

## Vírusová kliešťová encefalitída – ďalšia hrozba globálneho otepľenia

Miroslav Mikulecký mladší (1), Miroslav Mikulecký starší (2)

(1) *Klinika infektológie a geografickej medicíny, Lekárska*

*fakulta Univerzity Komenského, Fakultná nemocnica,*

*Bratislava - Kramáre, Limbová ul. 5*

(2) *Department on Biometry and Statistics, Neuroendocrinology*

*Letters (Editor-in-Chief Prof. Peter G. Fedor-Freybergh, MD,*

*PhD, DSc), Stockholm-Bratislava*

### Súhrn

Viacročné časové priebehy ročných počtov nových pacientov s vírusovou kliešťovou encefalitídou v Českej republike, na Slovensku a na Sibíri javia zhodne, hoci v rôznej intenzite vzostupný trend, s výnimkou sibírskych dát štatisticky významný, s významnými periodickými výkyvmi. V sibírskej vzorke sa našla kladná korelácia medzi ročnými priemerami teplôt a počtami chorých, významná najmä pri časovom posune výskytu encefalitídy o 1 až 3 roky neskôr za rok merania teploty. Podobné súvislosti našli inými postupmi aj ruskí a švédski autori. Zdôvodnili ich mechanizmami v rámci otepľovania klímy. Je pravdepodobné, že tento trend bude s ďalším očakávaným otepľovaním pokračovať, ak sa neurobia široko koncipované účinné protiopatrenia. Zistené periodicity sa podobajú niektorým cyklom slnečnej a čiastočne geomagnetickej aktivity. Tento fenomén, pozorovaný v posledných rokoch aj pri iných biomedicínskych časových radoch, vyžaduje ďalšie overenia. Dáva nádej na dokonalejšie poznanie zložitých environmentálnych, ekologických a biomedicínskych vzťahov, ktoré napokon vyústia do vzostupu alebo poklesu incidencie choroby.

### Summary

Years lasting courses of the annual numbers of new patients with the viral tick-borne encephalitis in Czech Republic, Slovakia as well as in Siberia display in agreement, although in various intensity an increasing trend, except the Siberian data statistically significant, with periodic fluctuations, the latter being statistically significant as well. They show certain mutual similarity. In the Siberian sample, positive correlation was found between the annual temperature averages and numbers of patients, significant particularly after the time lag of encephalitis occurrence by 1 to 3 years later after the year of temperature measuring. Analogic relationships were revealed also by authors in Russia and Sweden with the aid of

other methods. They explained them by mechanisms in the frame of climatic warming-up.

It is probable that this trend will be, with the expected further global warming, continued unless widely organized effective contrameasures will be performed. The found periodicities seem to match some cycles of solar and partly geomagnetic activity. This phenomenon, observed in last years also in other biomedical time series, needs further verification and, in a positive case, a detailed study of possible mechanisms of putative influences from cosmos. It yields the hope on better understanding of the complicated environmental, ecologic and biomedical relationships, finally resulting in an increase or decrease of the incidence of disease.

### Úvod

Toto ochorenie – vírusový zápal mozgu prenášaný kliešťom - je známe v dvoch typoch – východnom a západnom. Prvý z nich sa vyskytuje východne od Uralu, má ťažký priebeh a končí v 30% prípadov smrťou. Naš západný typ prebieha priaznivejšie. Iba v 1% vedie k smrti (Máderová 2005). Česká a Slovenská republika ležia v pásme prírodných endemických ohnísk, ktoré sa tiahne od južného Nemecka, Rakúska, Slovinska, Chorvatska a Maďarska severovýchodným smerom k nám – do Českej a Slovenskej republiky, a ďalej cez Poľsko do pobaltských republík. Novšie zasahuje v postupne väčšej miere do južného Švédska. Výskyt nových prípadov ochorenia sa monitoruje už dlhší čas.

Túto zoonózu prenáša dospelý kliešť (najčastejšie *Ixodes ricinus*), ale aj jeho larva a najmä jeho nymfa. Vývojový cyklus týchto článkonožcov je plne závislý na prírodných podmienkach, ktoré sa sezónne aj sekulárne (v priebehu rokov) menia. Ide najmä o teplotu vzduchu, jeho vlhkosť a s tým čiastočne súvisiacu vhodnú vegetáciu, ale aj faunu. Dôležitú úlohu v celom tomto epizootologickom procese totiž hrajú hostitelia – voľne žijúce aj domáce zvieratá, ako napr. srny, hlodavci a mnohí iní, ktorých kliešte nakazia pri cicaní krvi.

Veľmi cenné faktá o vývoji a stave výskytu kliešťovej encefalitídy u nás predložila nedávno Máderová (2005). Zasadila ich informatívne do celoeurópskeho rámca.

V našom príspevku chceme analyzovať údaje z Českej a Slovenskej republiky a z Ruska z hľadiska trendov a periodicít miery postihnutia obyvateľstva v priebehu rokov, prípadne súvisu s klimatickou teplotou.

### Materiál

Spracovali sme ročné údaje o incidencii v Českej republike od roku 1965 do roku 2003 (Beran, 2004), o ročných počtoch nových prípadov v Slovenskej republike od roku 1980 do 2003 (Máderová 2005) a na Sibíri od roku 1955 do 1994 (Dobrotvorskij a spol. 1999). V poslednom prípade máme k dispozícii aj ročné priemery teploty v danej zemepisnej oblasti.

### Metódy

Príslušné časové rady sme analyzovali pomocou Halbergovej kosinorovej analýzy (Bingham a spol.,1982; Kubáček a spol.,1989).Testovali sme prítomnosť lineárneho, prípadne parabolického trendu a niektorých period známých zo slnečnej a geomagnetickej aktivity v spojení s biomedickými javmi (Halberg a spol. 2000, 2001). Ide o periodicitu 21-ročnú (Haleho; Howard 1983), všeobecne známu približne 10.5-ročnú (Schwabeho) a 7-ročnú (geomagnetickú; Jakubcová a Pick,1987), prípadne niektoré ich harmonické, napríklad polovicu z 10.5 rokov, t.j. 5.25 rokov. Posúdime významnosť regresných koeficientov lineárnej alebo parabolickej funkcie a amplitúdy toho-ktorého rytmu, ako aj časovú lokalizáciu jeho vrcholov. Ako hladinu štatistickej významnosti sme zvolili hodnotu pravdepodobnosti omylu prvého typu  $\alpha = 0.05$ .

Okrem výsledných bodových a intervalových odhadov regresných koeficientov a amplitúd s intervalmi 95% spoľahlivosti sme znázornili graficky priebehy príslušných zložených periodických funkcií včítane koridórov 95% spoľahlivosti a 95% tolerancie.

K hlbšej analýze vzťahu medzi klimatickou teplotou a výskytom kliešťovej encefalitídy na Sibíri sme použili skríženú koreláciu (Bartlett, 1953; Komorník a Mikulecký, 2000), t.j. koreláciu s časovými posunmi. "Korelačné" koeficienty tu sú použité ako technická miera lineárneho regresného vzťahu medzi teplotou (veľičinou vysvetľujúcou,explanatory variable) a na ní závislou odpoveďou (response variable) v počte prípadov . Je zrejme,že obrátený smer tejto závislosti by bol nezmyselný. Preto nemôže ísť o skutočnú koreláciu. Významnosť vzťahu budeme hodnotiť podľa pomeru intervalu 95% spoľahlivosti "korelačného" koeficientu k nulovej hodnote: pokiaľ ju neprekročí, pokladáme vzťah za štatisticky významný na hladine  $\alpha = (1 - 0.95) = 0.05$ .

#### Výsledky

Viacročné časové priebehy incidencie vírusovej kliešťovej encefalitídy v Českej republike (Graf 1 hore), ročných počtov nových pacientov s touto chorobou na Slovensku (Graf 1 dole) a na Sibíri (Graf 2 dole) javia zhodne, hoci v rôznej intenzite vzostupný trend. Tento trend je s výnimkou sibírskych dát štatisticky významný, s periodickými výkyvmi, tiež štatisticky významnými. Významné periodické zložky vykazujú istú vzájomnú obdobu, opísanú aj v legendách grafov. Haleho (21-ročný) a Schwabeho (10.5-ročný) cyklus sa teda javia štatisticky významnými vo všetkých troch zemepisných lokalitách. V českých a slovenských údajoch je významná aj druhá harmonická Schwabeho cyklu (5.25 roka) , a napokon iba v českých tiež perioda 7-ročná.

K lepšiemu vzájomnému porovnaniu sme výsledok zo Slovenskej republiky previedli na časové rozmedzie zhodné s údajmi z Českej republiky, tj.na roky 1965 až 2003 (Graf 1 dole). Nápadná je temer presná časová identita v slede vrcholov v Českej republike a na Slovensku. Zdá sa, že to platí dokonca aj pre počiatkové obdobie (1965-1979), keď zo Slovenska máme iba priebeh extrapolovaný z údajov smerom do minulosti. Tento dojem je však nutné brať s rezervou, nakoľko tu slovenské dáta chýbajú. Pozoruhodné je tiež, že prognóza vývoja pre Českú aj

Slovenskú republiku na roky 2004 až 2007 je rovnaká – predpokladá sa ďalší vrchol výskytu.

V sibírskych vzorke sa našla kladná korelácia medzi ročnými priemermi teplôt (Graf 2 hore) a počtami chorých (Graf 2 dole), významná najmä pri časovom posune výskytu encefalitídy o 1 až 3 roky neskôr za rok merania teploty, ale aj bez časového posunu (Tab.1).

#### Diskusia

Dobrotvorskiy a spol. (1999) analyzovali svoj materiál metódou hlavných komponentov. Prvý hlavný komponent koreloval s priemernou ročnou teplotou podobne ako pri našej skríženej korelácii ; pripisovali to globálnemu klimatickému oteplovaniu. Druhý hlavný komponent interpretovali ako regionálne rozdiely s dlhodobými cyklickými zmenami. Podobné súvislosti našli inými postupmi aj švédski autori (Lindgrenová a Gustafson, 2001). Zdôvodnili ich analýzami vývoja faktorov prostredia ovplyvňujúcich možnosti nákazy, v prvom rade v rámci oteplovania klímy. Je pravdepodobné, že tento trend bude s ďalším očakávaným oteplením pokračovať, ak sa neurobia široko koncipované účinné protiopatrenia. O dlhodobých klimatických zmenách u nás informuje Sřešřtik (2000).

Cyklický priebeh chorobnosti na kliešťovú encefalitídu nachádzajú aj ďalší autori, napríklad v Rusku Vereta a spol. (1981) s 3-ročnými cyklami a Karcev (2002) s periodami 17 - 18 a 3 - 4 let , v Estonsku Vasiljenko a spol. (1990) s cyklami 4 - 5 ročnými.

Zistené periodicity sa podobajú niektorým hore spomenutým cyklom slnečnej a čiastočne geomagnetickej aktivity, prípadne ich harmonickým. Tento fenomén, pozorovaný v posledných rokoch aj pri početných iných biomedicínskych časových radoch, vyžaduje ďalšie overenia a v kladnom prípade podrobné štúdium možných mechanizmov takto naznačených vplyvov z kozmu. Dáva nádej na dokonalejšie poznanie zložitých vzťahov, ktoré napokon vyústia do vzostupu alebo poklesu incidencie choroby. Najnovšia informácia o týchto prácach, včítane aktivít autorov prítomnej práce, je k dispozícii na <http://france.elsevier.com/direct/BIOPHA/>.

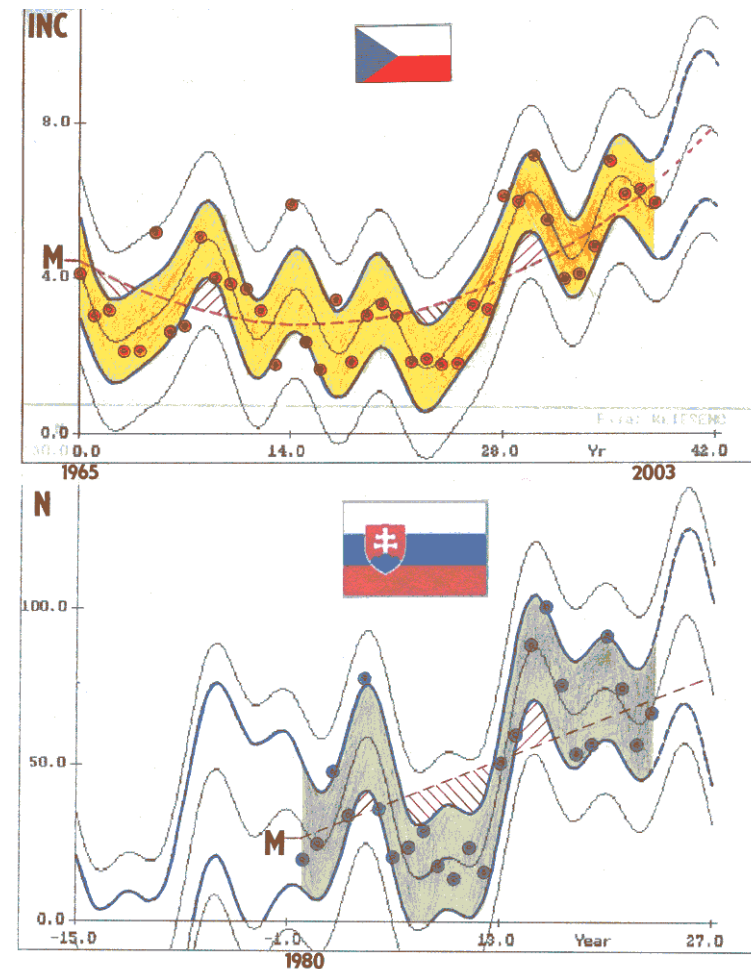
V súlade s definovanou štatistickou neistotou môžu byť zistené periody, aspoň sčasti, štatistickým artefaktom. Ak sú skutočne prítomné, ide v najlepšom prípade o paralelné javy k príslušným kozmogeofyzikálnym javom. Príčinné vzťahy nimi dokázané nie sú. V tomto bode sa náš problém dotýka základnej filozofickej otázky, či sled udalostí za sebou znamená príčinné vzťahy. Známa Humeova skepsa (Meyers 1909, str.652) to popiera. Naproti tomu Masaryk (1884; cituje Němec 2002, str.416) ukázal „možnosť vyvrátiť Humeovu skepsu o kausalitě počtem pravděpodobnosti. Jestliže se určité zjevy po sobě opakují podle naší zkušenosti bez výjimky 100-krát, 1000-krát, 10000-krát atd.,stoupá současně pravděpodobnost, že půjdou po sobě i nadále a že jsou spojeny kausálně.“

Náš spôsob inferenčne-štatistického spracovania dát s cieľom získať prakticky použiteľnú informáciu je v epidemiológii zatiaľ ojedinelý. Spravidla sa nepokročí za naratívny opis grafického znázornenia. Napr.Beran (2004) sa snaží zhrnúť výsledky v Českej republike nasledovne : “Since 1970, the incidence of TBE has

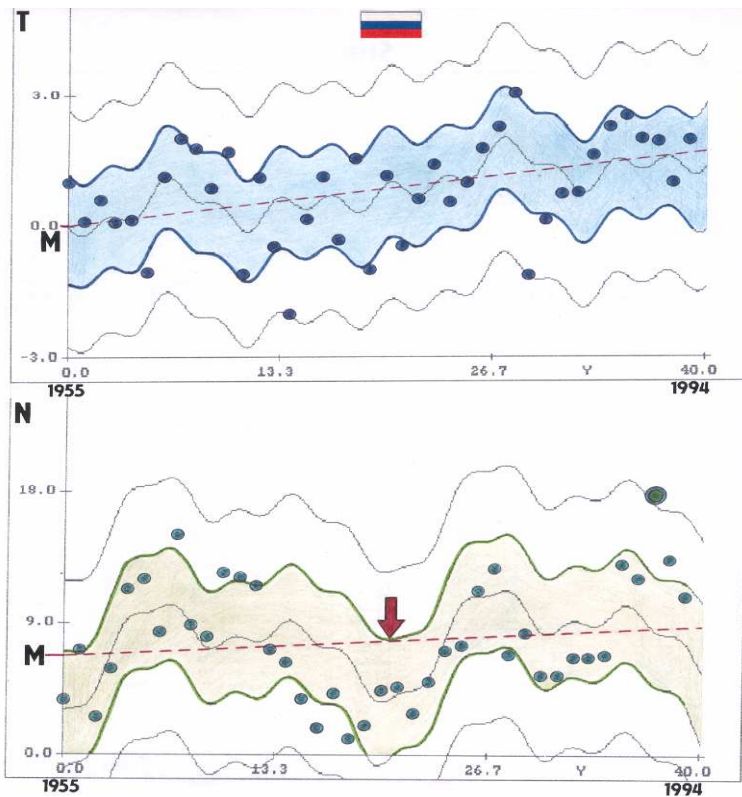
changed twice: during the 1980's, incidence fell by about 30% compared to previous levels, but in 1993 incidence doubled to its present level, about 50% above its pre-1980 level. " Porovnanie s grafom na Obr.1 hore ukazuje, že tento opis realitu príliš zjednodušuje. Ignoruje dôležité detaily, napr. periodicity.

Už niekoľko rokov existuje očkovanie proti tejto chorobe, u nás používané v pomerne malej miere. Na krivkách časového priebehu výskytu choroby jeho priaznivý vplyv nebadat'.

Nakonec „pribalme“ praktickú radu : najjednoduchšou a účinnou ochranou proti infekcii pri prichytení kliešť'a na koži je čo najskoršie pokrytie napadnutého miesta hustou mydlovou penou : umožní to potom útočníka bez poškodenia opatrne vytiahnuť. Najnovšie sa objavili správy o pokusoch vyvinúť vakcínu , ktorá by viedla k zabráneniu prisatia kliešť'a vôbec.



Graf 1. Ročné hodnoty (body) incidencie (zvislá os, INC) kliešťovej encefalitídy v priebehu času v Českej republike 1965-2003 (hore; vodorovná os, Yr=roky) a ročné počty jej prípadov (zvislá os, N) na Slovensku 1980-2003 (dole; vodorovná os, Year = roky). V Českej republike je štatisticky významný parabolický, na Slovensku lineárny vzostupný trend (čiarkovane). V oboch prípadoch sú významné cykly 21-, 10.5- a 5.25-, v Českej republike aj 7-ročné. Užší koridor odpovedá 95% spoľahlivosti (pre priemery), širší 95% tolerancii (pre jednotlivé merania). M = mezor. Významný odklon konfidénčného koridoru od trendu smerom hore alebo dole je vyznačený šrafováním príslušných plôch medzi trendovou líniou a koridórom. Zakreslená je tiež teoretická extrapolácia pre Slovensko do minulosti po rok 1965 a prognóza pre oba výbery do roku 2007.



Graf 2. Ročné priemery teplôt (hore; zvislá os, T, stupne Celsia) a ročné počty prípadov kliešťovej encefalitidy (dole; zvislá os, N) v oblasti Novosibirska za roky 1955–1994 (vodorovná os, Y = roky). Ostatný opis je rovnaký ako u Grafu 1. Trend je v oboch prípadoch lineárne vzostupný. Významný je však iba pre teploty. Cykly (21- a 10.5-ročný) sú významne prítomné iba v priebehu encefalitidy (dole). Šípka označuje čas hranične významného zníženia počtu prípadov.

Tabuľka 1. Hodnoty „korelačného“ koeficientu pre jednotlivé časové posuny. Kladná hodnota posunu znamená vzťah medzi teplotou a neskorším počtom ochorení, záporná opak. Štatisticky významný vzťah\*. 95%S = 95% spoľahlivosť.

Časový posun počtu ochorení (N, roky) v porovnaní s teplotou (T)	„Korelačný“ koeficient		
	Dolná hranica 95%S	Bodový odhad	Horná hranica 95%S
- 2	- 0.138	+ 0.125	+ 0.388
- 1*	0.000	+ 0.256	+ 0.512
0*	+ 0.006	+ 0.306	+ 0.606
+ 1*	+ 0.144	+ 0.406	+ 0.668
+ 2*	+ 0.056	+ 0.360	+ 0.664
+ 3*	+ 0.019	+ 0.325	+ 0.631
+ 4	- 0.032	+ 0.308	+ 0.648

#### Literatúra

Bartlett M.S. (1953). An introduction to stochastic processes with special reference to methods and applications. Cambridge University Press. Cambridge.

Beran J. (2004). Tickborne encephalitis in the Czech Republic. *Eurosurveillance Weekly* vol.8 ,č. 26, 24/06/2004. Internet: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040624.asp>

Bingham Ch., Arbogast B.,Cornélissen G.G.,Lee J.K.,Halberg F. (1982). Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* , vol. 9, str. 397 – 439.

Dobrotvorskij A.K., Jefimov V.M.,Umnov J.V.,Jevstignejeva N.S.,Tolkunova I.I. (1999).Analysis of space and time changes in tick-borne encephalitis morbidity in Novosibirsk region. (In Russian.).*Med. parazit. parazit. bolezni* č.1, str.10-12

Halberg F, Cornélissen G, Watanabe Y, Katinas GS, Burioka N, Internat. BIOCOS \* Group ,et al. (2000). Cross-spectrally coherent 10.5- and 21-year biological and physical cycles,magnetic storms and myocardial infarctions. *Neuroendocrinol Lett* vol. 21, str. 233-258. (\* members from Slovakia are A.Kreze, M.Mikulecký Sen. and M.Mikulecký Jr.)

Halberg F,Cornélissen G,Engebretson M,Siegelová J,Schwartzkopff O.Transdisciplinary biological-heliogeophysical relations at weekly, half yearly and Schwabe-and Hale-Cycle frequencies. *Univ Minnesota Supercomputing Inst Research Report UMSI 2002/4,Minneapolis,MN,USA,and Scripta med (Brno)* 2001, vol. 74, str. 69-73.

Howard R. (1983). 2. Slniečny rytmus, slnečná rotácia a veľkorozmerná cirkulácia. S. 15-21 in: Bruzek A., Durrant C.J, ed. *Ilustrovaný slovník termínov slnečnej a slnečno-zemskej fyziky*. Preložili Knoška Š.,Rušin V.,Rybanský M. Slovenské ústredie amatérskej astronómie, Hurbanovo. 343 str.

Jakubcová I., Pick M. (1987). Correlation between solar motion, earthquakes and other geophysical phenomena. *Ann. Geophys.* 5B, 135-142.

Karcev A.D. (2002). Cyclic morbidity of certain natural foci infections in the Russian Federation..(In Russian.) *Žur Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* č.1, str.23-27.

Komorník J, Mikulecký M. (2000). CrossCor. Výpočtový program. *ComTel*, Bratislava .

Kubáček L, Valach A, Mikulecký M sen. (1989). Time series analysis with periodic components. Výpočtový program. *ComTel*, Bratislava .

Lindgren E, Gustafson R. (2001). Tick - borne encephalitis in Sweden and climate change. *The Lancet* vol. 358, str.16-18.

Masaryk T.G. (1884). *David Humes Skepsis und die Wahrscheinlichkeitsrechnung*. Wien .

Máderová E. (2005). Kliešťová encefalitída na Slovensku. *Via pract.* vol. 2, str. 51- 54.

Meyers Kleines Konversations-Lexikon. (1909). 3.Band. *Bibliographisches Institut* Leipzig und Wien . 1024 strán.

Němec B. (2002). Vzpomínky. *Archiv Akademie věd České republiky*.Řada B, svazek 16. 646 strán.

Sťeščík J. (2000). Long – term climatic changes observed in Prague – Klementinum. *Contrib geophys. geodesy* vol.30, str.169-196.

Vasiljenko VA, Potockij AA, Černyšova MG. (1990). Tick-born encephalitis in Estonian SSR. (In Russian.) *Žurnal mikrobiol., epidemiol. i immunobiol.* č.9, str.43-47.

Vereta L.A., Aleksandrov V.I.,Nikolajeva S.P.,Vladimirova T.P.,Kazanceva S.I. (1981). Kliniko-virusologičeskij analiz zaboljevajemosti klješčevym encefalitom v Chabarovskom kraje. *Žurnal nevropat. psih. imj. S. S . Korsakova* , vol.81 , č.2, s.41-43.