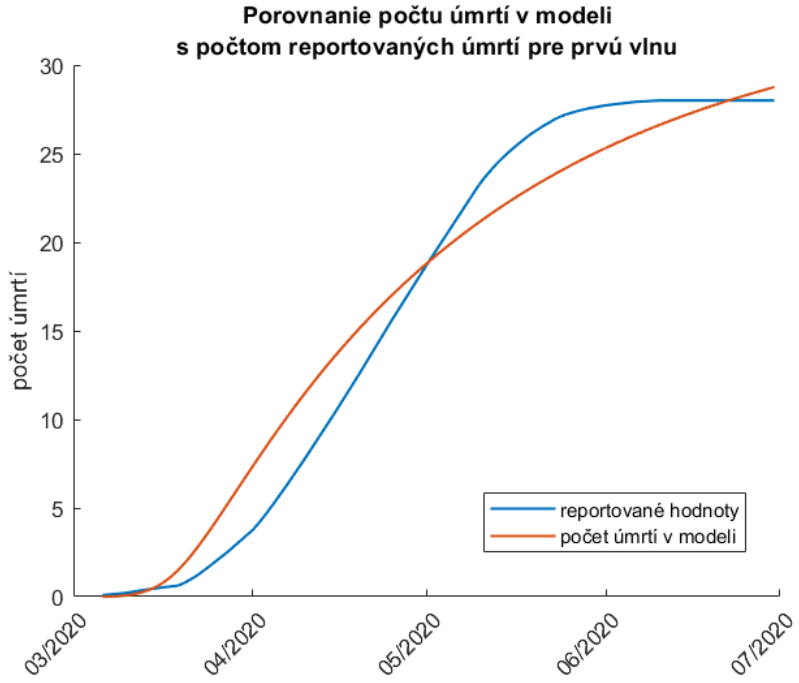
Obr. 7: Pôvodná krivka kumulatívneho počtu potvrdených úmrtí počas prvej vlny pandémie na Slovensku

pôvodnú krivku reportovaných úmrtí, ale jej vyhladenú verziu. Tento krok sme spravili pre lepšiu vizualizáciu a porovnanie s výstupmi z modelu, odhad sme robili na základe pôvodných nevyhladených dát. Dáta sme vyhladili pomocou príkazu `smoothdata`, ktorý je zabudovaný v programe `Matlab`.

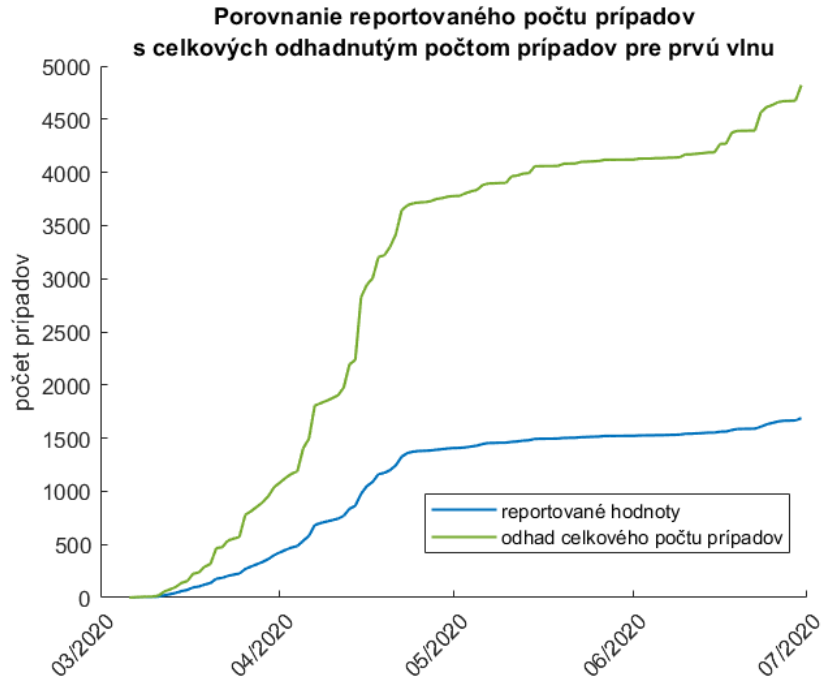
Porovnanie výstupov z modelu s reportovanými počtami úmrtí sme zobrazili na obrázku 8. Vidíme, že krivky sú približne súbežné len v krátkych úsekoch na začiatku a na konci a nezhodujú sa. V koncovom čase je však modelovaný počet úmrtí vyšší len o necelé jedno úmrtie, čo považujeme za prijateľný rozdiel.

Posledným grafickým výstupom z modelu, s ktorým budeme pracovať, bude porovnanie oficiálneho počtu potvrdených prípadov a odhadovaného celkového počtu prípadov vrátane skrytých prípadov nákazy. Rozdiel medzi krivkami na obrázku 9 sa postupne zväčšuje a aj keď sa obe svojím priebehom vzájomne podobajú, krivka zobrazujúca odhad celkového počtu nakazených rastie rýchlejšie. Podľa našich výpočtov na základe použitej metódy sa počas sledovaného obdobia v skutočnosti nakazilo až 2,86-krát viac ľudí než sa podarilo identifikovať.

V tejto kapitole sme sa venovali matematickej stránke prvej vlny pandémie ochorenia



Obr. 8: Porovnanie kumulatívneho počtu úmrtí v modeli s reportovanými počtami úmrtí (vyhladené skutočné dáta) počas prvej vlny pandémie na Slovensku



Obr. 9: Porovnanie reportovaných hodnôt prípadov s odhadovaným celkovým množstvom nakazených pre prvú vlnu pandémie na Slovensku

Covid-19 na Slovensku. Vyhľadali sme alebo odhadli všetky potrebné hodnoty parametrov pre aplikáciu modelu (7) na prípad Slovenska. Na priebeh pandémie sa pozeráme

retrospektívne a to nám umožňuje robiť porovnania so skutočnosťou a tak overiť kvalitu numerických procesov. Ide teda o in-sample validáciu fungovania modelu (odhad parametrov aj realizáciu modelu sme robili na rovnakých dátach), pretože testovať správnosť odhadu na iných dátach by nedávalo zmysel, keďže ide o špecifické dáta, ktoré sa výrazne líšia pre každú časovú periódu aj pre región, resp. krajinu, z ktorej pochádzajú.

Pri optimalizácii premenných sme sa sústredili najmä na modelovanie počtu reportovaných prípadov a reportovaných úmrtí a ich porovnanie so skutočnosťou. Na základe odhadu parametrov z dát pomocou riešenia viacrozmernej optimalizačnej úlohy sme dosiahli vcelku dobrú zhodu výstupov z modelu v porovnaní so skutočnými dátami. Hodnoty získané na základe modelu nám minimálne v koncovom čase poskytujú veľmi dobrú informáciu o skutočnom stave. Na grafe 6 vidíme, že modelovaná hodnota vektora kumulatívneho počtu potvrdených prípadov sa takmer úplne zhoduje s reálnou hodnotou. Z grafu 8 pre úmrtia sa zdá, že modelovaná hodnota sa v koncovom čase príliš odlišuje. Keď sa však pozrieme na škálu, zistíme, že rozdiel nie je ani 1, čo môžeme považovať za dostatočne dobrú zhodu. Nižšia kvalita modelovania počtu úmrtí môže byť spôsobená aj charakterom vektora reportovaných úmrtí, ktorý má prevažne schodovitý tvar.

Na takéto dáta je problém nájsť vhodnú krivku pomocou modelu, ktorý je daný systémom ODR, keďže krivky v takomto modeli sú hladké, čo minimálne v prípade úmrtí počas prvej vlny splnené nebolo. V ďalších vlnách sa tento grafický problém nevznikol, keďže v porovnaní s prvou vlnou išlo o silnejšie vlny a výraznejšie výkyvy v dátach na grafoch nebude možné pozorovať.

5 Aplikácia modelu na druhú vlnu pandémie ochorenia Covid-19

V nasledujúcich dvoch kapitolách v stručnosti zhrnieme výsledky optimalizačného procesu, ktoré sme získali modelovaním druhej a tretej vlny pandémie na Slovensku. Uvediem výsledné hodnoty matematických charakteristík ochorenia, intervaly prípustných hodnôt optimalizovaných parametrov, dátumy použitých opatrení, počiatočnú podmienku stavu populácie k dátumu začiatku modelovania danej vlny a grafické výstupy z modelovania. Pre druhú a tretiu vlnu neuvádzame detailnejšie popísaný postup, keďže ide o analogické procesy ako v prípade postupu z kapitoly 4 pre prvú vlnu.

V tejto kapitole uvedieme zistené hodnoty pre druhú vlnu ochorenia Covid-19 na Slovensku. Napriek tomu, že podľa [37] bol oficiálny začiatok druhej vlny vyhlásený už 11. augusta 2020, my sme si na modelovanie zvolili obdobie od 1. 9. 2020 do 31. 5. 2021.

Keďže modelovanie začíname až v pokročilejšom štádiu pandémie, musíme upraviť počiatočnú podmienku. Do skupiny I sme v počiatočnej podmienke zaradili počet ľudí, ktorí boli odhalení v prvých 4 dňoch po začiatku modelovania, a odhad počtu ľudí, ktorí sa nakazili, ale nepodarilo sa ich odhaliť v rovnaký časovom úseku. Do skupiny E sme zaradili totožné skupiny obyvateľov ako do skupiny I, avšak takých, ktorí boli odhalení alebo pokladaní za nových neodhalených jedincov medzi piatym a deviatym dňom od začiatku modelovania vlny. Tento postup sa v porovnaní s tým, ako sme postupovali v kapitole 4, nezmenil. Do kategórie H_R sme zaradili všetkých nových identifikovaných nakazených za posledných 14 dní vrátane dňa začiatku modelovania. Tento počet sme znížili o počet ľudí, ktorých úmrtie v dôsledku choroby bolo potvrdené v siedmich nasledujúcich dňoch po začiatku procesu. Týchto ľudí sme zaradili do kategórie H_D. Počiatočnú veľkosť kategórie I_u sme určili podobne ako veľkosť kategórie H_R, ale použili sme predpokladaný počet nových neodhalených nakazených jedincov z posledných 6 dní, keďže $d_{I_u} = 5{,}7$ dňa. Počet úmrtí v modeli určujeme na základe údaju o tejto hodnote z dňa začiatku modelovania. Počiatočnú hodnotu v kategórii R_d určujeme podľa údaja o kumulatívnom počte identifikovaných jedincov 14 dní pre dátumom začiatku modelovania, ktorý znížime o aktuálny počet potvrdených úmrtí, keďže model predpokladá, že všetci jedinci, ktorých nákazu potvrdili pred 14 a viac dňami, sa už buď vyliečili a sú imúnni alebo infekciu neprežili a

tých sme už zaradili do kategórie D. Podobne sme postupovali aj pri určovaní počiatočnej veľkosti kategórie R_u, avšak tu sme zobrali do úvahy hodnotu spred 6 dní a nezižovali sme ju o počet úmrtí.

Názov kategórie	Počiatočná podmienka
S	5442752
E	$638 + 1028 = 1666$
I	$572 + 845 = 1417$
I_u	454
H_R	1016
H_D	4
R_d	2989
R_u	7542
D	33

Tabuľka 5: Počiatočný stav populácie pre modelovanie druhej vlny. V riadkoch, kde sa nachádza súčet, vyjadruje prvý sčítanec počet reportovaných jedincov a druhý sčítanec odhad počtu neidentifikovaných jedincov.

Použité dátumy zmien opatrení v druhej vlne:

- 15. 10. 2020 - zatvorenie reštaurácií, kúpalísk a zákaz hromadných podujatí [6]
- 1. 1. 2021 - prísny zákaz vychádzania a zákaz cestovania medzi okresmi [34]
- 3. 3. 2021 - zavedenie zákazu vychádzania a zákaz nočného vychádzania [35]

V porovnaní s prvou vlnou sme upravili niektoré intervaly pre prípustné hodnoty niektorých parametrov. Konkrétne sme rozšírili intervaly pre parametre β_I, C_E a C_u. Zmenili sa aj intervaly pre parametre $\underline{\omega}$ a δ_ω. Zvyšné intervaly ostali nezmenené. V dôsledku zaradenia troch zmien opatrení do modelovania druhej vlny vzrastie v porovnaní s prvou vlnou aj počet optimalizovaných parametrov z 10 na 12. Výsledné hodnoty pre druhú sme vypísali v tabuľke 13.

Premenná	Interval	Premenná	Interval
β_I	[0,3; 1,5]	κ_1	[0; 100]
C_E	[0; 1]	κ_2	[0; 100]
C_u	[0; 1]	κ_3	[0; 100]
$\underline{\omega}$	[0,003; 0,1]	c_1	[0; 1]
δ_ω	[0; 0,1]	c_2	[0; 1]
α	[0; 0,1]	c_3	[0; 1]

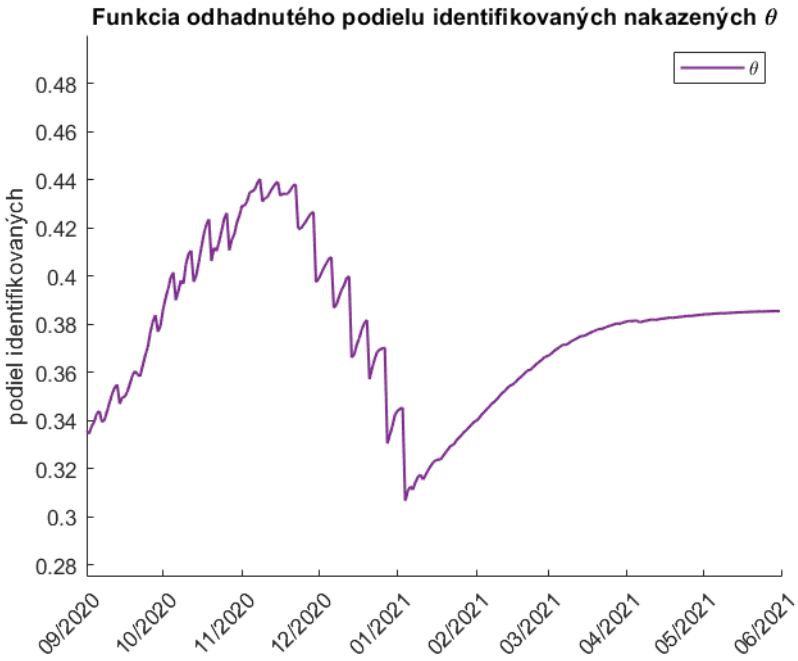
Tabuľka 6: Intervaly pre premenné v optimalizačnej úlohe pre druhú vlnu pandémie na Slovensku

Premenná	Odhadnutá hodnota	Premenná	Odhadnutá hodnota
β_I	0,9103	κ_3	56,9444
C_E	0,2622	c_1	0,7969
C_u	0,6288	c_2	0,9372
$\underline{\omega}$	0,0053	c_3	0,8763
δ_ω	0,0035	m_0	0,2106
α	0,0708	m_1	0,1678
κ_1	58,2247	m_2	0,1573
κ_2	46,2432	m_3	0,1378

Tabuľka 7: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre druhú vlnu pandémie na Slovensku

V kapitole 5 sme podobne ako v predošlej kapitole na obrázkoch zobrazili funkciu θ; funkciu merajúcu vplyv vybraných opatrení na zmiernenie šírenia vírusu; porovnanie počtu odhalených prípadov a potvrdených úmrtí s reportovanými hodnotami a taktiež porovnane repotovaných hodnôt s odhadnutými celkovými počtami infikovaných jedincov.

V prípade tejto vlny sme začali uvedením obrázka, na ktorom sme zobrazili priebeh funkcie θ, ktorá predstavuje podiel odhalených jedincov na celkovom počte nakazených. Hodnota funkcie sa počas druhej vlny pohybovala medzi 30 a 45%, čo predstavuje pomerne vysoký rozptyl. V tomto časovom úseku funkcia najprv prudko rástla, po dosiahnutí vrcholu rýchlo klesala a napokon sa ustálila približne na úrovni 38%. Vrchol období druhej vlny dosiahla funkcia približne na začiatku novembra 2020, kedy na Slovensku prebehlo



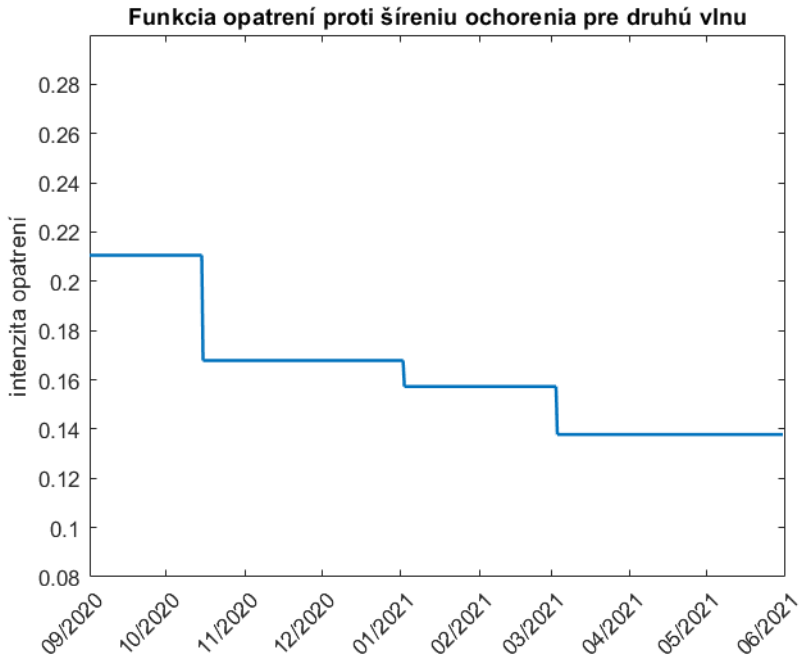
Obr. 10: Odhad podielu identifikovaných nakazených spomedzi všetkých prípadov infekcie počas druhej vlny pandémie na Slovensku

plošné testovanie obyvateľstva [17], ktoré spôsobilo nárast počtu identifikovaných nakazených jedincov. Výsledok naznačuje, že tento jav dokázala zachytiť aj použitá metóda odhadu a to sa premietlo aj do hodnoty θ v tomto období.

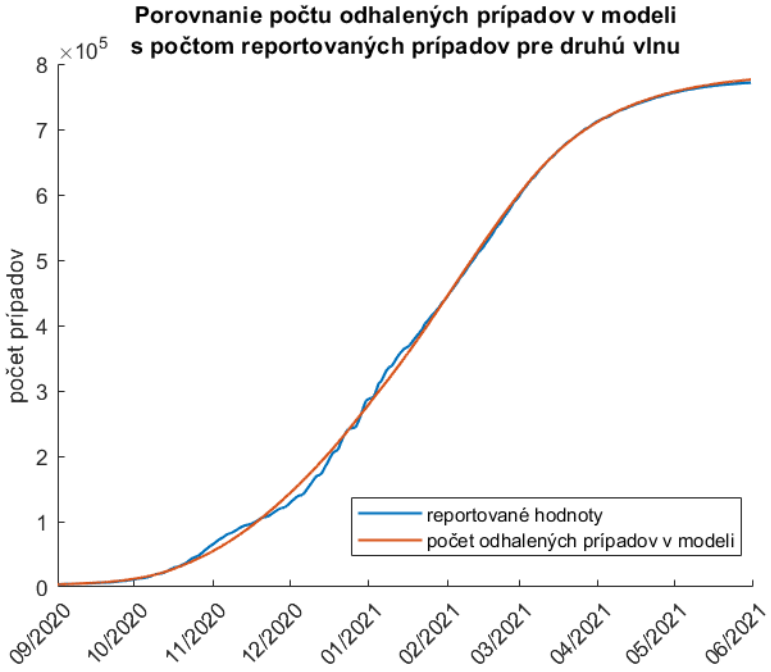
Na obrázku 11 môžeme pozorovať, že funkcia pre meranie vplyvu opatrení má aj tentoraz schodovitý priebeh, čo znova je zapríčinené najmä vysokými hodnotami efektivít opatrení κ z tabuľky 7. V tomto úseku pandémie sme do modelovania nezahrnuli žiadne uvoľňovanie platných opatrení a z tohto dôvodu je hodnota funkcie na obrázku 11 po celý čas nerastúca. Uvoľnenie opatrení po druhej vlne zaradíme do modelu až pri modelovaní celkového priebehu pandémie. Hodnota funkcie počas tohto obdobia sa pohybovala medzi 0,15 a 0,21.

Krivky zobrazené na obrázku 12 sa takmer úplne prekrývajú počas celej doby modelovania. V niektorých úsekoch dokonca nie možné určiť, o ktorú z nich ide. Tento výsledok hodnotíme ako úspešnú aplikáciu modelu. Odchýlka v koncovom čase predstavuje približne 0,62% počtu reportovaných hodnôt prípadov, čo považujeme za prijateľný výsledok.

Na obrázku 13 je medzi krivkami takmer po celý čas výrazný rozdiel. Krivky sa zhodujú len v krátkych úsekoch na začiatku a na konci sledovanej periódy. Vzájomná odchýlka

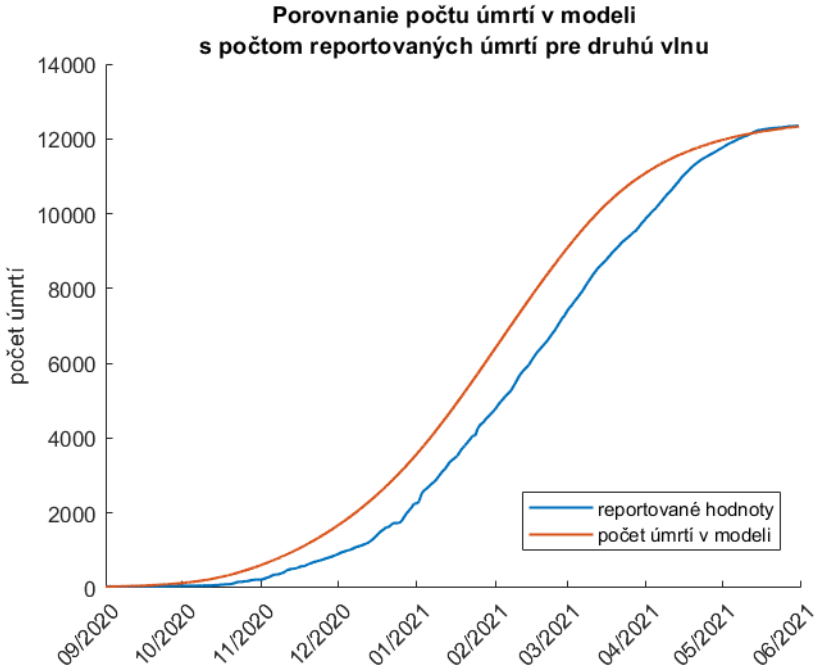


Obr. 11: Funkcia, ktorá vyjadruje efektivitu a intenzitu prijatých opatrení pre druhú vlnu pandémie na Slovensku

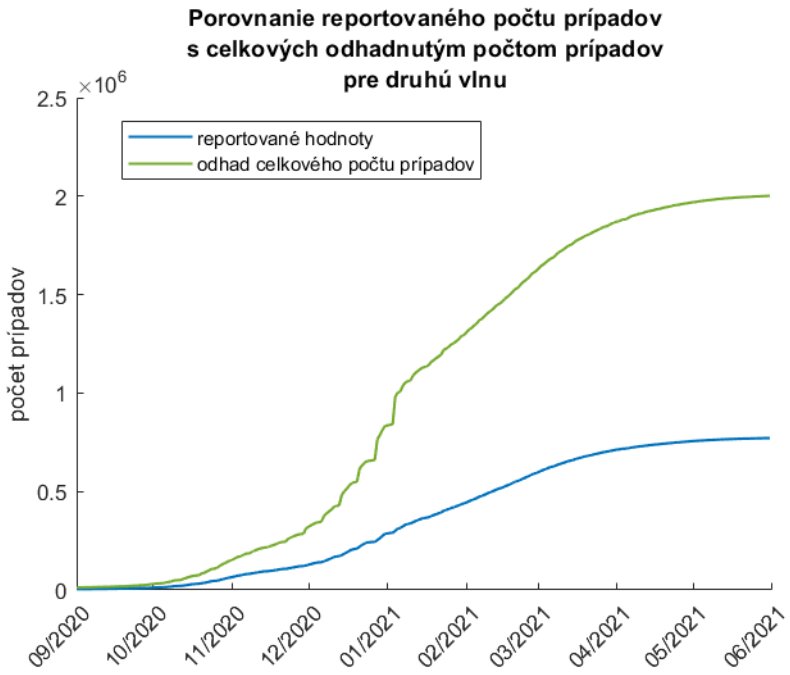


Obr. 12: Porovnanie kumulatívneho počtu odhalených prípadov v modeli s reportovanými počtami prípadov ochorenia Covid-19 pre druhú vlnu pandémie na Slovensku

môže byť spôsobená tým, že denné prírastky počtu prípadov začali v druhej vlne rásť skôr ako denné prírastky úmrtí. Model zachytil vyšší nárast počtu prípadov a automaticky sa



Obr. 13: Porovnanie kumulatívneho počtu úmrtí v modeli s reportovanými počtami úmrtí počas druhej vlny pandémie na Slovensku



Obr. 14: Porovnanie reportovaných hodnôt prípadov s odhadovaným celkovým množstvom nakazených pre druhú vlnu pandémie na Slovensku

začali zvyšovať aj počty úmrtí v modeli. V skutočnosti sa k tomuto javu došlo až neskôr, a preto došlo k výraznej odchýlke na obrázku 13. Na konci však medzi hodnotami z modelu a

reportovanými počtami úmrtí nie je takmer žiaden rozdiel, a preto tento grafický výsledok považujeme za dostatočne dobrý.

Posledný obrázok 14 v tejto kapitole sme použili na porovnanie reportovaných počtov prípadov a odhadnutých celkových počtov jedincov, ktorí sa infikovali ochorením Covid-19. Rozdiel medzi počtami reportovaných a celkových sa celý čas postupne zväčšuje. Najvýraznejšie sa od seba krivky odchýlili počas decembra 2020. Celkovo však krivky majú podobný priebeh. Podľa našich výpočtov sa k 31. 5. 2021 nakazilo ochorením Covid-19 približne 2,6-krát viac ľudí, než sa v skutočnosti podarilo identifikovať.

6 Aplikácia modelu na tretiu vlnu pandémie ochorenia Covid-19

V tejto kapitole sa budeme venovať tretej vlne ochorenia Covid-19 na Slovensku. Podľa vyhlásení epidemiológov [37] sa tretia vlna začala už na konci júla 2021, my sme však dátum začiatku modelovania posunuli a zvolili sme si úsek od 1. 9. 2021 do 6. 1. 2022.

V tejto kapitole postupujeme rovnako ako v predošlej a v tabuľkách uvádzame hodnoty matematických charakteristík ochorenia, intervaly prípustných hodnôt hľadaných parametrov, dátumy použitých opatrení a počiatočnú podmienku stavu populácie k dátumu začiatku modelovania. Následne pridáme obrázky, pomocou ktorých budeme demonštrovať výsledky.

Pri určovaní počiatočného rozdelenia populácie do kategórií sme postupovali totožne ako v predošlej prílohe a výsledný vektor uvádzame v tabuľke 8.

Názov kategórie	Počiatočná podmienka
S	3425177
E	$3019 + 4127 = 7146$
I	$1346 + 1533 = 2879$
I_u	1704
H_R	2246
H_D	8
R_d	765524
R_u	1240641
D	12504

Tabuľka 8: Počiatočného stav populácie pre modelovanie tretej vlny. V riadkoch, v ktorých sa nachádza súčet, vyjadruje prvý sčítanec počet reportovaných jedincov a druhý sčítanec počet neidentifikovaných jedincov

Z tretej vlny sme vybrali len jeden dátum zavedenia nových reštrikcií na zníženie šírenia vírusu v populácii:

- 25. 11. 2021 - zákaz vychádzania a zhromažďovania [31]

Väčšina intervalov v porovnaní s druhou vlnou ostala zachovaná, avšak urobili sme zmenu pri intervaloch pre $\underline{\omega}$ a α. Zmena intervalu pre $\underline{\omega}$ súvisí najmä so skutočnosťou, že pri poklese počtu prípadov medzi druhou a treťou vlnou o približne 20% klesol počet úmrtí za rovnaké obdobie až o približne 64%. Z tohto dôvodu sme očakávali aj pokles miery fatality ochorenia v modeli. Pre obdobie tretej vlny budeme optimalizovať hodnotu ôsmich parametrov, pretože sme použili len jednu zmenu opatrení.

Premenná	Interval
β_I	$[0{,}3; 1{,}5]$
C_E	$[0; 1]$
C_u	$[0; 1]$
$\underline{\omega}$	$[0{,}0015; 0{,}1]$
δ_ω	$[0; 0{,}1]$
α	$[0; 0{,}15]$
κ_1	$[0; 100]$
c_3	$[0; 1]$

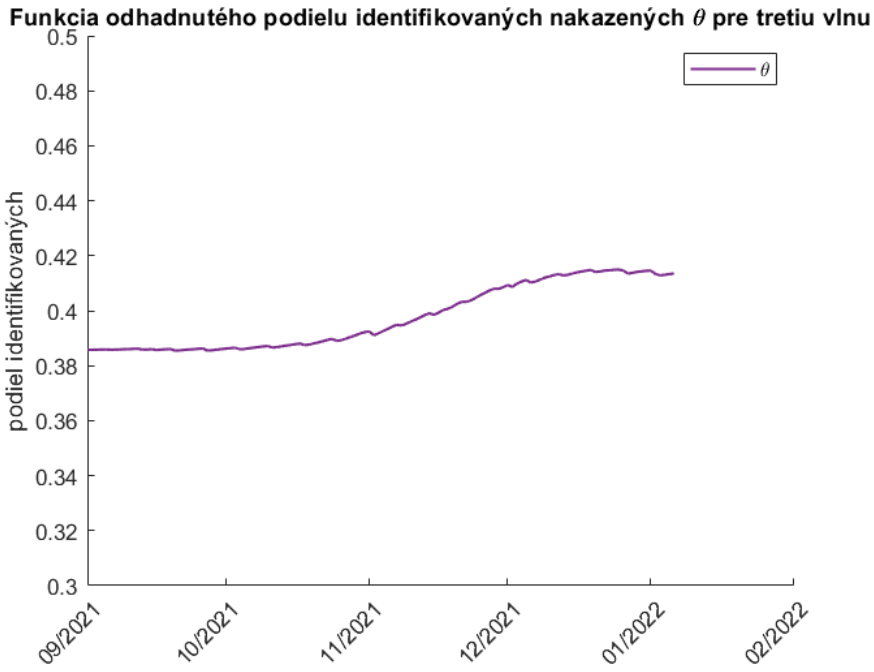
Tabuľka 9: Ohraničenia premenných v optimalizačnej úlohe pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku

Premenná	Odhadnutá hodnota	Premenná	Odhadnutá hodnota
β_I	1,1075	κ_1	43,6462
C_E	0,3267	c_1	0,6735
C_u	0,6713	m_0	0,25
$\underline{\omega}$	0,0024	m_1	0,1684
δ_ω	0,0023	α	0,1028

Tabuľka 10: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku

Z parametrov v tabuľke 10 sa v porovnaní s aplikáciou modelu na celkový priebeh pandémie v kapitole 7 najviac líši hodnota parametra m_0 pre túto vlnu, čiže intenzita

opatrení na začiatku vlny. Tento údaj sme odhadom stanovili empiricky podľa dostupných údajov na hodnotu 0,25, keďže sme očakávali, že opatrenia v lete 2021 boli voľnejšie ako rok predtým. Toto očakávanie sa potvrdilo, avšak hodnota intenzity sa pri celkovom pohľade mierne líšila od očakávanej hodnoty 0,25. Situáciu detailnejšie popíšeme v kapitole 7.



Obr. 15: Odhad podielu identifikovaných nakazených spomedzi všetkých prípadov infekcie počas tretej vlny pandémie na Slovensku

Funkcia θ pre tretiu vlnu pandémie, ktorú sme zobrazili na obrázku 15, má najstabilnejší priebeh spomedzi troch skúmaných vĺn. Na uvedenom obrázku nie je možné pozorovať väčšie výkyvy. Hodnota funkcie v priebehu času mierne rastie. Na začiatku septembra 2021 je približne na úrovni 38% a na začiatku januára 2022 už dosahuje takmer 42%.

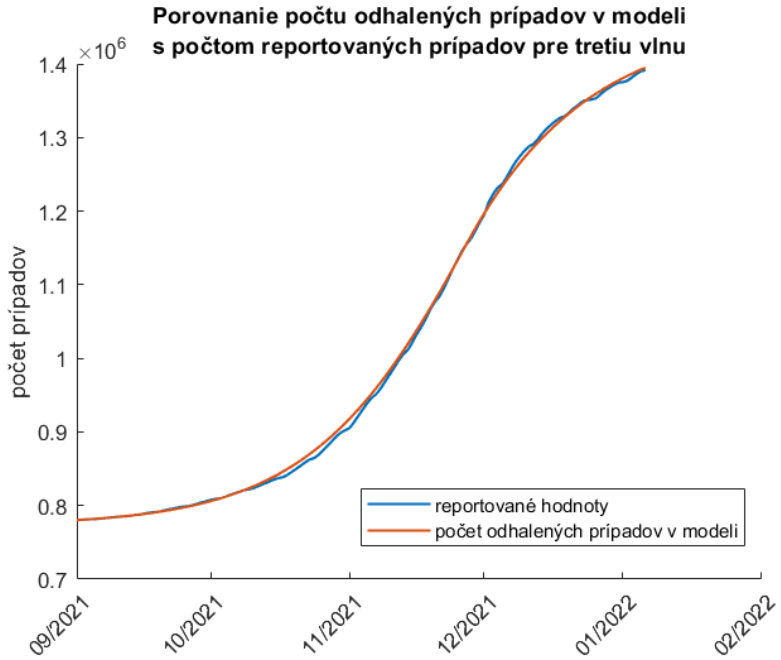
Z obdobia trvania tretej vlny sme do modelu zaradili iba jednu zmenu opatrení. Vidíme, že model na základe dát vyhodnotil, že zavedené sprísnenie opatrení, malo pomerne výrazný vplyv na zmenu šírenia vírusu a hodnota funkcie na obrázku 16 po zmene pravidiel klesla o viac než 8 percentuálnych bodov. Schodovitý charakter funkcie pre opatrenia ostal aj v tomto prípade zachovaný.

Grafický výsledok na obrázku 17 je veľmi kvalitný. Môžeme pozorovať opäť len veľmi malé odchýlky medzi zobrazenými krivkami. Okrem krátkych úsekov, kde krivka reálnych dát nie je hladká, sa krivky na priloženom obrázku prekrývajú. Rozdiel medzi krivkami k

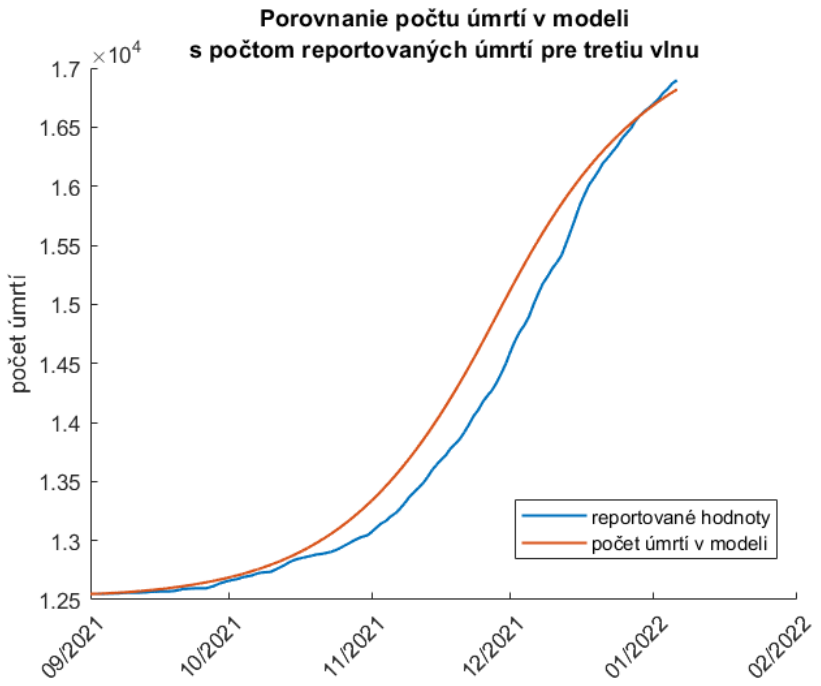
6. 1. 2022 je približne 0,25% kumulatívneho počtu reportovaných prípadov, čo predstavuje minimálnu odchýlku



Obr. 16: Funkcia, ktorá vyjadruje efektivitu a intenzitu prijatých opatrení pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku



Obr. 17: Porovnanie kumulatívneho počtu odhalených prípadov v modeli s reportovanými počtami prípadov ochorenia Covid-19 pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku

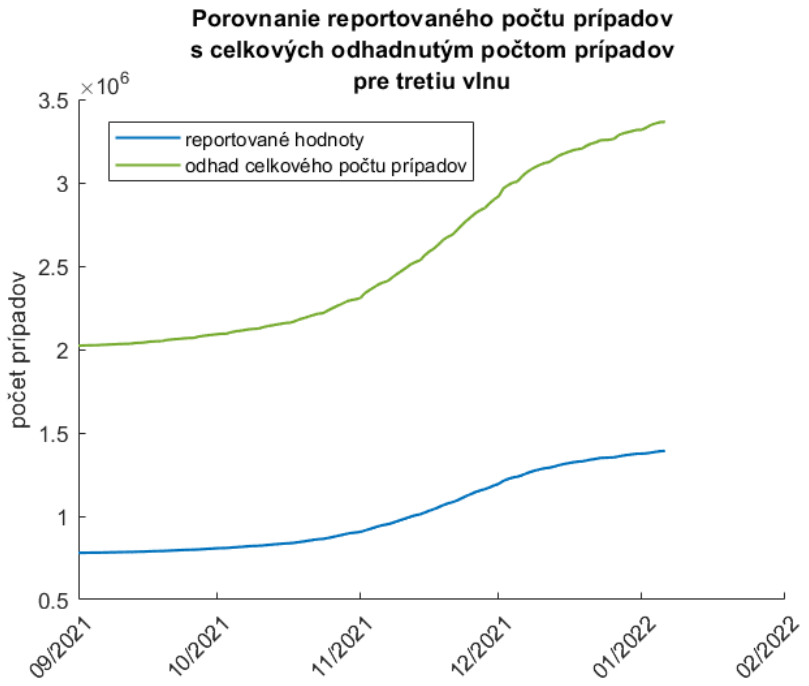


Obr. 18: Porovnanie kumulatívneho úmrtí v modeli s reportovanými počtami úmrtí pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku

Rovnako ako v predošlej kapitole je medzi krivkami na obrázku 18 pre úmrtia pomerne veľká odchýlka. Určiť dôvod tejto odchýlky je náročné. Na druhej stane sa opäť podarilo dosiahnuť dobrú zhodu na začiatku a na konci tretej vlny, a preto môžeme tento výsledok považovať za dostačujúci.

Na obrázku 19 môžeme pozorovať 2 takmer rovnobežné krivky. V porovnaní s predošlými s porovnaniami pre prvú a druhú vlnu už krivky na obrázku nemajú žiaden spoločný bod. Pri pohľade na obrázok sa zdá, že približne do polovice novembra 2021 je rozdiel medzi krivkami konštantný. Od tohto času potom začína pomaly rásť. V koncovom čase je odhadnutý celkový počet prípadov približne 2,42-krát väčší ako počet prípadov, ktoré sa podarilo odhaliť. Pri pohľad na tieto hodnoty pre všetky 3 vlny si môžeme všimnúť, že nepomer medzi hodnotami odhadnutého celkového počtu prípadov a reportovaného počtu prípadov, sa postupom času znižuje.

V ďalšej časti práce budeme nadväzovať na výsledky uvedené v posledných troch kapitolách. Budeme sa snažiť model aplikovať na celé obdobie pandémie na Slovensku, ktorému sme sa venovali v doterajšom priebehu. To znamená, že budeme študovať obdobie od potvrdenia prvého prípadu až po odhadovaný koniec tretej vlny bez prerušení medzi



Obr. 19: Porovnanie reportovaných hodnôt prípadov s odhadovaným celkovým množstvom nakazených pre tretiu vlnu pandémie na Slovensku

vlnami s využitím dostupných informácií zo samostatného riešenia pre každú vlnu. To môže spôsobiť zmeny hodnôt niektorých parametrov.

7 Aplikácia modelu na dlhšie časové obdobie

Vírus Covid-19 sa na Slovensku doteraz prejavil vo forme viacerých variantov, resp. mutácií. V tabuľke 11 uvedieme označenie a pomenovanie variantov, ktoré uvádza Svetová zdravotnícka organizácia WHO [44] spolu s krajinou pôvodu, dátumom prvej identifikácie novej mutácie vírusu vo svete a dátumom prvej detekcie danej mutácie na Slovensku.

Pomenovanie variantu	Označenie variantu	Krajina pôvodu a dátum prvej detekcie	Približný dátum prvej detekcie na Slovensku
Pôvodný vírus	-	Čína, november/december 2019	6. 3. 2020
Alpha	B.1.1.7	Veľká Británia, september 2020	14. 11.2020 [38]
Delta	B.1.617.2	India, október 2020	23. 6. 2021 [40]
Omicron	B.1.1.529	viacero krajín, november 2020	10. 12. 2021 [39]

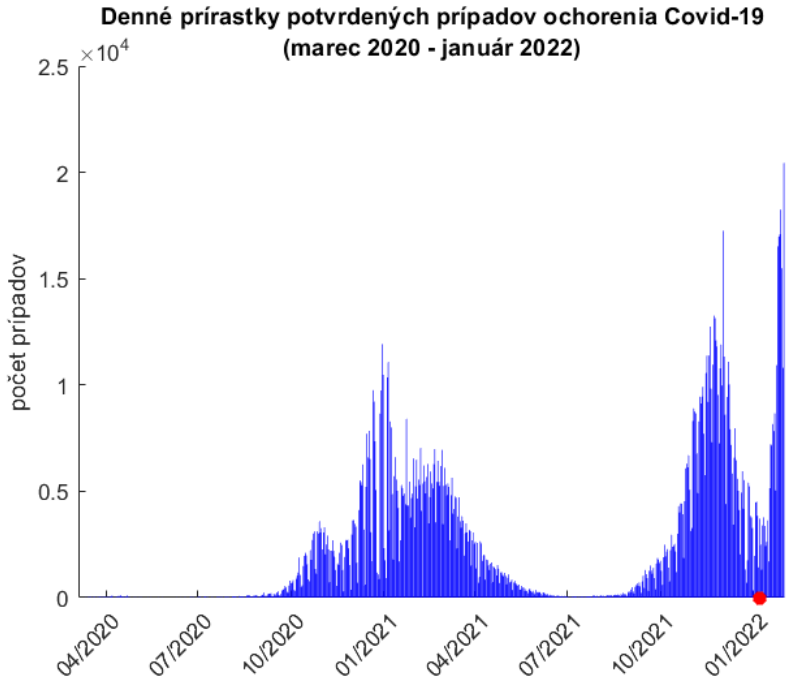
Tabuľka 11: Vybrané mutácie ochorenia Covid-19

V tabuľke uvádzame len približný dátum prvej detekcie danej mutácie na Slovensku. V tlačových správach ÚVZ SR [39] a [40] totiž nie je uvedený dátum odobratia pozitívnej vzorky, resp. jej potvrdenia, ale uvádza sa tam dátum sekvenovania danej vzorky. Podstatnejším údajom pre nás však je začiatok novej vlny, pretože matematické charakteristiky šírenia vírusu v tejto práci nemeníme podľa identifikácie novej mutácie, ale podľa dátumu ohlásenia novej vlny. Na základe informácií WHO [44] predpokladáme, že vírus má viac mutácií, ako sme uviedli v tabuľke 11. V tejto práci však spomenieme len mutácie, ktoré zásadnejšie ovplyvnili priebeh pandémie na Slovensku. Pôvodný typ vírusu, ktorý zapríčinil vznik pandémie, nemá označenie podľa písmena gréckej abecedy. S označovaním sa začalo až od variantu, ktorý pochádza z Veľkej Británie.

Podľa autorov štúdie [1] nie je úplne isté, kedy sa podarilo identifikovať prvých pacientov s ochorením Covid-19. Niektoré zdroje uvádzajú, že to bolo 1. decembra 2019, kým v iných štúdiách autori uvádzajú, že pacientov s podobnými príznakmi hospitalizovali v Číne už v novembri toho istého roku. Z tohto dôvodu sme v tabuľke 11 uviedli oba dátumy. Zaujímavosťou je, že k objaveniu nového vírusu aj k identifikácii všetkých mutácií, ktoré sme uviedli tabuľke 11, došlo v jesenných mesiacoch.

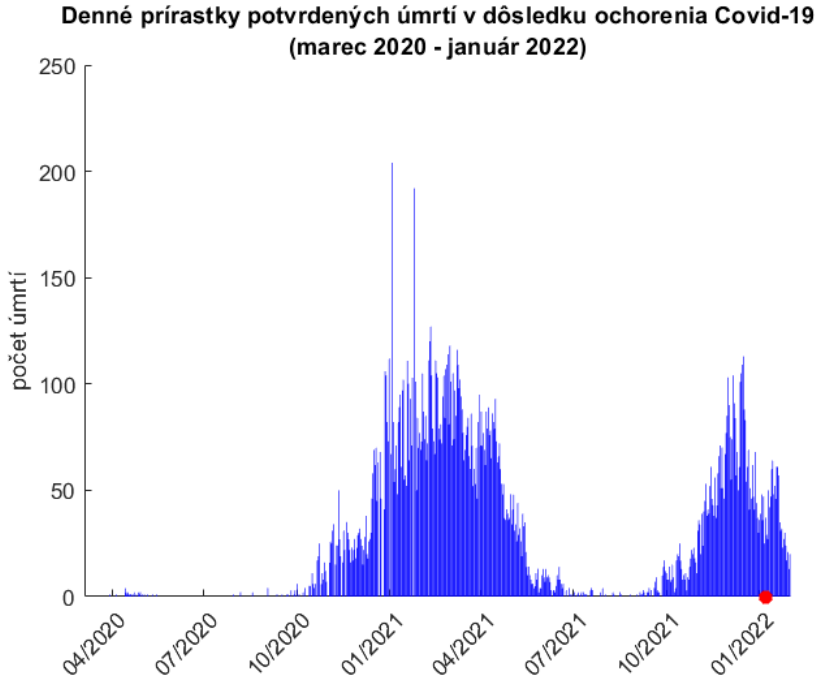
Na Slovensku sa pandémia doteraz prejavila v štyroch vlnách. Neplatí však, že každý variant spôsobil novú vlnu. Napríklad obdobie druhej vlny začalo ešte v čase, keď Alpha variant neexistoval a postupne sa počas rovnakej vlny stal prevládajúcim typom vírusu. V kapitole sa nebudeme zaoberať všetkými štyrmi vlnami. Budeme študovať obdobie od začiatku pandémie približne po koniec tretej vlny.

Skúmané obdobie začína, ako uvádzame i v kapitole 4 potvrdením prvého prípadu, t. j. 6. 3. 2020 [36]. Koniec tretej vlny sme na základe dostupných údajov empiricky stanovili na 6. 1. 2022. Budeme sa teda zaoberať obdobím trvajúcim 22 mesiacov. Začiatok druhej vlny bol ohlásený 11. 8. 2020 [37] a tretia vlna ochorenia sa podľa epidemiológov [29] začala 28. 7. 2021. Definovanie nových vĺn úzko súvisí s trendom pribúdania nových potvrdených prípadov a úmrtí, ktoré sme zobrazili na obrázkoch 20 a 21.



Obr. 20: Denné prírastky nových potvrdených prípadov na Slovensku. Červenou bodkou je označený koncový dátum modelovania.

Na oboch obrázkoch sme zobrazili dlhšie časové obdobie (do konca januára 2022), preto sme červenou bodkou vyznačili koncový dátum modelovania - 6. 1. 2022. Môžeme si všimnúť, že prvá vlna je v porovnaní ostatnými pomerne nevýrazná a veľmi nízke hodnoty nových prírastkov môžeme pozorovať len obrázku 21, zobrazujúcom nové potvrdené úmrtia . Na obrázku 20 pre nové prípady dokonca nie je možné pozorovať takmer žiadne



Obr. 21: Denné prírastky nových potvrdených úmrtí na Slovensku. Červenou bodkou je označený koncový dátum modelovania.

údaje z prvej vlny. V druhej vlne bol nástup pomalší a vyššie hodnoty sa začali v dátach objavovať približne až na konci septembra 2020 napriek tomu, že začiatok druhej vlny bol oficiálne vyhlásený už v prvej polovici augusta 2020. Na obrázku 20 pre denný počet nových prípadov si môžeme všimnúť, že v rámci druhej vlny sa vyskytli 3 menšie vrcholy. Prvý, najmenší, sa objavil na konci októbra 2020, keď sa zrejme začal prejavovať vplyv opatrení z 15. 10. 2020 (obmedzenie hromadných podujatí a fungovania stravovacích zariadení) V podobnom čase prešli školy na dištančnú výučbu a pravdepodobne preto nastupujúca vlna nezačala rásť výraznejšie, ale naopak došlo v dátach k miernemu poklesu. Druhý vrchol druhej vlny môžeme pozorovať na konci roka 2020 a na začiatku roka 2021. Vláda v tom čase zareagovala zavedením zákazu vychádzania od 1. 1. 2021. K tretiemu vrcholu došlo približne na konci februára 2021. Po ňom už vlna prirodzene zoslabla a hodnota denných prírastkov klesla. Medzi druhou a treťou vlnou bolo dlhšie obdobie bez výraznejších prírastkov v počte prípadov ako aj v počte úmrtí, ktoré trvalo od júna 2021 až do začiatku septembra 2021, kedy začala postupne silnieť tretia vlna, ktorá tiež nastupovala oneskorene v porovnaní s oficiálnym ohlásením jej začiatku na konci júla 2021. V tejto vlne sa nevyskytli žiadne výkyvy alebo viacero menších vrcholov podobne

ako druhej vlne a svoj vrchol dosiahla približne na konci novembra 2021. V tretej vlne dominoval najmä variant Delta. Jej ukončenie v januári 2022 nebolo úplne typické, pretože medzi vlnami nedošlo k väčšiemu poklesu počtu nových prípadov ako napríklad v období medzi druhou a treťou vlnou na Slovensku. Súvisí to so začiatkom dominancie variantu Omicron, ktorý sa v populácii rýchlo šíril a ktorý na Slovensku prvýkrát identifikovali už v decembri 2021. Výraznú silu a rýchlosť šírenia variantu Omicron môžeme vidieť už aj na obrázku 20, kde sa napravo od vyznačeného červeného bodu nachádzajú oveľa vyššie hodnoty v porovnaní s tými, ktoré sa objavovali v dovtedajšom priebehu pandémie.

V porovnaní s prvou vlnou pribudli počas druhej a tretej vlny pandémie dva významné faktory, ktoré ovplyvnili priebeh pandémie. V tomto období sa začali vyrábať a používať vakcíny, ktoré mali poskytnúť imunitu bez nutnosti prekonať ochorenie. Možnosť získania imunity vďaka očkovaniu sme do nášho modelu neimplementovali, pretože vakcíny v skutočnosti neboli na 100% účinné proti infikovaniu. Keďže model predpokladá, že získaná imunita je doživotná a úplná, mohlo by to spôsobiť nepresnosti v modeli. Druhou významnou zmenou v porovnaní s prvou vlnou je používanie rýchlejších, ale menej presných antigénových testov. V tejto práci budeme ich výsledky považovať za rovnako dôveryhodné ako výsledky PCR testov a budeme akceptovať pozitivitu potvrdenú na základe výsledkov oboch spôsobov testovania rovnocenne. Dôvodom je, že počas niektorých období pandémie postačoval na uznanie pozitivity u človeka výsledok antigénového testu bez nutnosti následného PCR testovania.

Dôležitou súčasťou modelu sú aj dátumy zmien opatrení. Opäť sme neaplikovali všetky zmeny v opatreniach. Vybrali sme 7 dôležitých aktualizácií. Úplne novým údajom, ktorý sme nepoužili pri samostatnom modelovaní žiadnej vlny, je uvoľnenie opatrení medzi druhou a treťou vlnou. V tom čase platil tzv. Covid automat, ktorý sa aktualizoval každý týždeň. My sme si zvolili dátum 28. jún 2021, pretože v tejto aktualizácii nevystupoval žiaden okres v stupni varovania. Ostatné opatrenia sme použili aj pri samostatnom modelovaní niektorej vlny.

Použité dátumy zmien opatrení pre celkový priebeh pandémie:

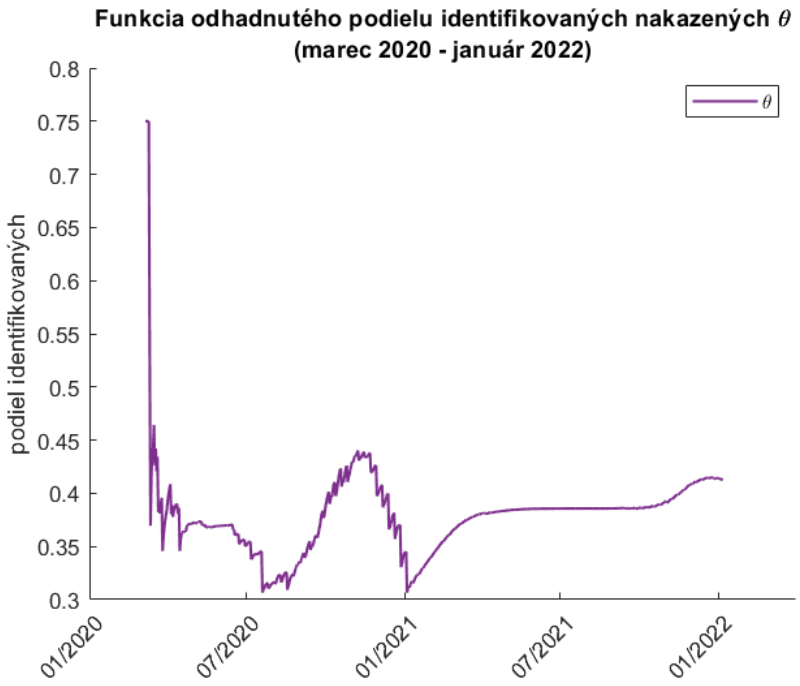
- 16. 3. 2020 - zatvorenie všetkých školských zariadení, cestovné obmedzenia, povinná karanténa pre vracajúcich sa zo zahraničia [32]
- 3. 6. 2020 - posledná fáza uvoľňovania opatrení v prvej vlne. [18]

- 15. 10. 2020 - zatvorenie reštaurácií, kúpalísk a zákaz hromadných podujatí [6]
- 1. 1. 2021 - prísny zákaz vychádzania a zákaz cestovania medzi okresmi [34]
- 3. 3. 2021 - zavedenie zákazu vychádzania a zákaz nočného vychádzania [35]
- 28. 6. 2021 - uvoľnenie opatrení v lete 2021, podľa Covid automatu už neostal ani jeden okres v stupni varovania [33]
- 25. 11. 2021 - zákaz vychádzania a zhromažďovania [31]

Pri modelovaní celého priebehu pandémie sme najprv namodelovali všetky 3 vlny samostatne a potom sme pomocou dodatočnej optimalizácie už nájdených údajov namodelovali priebeh vopred zvoleného úseku pandémie. Postup samostatného riešenia a následnej syntézy výsledkov sme zvolili z dôvodu vysokej výpočtovej náročnosti hľadania hodnôt všetkých parametrov a zložitosti dostupných dát. V nami zvolenom časovom úseku vystupuje 30 premenných a 2 účelové funkcie, ktoré je potrebné optimalizovať, súčasne. Počet premenných narástol najmä preto, že všetky parametre, ktoré týkali charakteru ochorenia $(\beta_I, C_E, C_u, \underline{\omega}, \delta_\omega)$, budú meniť svoje hodnoty spolu s nástupom každej novej vlny. To znamená, že všetky uvedené parametre v našom prípade nadobudnú 3 rôzne hodnoty. Jediným parametrom, ktorý budeme považovať za konštantný počas celej doby, bude parameter α. Počiatočný stav systému nemusíme určovať nanovo, pretože začíname v rovnakom čase ako v prípade prvej vlny a preto je počiatočná podmienka sústavy totožná. Rovnaký predpoklad platí aj pre celkovú veľkosť populácie N.

Aj v prípade aplikácie modelu na dlhšie časové obdobie sme začali odhadom kľúčovej funkcie θ. Pri výpočte tejto funkcie používame rovnaký postup, ktorý je popísaný v kapitole 3.2 a ktorý sme aplikovali pri prvej vlne. Funkciu pre obdobie marca 2020 až januára 2022 sme zobrazili na obrázku 22.

Môžeme si všimnúť, že funkcia θ je určitých úsekoch rovnaká ako funkcie θ pre jednotlivé vlny. Tento výsledok nie je prekvapivý, pretože funkcia pre celé obdobie je s týmito funkciami v príslušnom časovom intervaloch zhodná. Po počiatočných vysokých hodnotách funkcia klesne a do konca fluktuuje medzi hodnotami 30 a 45%. Po určitej dobe fluktuácie v dátach ustanú a hodnota funkcie sa ustáli na úrovni približne 38%. Na konci sledovaného časového úseku hodnota funkcie začne opäť pomaly rásť. Zaujímavým úsekom na grafe je druhá polovica roka 2020, keď funkcia najprv rýchlo rástla z 30 až na 45%

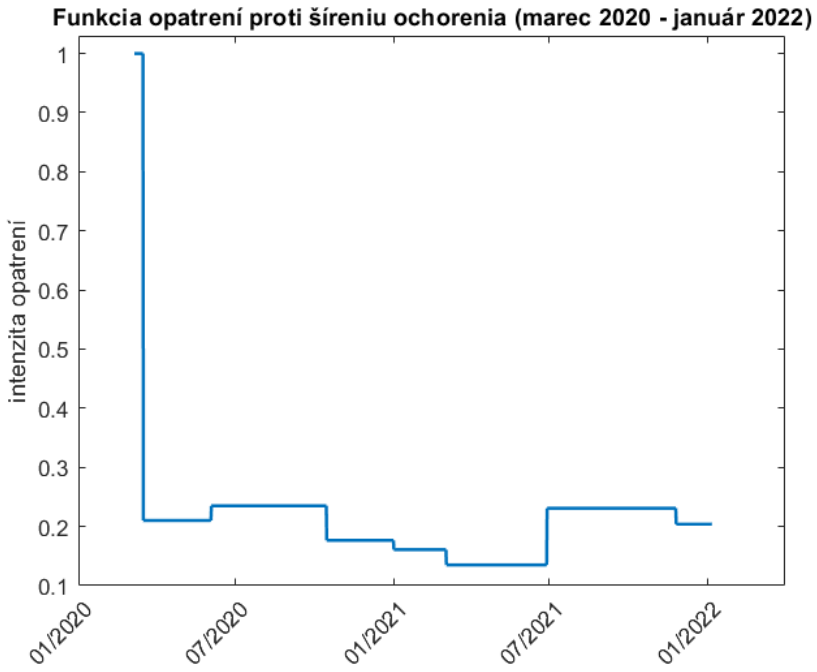


Obr. 22: Funkcia podielu identifikovaných infikovaných jedincov z celkového počtu nakazených θ pre celé modelované obdobie pandémie na Slovensku

a ešte rýchlejšie potom klesla späť na rovnakú úroveň. Už v kapitole 5 sme spomenuli, že miesto, v ktorom dosiahla funkcia najvyššie hodnoty, pripadá približne na dátum konania plošného testovanie obyvateľstva [17] a na základe hodnoty funkcie θ predpokladáme, že tento jav zaznamenala aj metóda, ktorú sme použili na odhad počtu skrytých prípadov ochorenia.

Funkcia pre meranie vplyvu opatrení pre celé sledované obdobie má tiež schodovitý tvar hlavne kvôli vysokým hodnotám efektivít κ pre jednotlivé opatrenia, ktoré boli prijaté. Na väčšine grafu sa hodnota funkcie pohybuje medzi 0,13 a 0,25. Nízke hodnoty parametrov m_j a vysoké hodnoty parametrov κ_j z tabuliek 12, 13 a 14 naznačujú, že opatrenia, ktoré sme v modeli použili, boli dostatočne intenzívne a efektívne. Na základe toho môžeme usudzovať, že vybrané opatrenia boli účinné a pomohli redukovať šírenie vírusu. Napriek uvoľneniam opatrení v letných mesiacoch nemali uvoľnenia zásadný vplyv na zmenu charakteru šírenia nákazy v populácii, a preto hodnota funkcie pre meranie účinku opatrení počas celej doby nestúpla výraznejšie.

Hodnoty ukazovateľov, ktoré sme odhadovali, sme zobrazili v troch separátnych tabuľkách, pre každú vlnu sme použili samostatnú tabuľku. Odhadnuté hodnoty pre všetky



Obr. 23: Funkcia, ktorá meria intenzitu a efektivitu prijatých opatrení pre celé modelované obdobie pandémie na Slovensku

vlny uvádzame v kapitolách 4, 5 a 6, avšak pri celkovom pohľade sme museli opätovne uviesť všetky parametre, keďže viaceré hodnoty parametrov sa oproti samostatnému riešeniu zmenili. Je to dané aj tým, že pri celkovom pohľade na pandémiu sme zahrnuli do modelovanie aj obdobia, kedy počty prípadov klesli a situácia bola ustálená a s ktorými sme pri samostatnom riešení nepracovali. Na priradenie parametrov $\beta_I, C_E, C_u, \underline{\omega}$ a δ_ω k správnej vlne sme použili dolný index 1, 2 alebo 3 pri každej premennej. Zmeny v opatreniach číslujeme chronologicky bez ohľadu na to, v akej vlne boli aplikované.

Ak porovnáme hodnoty z tabuľky 12 s tabuľkou 4 z kapitoly 4, môžeme si všimnúť, že nezmenené ostali hodnoty parametrov $\beta_I, \underline{\omega}, \delta_\omega, \kappa_1$ a κ_2. Ostatné hodnoty sme museli upraviť tak, aby boli vhodné do modelu pre celkový priebeh ochorenia. Týka to najmä hodnôt, ktoré merajú intenzitu opatrení. Vidíme, že prvotný odhad, pri ktorom sme sledovali len obdobie do konca júna 2020 ,nedokázal zachytiť skutočný efekt uvoľnenia opatrení a ten bol z globálneho pohľadu vyšší než pri samostatnom riešení pre prvú vlnu. To isté platí pre obmedzenie šírenia vírusu po prvotnom prijatí opatrení, ktoré malo z globálneho pohľadu nižší efekt (dosiahla sa nižšia redukcia šírenia, čiže vyššia hodnota funkcie (15)).

Premenná	Odhadnutá hodnota
β_{I_1}	0,4626
C_{E_1}	0,3742
C_{u_1}	0,2206
$\underline{\omega}_1$	0,0066
δ_{ω_1}	$6{,}372 \times 10^{-4}$
κ_1	64,0885
κ_2	24,9401
c_1	0,2102
c_2	0,0313
m_1	0,2102
m_2	0,2349

Tabuľka 12: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre prvú vlnu v rámci celkového pohľadu na pandémiu

Premenná	Odhadnutá hodnota	Premenná	Odhadnutá hodnota
β_{I_2}	0,8852	c_3	0,7514
C_{E_2}	0,2724	c_4	0,9108
C_{u_2}	0,6156	c_5	0,8392
$\underline{\omega}_2$	0,0053	c_6	0,1110
δ_{ω_2}	0,0034	m_3	0,1765
κ_3	58,2247	m_4	0,1608
κ_4	46,2432	m_5	0,1349
κ_5	56,9444	m_6	0,2309
κ_6	48,5413		

Tabuľka 13: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre druhú vlnu v rámci celkového pohľadu na pandémiu

Ak porovnáme hodnoty parametrov z tabuľky 13 s tabuľkou 7 z kapitoly 5 môžeme vidieť, že došlo len k miernym zmenám. K zmenám došlo pri parametroch β_I, C_E, C_u a

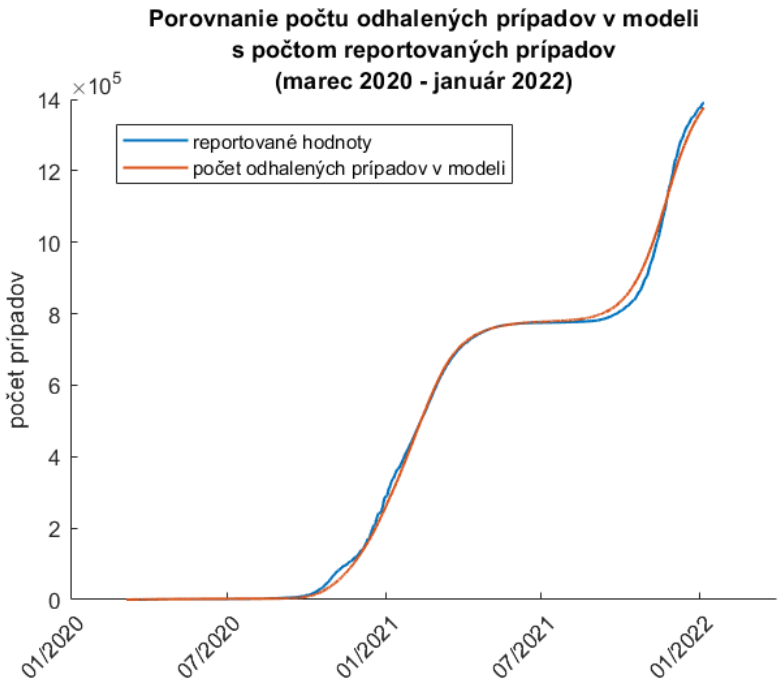
aj pri všetkých parametroch c s príslušným indexom. Najvýznamnejšou zmenou je vyššia hodnota intenzity opatrení po uvoľnení v prvej vlne, čo spôsobilo pokles hodnoty β_I pri celkovom pohľade na pandémiu. Parametre, ktoré sa týkajú fatality ochorenia, a parametre efektivity opatrení κ ostali nezmenené.

Premenná	Odhadnutá hodnota
β_{I_3}	1,1540
C_{E_3}	0,3571
C_{u_3}	0,7053
$\underline{\omega}_3$	0,0025
δ_{ω_3}	0,0026
κ_7	43,6462
c_7	0,8833
m_7	0,2040

Tabuľka 14: Hodnoty získané riešením optimalizačnej úlohy pre tretiu v rámci celkového pohľadu na pandémiu

Podobne ako v prípade hodnôt z druhej vlny pri porovnaní tabuliek 14 a 10 pre tretiu vlnu niektoré parametre zmenili svoju hodnotu a niektoré ostali zachované. V tomto prípade ostala zachovaná len hodnota parametra κ. K výraznej zmene došlo pri parametri β_I pre tretiu vlnu. Je to spôsobené nesprávnym očakávaním intenzity opatrení na začiatku tretej vlny po uvoľnení opatrení v lete 2021 pri samostatnom modelovaní vlny. Keďže skutočná intenzita bola nižšia a celková hodnota funkcie (15) v lete 2021 bola nižšia ako naše očakávanie, hodnota parametra β_I stúpla. Ešte viac sa zmenila hodnota parametra c_7 z tabuľky 14 v porovnaní s parametrom c_1 z tabuľky 10 v kapitole 6. Pri zvyšných parametroch nedošlo k výraznejšej zmene.

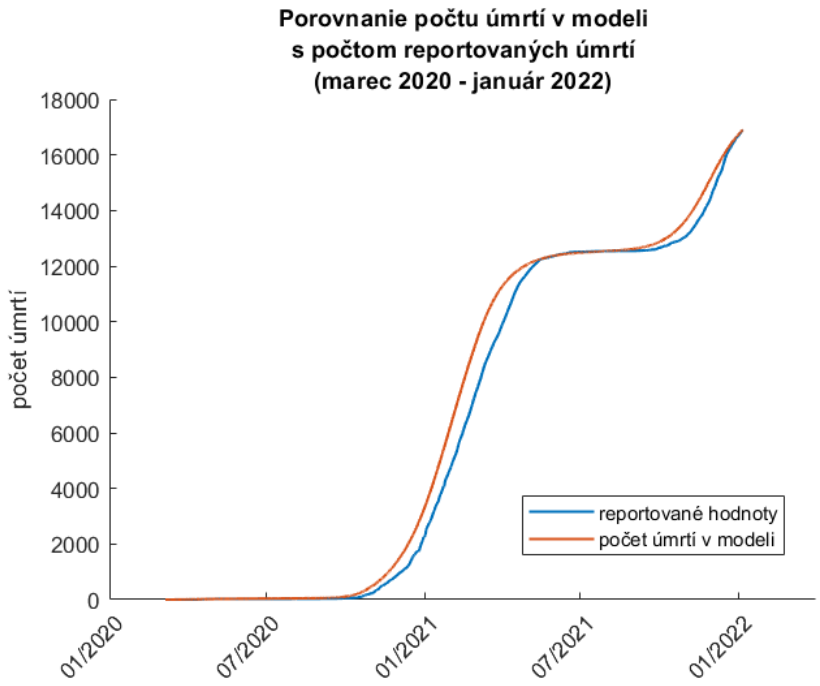
Hodnotu parametra α, ktorý nie je uvedený tabuľkách, sme odhadli na 0,0706. Odhadnuté hodnoty parametrov využijeme najmä na konštruovanie grafických výstupov z modelu, ktoré budú slúžiť ako kontrola správnosti odhadu jednotlivých údajov.



Obr. 24: Porovnanie kumulatívneho počtu odhalených prípadov v modeli s reportovanými počtami prípadov pre celé modelované obdobie pandémie na Slovensku

Namodelovanú krivku potvrdených prípadov môžeme hodnotiť ako veľmi kvalitný numerický výsledok. Krivka takmer presne kopíruje priebeh skutočných dát a v niektorých úsekoch krivky dokonca nie je možné rozlíšiť. Podarilo sa nám nájsť trajektóriu, ktorá dobre kopíruje priebeh reálnych dát v čase prudkého rastu ochorenia (napríklad počas druhej vlny) a ktorá zároveň dostatočne dobre kopíruje priebeh skutočnej krivky kumulatívnych dát aj v období medzi druhou a treťou vlnou, keď bola situácia pokojná a pribúdalo len málo nových prípadov. Menší rozdiel môžeme pozorovať len na začiatku tretej vlny, keď modelovaná krivka začala rásť skôr ako krivka reálnych dát. Neskôr sa medzera medzi krivkami zmenšila a na konci modelovaného obdobia medzi krivkami na obrázku 24 nie je takmer žiaden viditeľný rozdiel.

Zhoda na obrázku 25 nie je taká kvalitná ako v prípade obrázku 24. Posun modelovanej trajektórie doľava na obrázku v druhej vlne by sme mohli vysvetliť pomocou denných hodnôt nových prípadov a úmrtí. Na obrázkoch 20 a 21 môžeme pozorovať, že väčší nárast počtu nových prípadov v druhej vlne začal skôr ako nárast počtu nových úmrtí. S nárastom počtu nových potvrdených prípadov v sa modeli začal počet zvyšovať aj predpokladaný počet úmrtí. To sa však v skutočnosti začalo diať až neskôr, a preto došlo k posunu

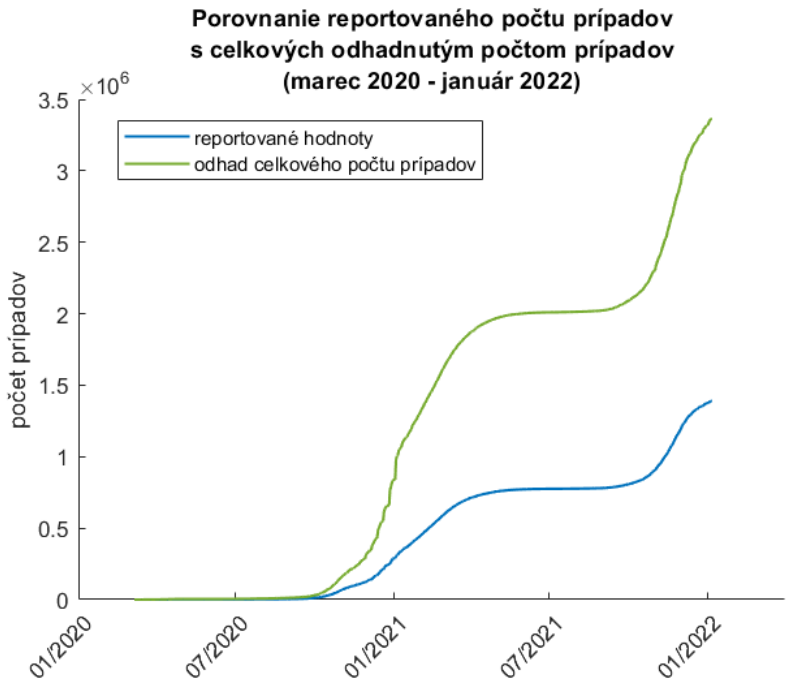


Obr. 25: Porovnanie kumulatívneho počtu úmrtí v modelu s reportovanými počtami úmrtí pre celé modelované obdobie pandémie na Slovensku

medzi modelovanou a pôvodnou krivkou. Rovnaký trend sa objavil aj v období tretej vlny, keď môžeme opäť medzi krivkami pozorovať odchýlky. Na konci celého obdobia však medzi krivkami nie je možné na obrázku pozorovať takmer žiaden rozdiel, čo znamená, že sa podarilo namodelovať celkový počet úmrtí napriek tomu, že v niektorých úsekoch sa krivky nezhodovali.

Krivky na grafe 26 majú veľmi podobný tvar, avšak odhadnutá zelená krivka celkového počtu prípadov rastie oveľa rýchlejšie a rozdiel medzi krivkami sa postupne zväčšuje. Na konci pozorovanej periódy je odhadovaný celkový počet prípadov 2,42-krát vyšší v porovnaní s počtom reportovaných prípadov. Pomocou použitej metódy sme odhadli, že k 6. januáru 2022 sa ochorením na Slovensku celkovo nakazilo približne 3,365 milióna ľudí, čo predstavuje zhruba 61,5% celkovej populácie Slovenska.

Ak medzi sebou porovnáme jednotlivé vlny, hodnoty parametra β_I ako aj vizualizácia na príslušných obrázkoch svedčia o fakte, že prvá vlna bola jednoznačne najslabšia. V porovnaní s kumulatívnymi hodnotami pre prípady aj pre úmrtia na oboch obrázkoch 24 a 25 sa zdá, ako keby v tomto období nedochádzalo takmer k žiadnym udalostiam. Naopak, najvýraznejšou vlnou podľa hodnoty parametra β_I je tretia vlna z druhej polovice



Obr. 26: Porovnanie reportovaných hodnôt prípadov s odhadovaným celkovým množstvom pre celé modelované obdobie pandémie na Slovensku

roka 2021. Potvrdzuje to aj počet nových identifikovaných pozitívnych jedincov, keď za obdobie od konca júla 2021 do začiatku januára 2022 pribudlo len o 160 tisíc prípadov menej v porovnaní s takmer rok trvajúcim obdobím medzi začiatkom druhej a začiatkom tretej vlny. Na druhej strane počas tretej vlny zomrelo v dôsledku ochorenia takmer 3-krát menej ľudí.

Silu infekcie a mieru infekčnosti choroby v jednotlivých vlnách je možné porovnať aj na základe hodnôt parametra C_u. Pri pohľade na tabuľky 12 - 14 si môžeme všimnúť, že jednoznačne najnižšiu hodnotu má parameter C_{u_1} v prvej z týchto troch tabuliek. To naznačuje, že v prípade prvej vlny, za predpokladu, že by sme boli schopní odhaliť všetkých infikovaných jedincov (hodnota funkcie θ by bola konštantne rovná 1), bolo by možné najviac redukovať šírenie pandémie v porovnaní so skutočnosťou a to až takmer o 78%. V prípade ďalších dvoch vĺn tento parameter dosahuje oveľa vyššiu hodnotu. V druhej vlne by bolo možné dosiahnuť redukciu len o zhruba 39% a v prípade tretej vlny len približne o 30%. Aj tieto výsledky naznačujú, že Delta variant, ktorý bol dominantným variantom tretej vlny, bol mutáciou, dovtedy najrýchlejšie sa šíriacou medzi obyvateľmi.

Podobne ako v prechádzajúcom odseku môžeme postupovať aj v prípade parametra

$\overline{\omega}$. V kapitole 3 sme uvideli, že ide o mieru fatality ochorenia v čase, keď nie sú aplikované žiadne obmedzenia, t. j. $m(t) = 1$. Na základe údajov z Tabuliek 12 až 14 s využitím rovnice (10) zistíme, že parameter $\overline{\omega}$ dosahuje najvyššiu hodnotu počas druhej vlny a to konkrétne 0,87%. V prípade prvej vlny je to približne 0,72% a v prípade tretej vlny je to 0,51%. Ak sa pozrieme na pomer úmrtí k počtu potvrdených prípadov, získame rovnaké poradie vĺn. V období druhej vlny bolo potvrdených 12053 úmrtí zo 773544 identifikovaných pozitívnych prípadov, čo predstavuje podiel na úrovni 1,62%. Nasleduje prvá vlna, v ktorej úmrtia tvorili 1,19% prípadov (31 úmrtí a 2599 prípadov), a na poslednom mieste je tretia vlna, v ktorej úmrtia tvorili 0,71% (4362 úmrtí a 615298 prípadov). Rozdiely medzi mierou fatality v modeli a podielmi zistenými z reportovaných hodnôt sú spôsobené tým, že miera fatality v modeli sa počíta ako podiel úmrtí z celkového počtu prípadov, teda aj neodhalených. Dôležité však je, že na základe numerických výpočtov sme určili rovnaké poradie vĺn.

Na základe výsledkov skúmania, uvedených v predchádzajúcich troch odsekoch, môžeme usúdiť, že ak sa pozeráme na rozsah pandémie, tak spomedzi troch skúmaných vĺn dominuje jednoznačne tretia vlna. Avšak počas druhej vlny sa u pacientov častejšie vyskytovali ťažšie formy ochorenia, čo zvyšovalo nápor na nemocnice a spôsobovalo vyšší počet smrteľných priebehov ochorenia.

Aplikácia modelu na dlhšie časové obdobie priniesla zaujímavé a kvalitné grafické výsledky, a to hlavne na obrázkoch 24 a 25, kde spätne porovnávame namodelované hodnoty s reportovanými údajmi a takým spôsobom model validujeme. Podobne ako v prípade aplikácie na všetky 3 vlny samostatne ide o in-sample validáciu modelu. Tieto 2 obrázky, tak ako aj v každej vlne, ako jediné poskytujú možnosť porovnania výstupov z modelu s realitou a overenie správnosti celého procesu. Na oboch obrázkoch ide o dobré priblíženie reality, ktoré môžeme považovať za úspešné. Ostatné obrázky, ktoré v práci používame, neposkytujú možnosť porovnávať oficiálne údaje s výsledkami modelovania a takúto formu kontroly úspešnosti jednotlivých procesov.

Záver

Hlavným cieľom tejto práce bolo štúdium epidemiologickým modelov, ktoré zohľadňujú skutočnosť, že pri niektorých ochoreniach nie je možné odhaliť všetkých infikovaných jedincov, ktorí prenášajú ochorenie na vnímavých členov populácie. Vzhľadom na situáciu vo svete sme sa rozhodli bližšie študovať šírenie ochorenia Covid-19.

Najprv sme sa zamerali na základný SIR model, na ktorom sme prezentovali teóriu epidemiologických modelov založených na sústave ODR. Popísali sme dôležité parametre, ktoré vystupujú v epidemiologických modeloch.

V kapitole 2 sme predstavili θ-SEIHRD model z článku [12]. Autori do modelu implementovali parameter θ, ktorý vyjadruje predpokladaný podiel nakazených jedincov, ktorých dokážeme identifikovať v rámci celkového počtu infikovaných. Popísali sme všetky kategórie, parametre a funkcie, ktoré v modeli vystupujú. Hlavným výsledkom druhej kapitoly je sústava rovníc (7), v ktorej sme uviedli konečnú verziu, s ktorou sme potom pracovali v ďalších častiach práce pri aplikáciách modelu.

V podkapitole 3.1 sme sa podrobnejšie venovali funkčne definovaným parametrom v modeli a zadefinovali sme predpisy na ich výpočet. Pracovali sme najmä s článkom [12], kde je pôvodný model sformulovaný a použitý na prípad začiatku pandémie v Číne a článkom [23], kde je veľmi podobný model aplikovaný na modelovanie prvej vlny pandémie v Taliansku.

V podkapitolách 3.2 a 3.3 sme popísali metódy, ktoré umožňujú odhadnúť hodnoty parameterov z modelu pomocou dostupných dát. V podkapitole 3.2 sme popísali metódu, ktorá slúži na odhad počtu skrytých infekcií. Tento údaj využijeme pri výpočte hodnoty parametra θ, ktorý môžeme považovať za kľúčový ukazovateľ modelu. Najdôležitejšími výstupmi z tejto časti sú rovnice (21) a (22), pomocou ktorých sme odhadli predpokladané množstvo neodhalených infekčných jedincov a hodnoty funkcie θ. Uvedená metóda poskytuje pomerne vysoký odhad skutočného celkového počtu infikovaných jedincov, čo spôsobuje nízke hodnoty parametra θ, ktoré sme zobrazili na obrázkoch 4, 10, 15 a 22. V podkapitole 3.3 sme sa potom venovali opisu genetického algoritmu, ktorý sme použili na numerický odhad hodnôt parametrov.

V kapitole 4 sme postupy z kapitoly 3 aplikovali na prvú vlnu pandémie na Slovensku. Upresnili sme predpisy funkcií a vyhľadali sme číselné hodnoty, ktoré boli potrebné na

realizáciu numerických výpočtov. Výsledky riešenia optimalizačnej úlohy sme uviedli v tabuľke 4. Porovnanie modelovaných a reportovaných počtov odhalených prípadov ochorenia a úmrtí sme zobrazili na obrázkoch 6 a 8. Podobne sme postupovali aj v prípade druhej a tretej vlny. Výsledky pre tieto vlny uvádzame v stručnosti v kapitolách 5 a 6.

V kapitole 7 sme sa zamerali na aplikáciu modelu na dlhší časový úsek. V tejto kapitole sme vo veľkej miere nadväzovali na výsledky dosiahnuté samostatným riešením pre jednotlivé vlny, keďže hodnoty parametrov sa menili aj v rámci dlhšieho obdobia v závislosti od nástupu novej vlny. Hodnoty parametrov sme preto uviedli v troch samostatných tabuľkách 12 až 14. Najdôležitejším výsledkom kapitoly boli opäť obrázky 24 a 25, ktoré slúžia na porovnávanie výstupov z modelu a reportovaných hodnôt. Na oboch obrázkoch sme dosiahli kvalitnú zhodu medzi jednotlivými krivkami. Možný dôvod väčšej odchýlky na obrázku 25 sme spomenuli v texte ku obrázku.

Použitie nového prístupu k modelovaniu infekčných ochorení prinieslo zaujímavé výsledky. Najdôležitejšími výsledkami sú stanovenie odhadu celkového počtu nakazených ochorením Covid-19 v období od marca 2020 do začiatku januára 2022 na základe odhadu počtu skrytých prípadov infekcie z dát a získanie odhadu vplyvu jednotlivých opatrení, ktoré boli prijaté na šírenie ochorenia v populácii. Podarilo sa nám tiež, odhadnúť, že do 6. 1. 2022 sa ochorením Covid-19 nakazilo takmer 62% populácie Slovenska.

Zoznam použitej literatúry

[1] Allam, Z.: *The First 50 days of COVID-19: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the Pandemic*, Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications, 2020, 1–7

[2] Böhning, D., et al.: *Estimating the undetected infections in the Covid-19 outbreak by harnessing capture–recapture methods*, International Journal of Infectious Diseases, 97 (2020), 197-201

[3] Byrne, A. W., et al.: *Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases*, BMJ open, 10 (2020)

[4] Chao, A.: *Estimating population size for sparse data in capture-recapture experiments*, Biometrics, 45 (1989), 427-438

[5] Dokumentácia programu Matlab, dostupné na internete (14. 1. 2022): https://ch.mathworks.com/help/gads/gamultiobj.html

[6] Dokument ÚVZ SR, dostupné na internet: (18.4. 2022) https://www.uvzsr.sk/docs/info/covid19/final_opatrenie_prevadzky_a_HP_15_10.pdf

[7] Ferrández, M. R., et al.: *Application of the Be-CoDiS model to the 2018-19 Ebola Virus Disease outbreak in the Democratic Republic of Congo*, ResearchGate preprint, 23 (2019), 1-17

[8] Ganyani, T., et al.: *Assessing inference of the basic reproduction number in an SIR model incorporating a growth-scaling parameter*, Statistics in medicine, 37 (2018), 4490-4506

[9] Gašper, J.: *SIR modely s ubúdaním imunity*, diplomová práca, FMFI UK, Bratislava 2020

[10] Harman, R.: *Genetické algoritmy*, prednáška, FMFI UK, Bratislava, 2013, Dostupné na internete (4. 1. 20222): http://www.iam.fmph.uniba.sk/ospm/Harman/GA.pdf

[11] Hethcote, H. W.: *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Review, 42 (2000), 599-653

[12] Ivorra, B., Ferrández, M. R., Vela-Pérez, M., Ramos, A. M.: *Mathematical modeling of the spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) taking into account the undetected infections. The case of China*, Commun Nonlinear Sci Numer Simul., 88 (2020)

[13] Ivorra, B., Ngom, D., Ramos, A. M.: *Be-codis: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread between countries—validation and application to the 2014–2015 ebola virus disease epidemic*, Bulletin of mathematical biology, 77 (2015), 1668 - 1704

[14] Jakhar, M., Ahluwalia, P. K., Kumar, A.: COVID-19 epidemic forecast in different states of India using Sir model, 2020, Medrxiv, dostupné na internete (15. 4. 2022): https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/05/19/2020.05.14.20101725.full.pdf

[15] Johnson, T., McQuarrie, B.: *Mathematical modeling of diseases: Susceptible-infected-recovered (SIR) model*, University of Minnesota, 2009, dostupné na internete (15.3.2022): http://joncannon.net/wp-content/uploads/2013/04/sir-epidemic.pdf

[16] Kermack, W. O., McKendrick, A. G.: *A contribution to the mathematical theory of epidemics*, Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character, 115 (1927), 700-721

[17] Korona.gov.sk, dostupné na internete (15. 4. 2022): https://korona.gov.sk/celoplosne-testovanie-na-covid-19/

[18] Korona.gov.sk, dostupné na internete (15. 4. 2022): https://korona.gov.sk/ako-sa-budu-uvolnovat-opatrenia-uvodne-informacie/

[19] Lauer, S. A., et al.: *The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application*, Annals of internal medicine, 172(2020), 577-582.

[20] Meyerowitz-Katz, G., Merone, L.: *A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates* International Journal of Infectious Diseases, 101 (2020), 138-148

[21] Murray, J. D.: *Mathematical Biology: I. An Introduction*, 3. vydanie, Springer-Verlag, New York, 2002

[22] Ng, T. W., Turinici, G., Danchin, A.: *A double epidemic model for the SARS propagation*, BMC Infectious Diseases, 3 (2003), 1-16.

[23] Ramos, A. M., et al.: *A simple but complex enough θ-SIR type model to be used with COVID-19 real data. Application to the case of Italy* Physica D: Nonlinear Phenomena, 421 (2021)

[24] Rippinger, C., et al.: *Evaluation of undetected cases during the COVID-19 epidemic in Austria*, BMC Infectious Diseases 21 (2021), 1-11

[25] Rocchetti, I., et al.: *Estimating the size of undetected cases of the COVID-19 outbreak in Europe: an upper bound estimator*, Epidemiologic Methods 9 (2020)

[26] Rodrigues, H. S.: *Application of SIR epidemiological model: new trends*, International Journal of Applied Mathematics and Informatics, 10 (2016), 92-97

[27] Ruiz, A. B., Saborido, R., Luque, M.: *A preference-based evolutionary algorithm for multiobjective optimization: the weighting achievement scalarizing function genetic algorithm*, Journal of Global Optimization, 62 (2015), 101-129

[28] Sarría-Santamera, A., et al.: *Towards an Accurate Estimation of COVID-19 Cases in Kazakhstan: Back-Casting and Capture–Recapture Approaches* Medicina, 58 (2022)

[29] TA3, dostupné na internete (8. 4. 2022): https://www.ta3.com/clanok/207551/tretia-vlna-sa-podla-ministerstva-zacala-covid-automat-nechava-slovensko-zelene

[30] Taliansky národný inštitút zdravia, dostupné na internete: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_may_2020.pdf

[31] Tlačová správa MV SR, dostupné na internete (18. 4. 2022): https://www.minv.sk/?tlacove-spravy&sprava=od-25-novembra-je-na-slovensku-vyhlaseny-nudzovy-stav

[32] Tlačová správa MZ SR, dostupné na internete (3. 1. 2022): https://www.health.gov.sk/Clanok?koronavirus-opatrenia-sprisnene

[33] Tlačová správa MZ SR, dostupné na internete (18. 4. 2022): https://www.health.gov.sk/Clanok?covid-19-23-06-2021-okresy-zaockovanost

[34] Tlačová správa MZ SR, dostupné na internete (18. 4. 2022): https://www.health.gov.sk/Clanok?od-januara-vlada-zaviedla-prisnejsi-zakaz-vychadzania-zuzila-okruh-vynimiek

[35] Tlačová správa MZ SR, dostupné na internete (18. 4. 2022): https://www.health.gov.sk/Clanok?vlada-prijala-noveopatrenia-proti-covid-19

[36] Tlačová správa ÚVZ SR, dostupné na internete (15. 1. 2022): https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4061:slovensko-zaznamenalo-prvy-potvrdeny-pripad-ochorenia-covid-19&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153

[37] Tlačová správa ÚVZ SR, dostupné na internete (8. 4. 2022): https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4413:pre-druhu-vlnu-pandemie-covid-19-ma-slovensko-novy-pandemicky-plan&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153

[38] Tlačová správa ÚVZ SR, dostupné na internete (26. 4. 2022): https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4590:britska-mutacia-bola-na-slovensku-u-v-novembri-v-trenine-mohla-pred-sviatkami-dominova&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153

[39] Tlačová správa ÚVZ SR, dostupné na internete (26. 4. 2022): https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4951:variant-omikron-potvrdeny-na-slovensku-v-troch-pripadoch&catid=56:tlaove-spravy&Itemid=62

[40] Tlačová správa ÚVZ SR, dostupné na internete (26. 4. 2022): https://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=5053:dva-roky-od-prveho-potvrdeneho-pripadu-covid-19&catid=56:tlaove-spravy&Itemid=62

[41] Verejná databáza údajov STATdat., Prehľad stavu a pohybu obyvateľstva, dostupné na internete (28.3.2022): http://statdat.statistics.sk

[42] Weiss, H. H.: *The SIR model and the foundations of public health*, Materials matematics, 2013, 1-17

[43] World Health Organization (WHO), dostupné na internete (14. 1. 2022): https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it

[44] World Health Organization (WHO), dostupné na internete (12. 4. 2022): https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/