

VŠEOBECNÉ TRENDY VÝSKYTU KLIŠŤOVÉHO VÍRUSOVÉHO ZÁPALU MOZGU V STREDNEJ EURÓPE SA MEDZI KRAJINAMI LÍŠIA: VPLYV OČKOVANIA?

Miroslav Mikulecký mladší (1) a starší (2)

(1) Klinika infektológie a geografickej medicíny, Lek.fak. Univ.Komenského, Bratislava

(2) Vedúci, Odd.biometriky a štatistiky, Neuroendocrinology Letters

(Vedúci redaktor Prof.MUDr.P.Fedor-Freybergh, PhD, DSc.), Stockholm-Bratislava

Úvod

Na minuloročnom úpickom seminári sme analyzovali (Mikulecký ml.a st.,2006) sekulárne priebehy výskytu kliešťom prenášanej vírusovej encefalitídy (TBE) v Českej (1965-2003) a Slovenskej (1980-2003) republike, ako aj na Sibíri. V jednej aj druhej republike sa zistili významné vzostupné trendy. Tie by mohli svedčiť nielen o narastajúcom vplyve globálneho otepľovania na celý biologicko-ekologický proces vzniku nákazy ľudí, ale súčasne azda aj o nedostatočnom stupni očkovania populácie proti tejto chorobe. Okrem toho sa našli v údajoch z oboch republík významné cykly s dĺžkami period 21, 10.5 a 5.25 roka, podobné tým, ktoré sú známe zo slnečnej aktivity typu Wolfových čísiel, a s periodou 7 rokov, jednou z dominant spomedzi kratších cyklov geomagnetickej aktivity, prítomnou iba v údajoch z Českej republiky.

Cieľ

Túto analýzu teraz rozšírime na ďalšie dva stredoeurópske štáty s hlavným cieľom vzájomne porovnať lineárne trendy v každej z týchto stredoeurópskych krajín.

Materiál

Okrem údajov z dvoch spomenutých republík (Beran,2004; Máderová, 2005) sme spracovali tiež údaje z Rakúska (1975-2001) a Maďarska (1978-2000). Získali sme ich z Internetu (Anonym 2002).

Metódy

Použila sa kosinorová analýza (Bingham a spol.,1982; Kubáček a spol., 1989) k testovaniu prítomnosti lineárneho trendu a Haleho (21-ročného) a Schwabeho (10.5-ročného) cyklu, ako aj cyklu geomagnetickej aktivity s periodou 7.04 rokov. Lineárny trend je vyjadrený pomocou lineárneho regresného koeficientu. Okrem aproximovaných chronogramov pre údaje z Rakúska a Maďarska budú prezentované príslušné bodové a 95% konfidenčné intervaly koeficientov v prepočte na percentá z príslušného mezoru, t.j. strednej hodnoty periodickej fluktuácie. Grafy znázorňujúce vývoj situácie v Českej a Slovenskej republike boli súčasťou minuloročného zdedenia (Mikulecký ml. a st., 2006). Rozdiel je iba v tom, že teraz sa aj pre údaje z Českej republiky použil lineárny trend, aby výsledky bolo možné porovnávať so Slovenskom, Rakúskom a Maďarskom, kde je lineárny trend najvhodnejší. V jednom prípade sa ukázalo potrebným testovať rozdiel dvoch lineárnych regresných koeficientov a stanoviť jeho interval spoľahlivosti. Použila sa k tomu stredná chyba rozdielu, daná odmocninou zo súčtu štvorcov obidvoch stredných chýb porovnávaných regresných koeficientov. Štatistická významnosť sa hodnotila na hladine chyby $\alpha = 0.05$. Z toho vyplýva aj 95% (100% \cdot [1- α]) pravdepodobnosť pre konfidenčné a tolerančné intervalové odhady. Tie budú pri hodnotení výsledkov uprednostňované pred p - hodnotami v súlade s inferenčným charakterom prezentácie výsledkov, optimálnym pre ich prevod do praxe a známym od čias vzniku induktívnej štatistiky, teda od začiatku minulého storočia (Fedor-Freybergh a Mikulecký,2005).

Výsledky

Priebehy ročne registrovaných údajov sú na Grafe 1 pre Rakúsku spolkovú republiku a na Grafe 2 pre Maďarskú republiku. Vyznačené sú aj lineárne trendy, v oboch prípadoch štatisticky významne klesavé. V rakúskych dátach sa ukázala tesne významnou prítomnosť 21-ročnej Haleho periódy, v maďarských údajoch sa podobne zistil ešte aj cyklus 10.5-ročný (Schwabeho).

Lineárne trendy – hlavný predmet záujmu v prítomnom zdedení - štatisticky významne stúpajú pre Českú a Slovenskú republiku, kým pre Rakúsko a Maďarsko významne klesajú. Jednotlivé bodové odhady ročných zmien (s dolnou a hornou 95% konfidenčnou medzou, všetko vyjadrené ako % mezoru) sú nasledujúce: Česká republika +2.0% (+0.4%, +3.5%), Slovensko +6.9% (+2.9%, +10.9%), Rakúsko -3.7% (-4.8%, -2.6%) a Maďarsko -2.9% (-4.5%, -1.3%). Z týchto hodnôt je zrejmé, že k vzájomnému prekrývaniu intervalov spoľahlivosti dochádza medzi dvoma výsledkami (českým a slovenským) so štatisticky významným vzostupom chorobnosti na jednej strane a medzi dvoma výsledkami (rakúskym a maďarským) so štatisticky významným

poklesom chorobnosti na strane druhej. Pohľad na intervaly spoľahlivosti pre Rakúsko a Maďarsko svedčí proti štatisticky významnému rozdielu výsledkov v týchto dvoch krajinách. Porovnanie výsledkov v Českej a Slovenskej republike však ukazuje iba malý prekryv intervalov. Vzostup je na Slovensku o 4.9% strmší, s intervalom 95% spoľahlivosti od +0.8% až po + 9.0%, čo dokladá štatisticky významný rozdiel. Diferencia medzi tou-ktorou krajinou so vzostupom a tou ktorou krajinou s poklesom je, pravda, evidentne štatisticky významná – ukazuje to už púhe porovnanie príslušných intervalov spoľahlivosti.

Diskusia

Nález niektorých kosinusoidálnych priebehov sotva možno nazvať periodicitou, ktorá by spoľahlivo odrážala nejaké súvislosti s kozmogeofyzikálnym prostredím. Istý význam by mohli mať v kontextu s podobnými nálezmi z iných lokalít a z iných, najmä podstatne dlhších časových intervalov. Zakomponovanie periodických funkcií do regresných výpočtov však môže prispieť k spoľahlivejšiemu stanoveniu trendov a k lepšej predpovedi ako pri prostej lineárnej regresii.

Tým, že sa teraz pre údaje z Českej republiky pre porovnateľnosť s ostatnými krajinami použila aproximácia lineárnym trendom, sa stratila informácia dôležitá z iného hľadiska. Po prvé, fitácia dát bola lepšia s parabolou (koeficient determinácie 0.737) ako s priamkou (koeficient determinácie 0.516). Po druhé, pri parabolickom trende s významným lineárnym aj kvadratickým regresným koeficientom boli všetky testované cykly – Haleov, Schwabeho, jeho druhá harmonická a perioda geomagnetickej aktivity štatisticky významné. Tento jav sme už pozorovali viac ráz – priliehavší trend odhalí prítomnosť viacerých rytmov. Po tretie, parabolický trend spolu s vernejšou prezentáciou cyklov determinoval prognózu pre roky 2004 až 2006: podľa nej pôjde o prudký nárast prípadov v Českej republike až k incidencii s hornou tolerančnou medzou v hodnote 10.8 prípadov na 100 000 obyvateľov a s hornou konfidenčnou medzou v hodnote 9.8 v roku 2006. A temer presne to sa skutočne stalo (Chmelík 2007). Aproximácia dát s lineárnym trendom by takú prognózu nedovolila.

Najdôležitejším nálezom sú navzájom sa lišiace trendy vývoja epidémie v štyroch stredoeurópskych štátoch, navzájom susediacich. Značné rozdiely medzi ich dvoma skupinami naznačujú iné vplyvy ako prírodné. Vzniká podozrenie, či nie sú podmienené rôznou úrovňou očkovania. Pre túto domnenu sa zdá svedčiť skúsenosť z Rakúska. Najvýraznejšiemu úbytku prípadov behom rokov sa zdá odpovedať najvyššie (86%) pokrytie populácie očkovaním proti kliešťovej encefalitíde (Heinz a Kunz, 2004). Pokusy zistiť obdobné údaje v Maďarsku, Česku a na Slovensku zatiaľ stroskotali.

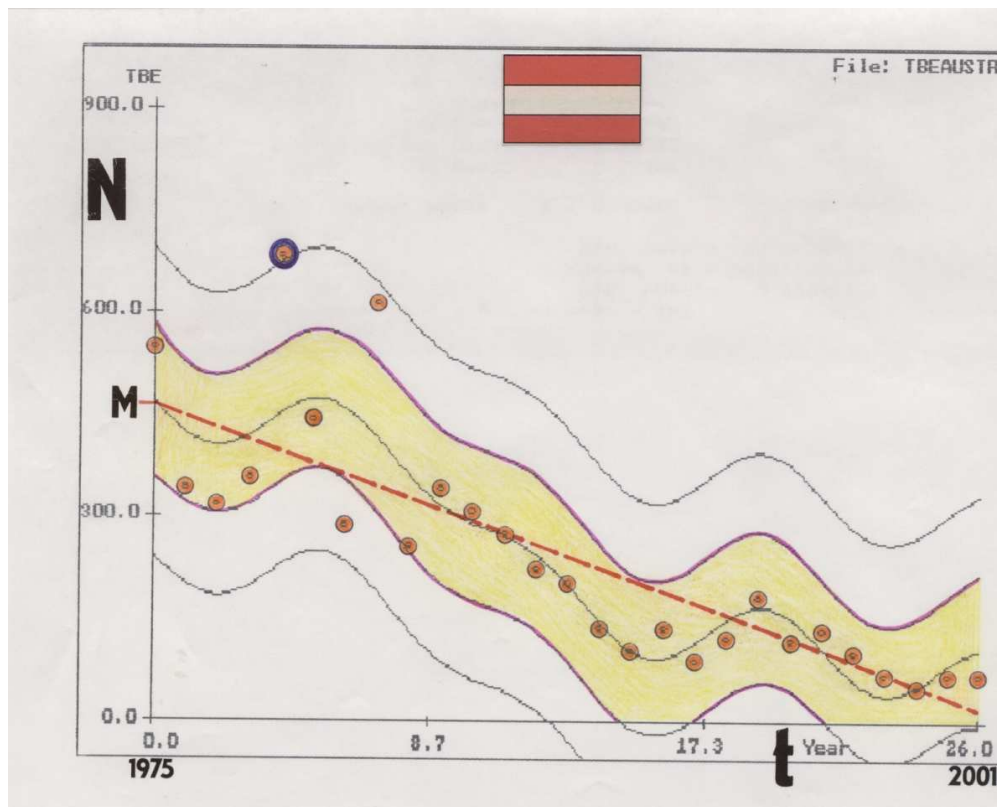
Záver

Posolstvo vyplývajúce z tohto zdelenia, napriek údajom starým 4 až 7 rokov, nastoluje urgentne potrebu zintenzívniť očkovanie proti tejto nebezpečnej chorobe v štátoch bývalého Československa. Je to potenciálne život zachraňujúce opatrenie, nakoľko aj u nás sa občas objavujú úmrtia v súvislosti s touto chorobou. V Česku v roku 2006 zaznamenali 3 také prípady (Chmelík 2007).

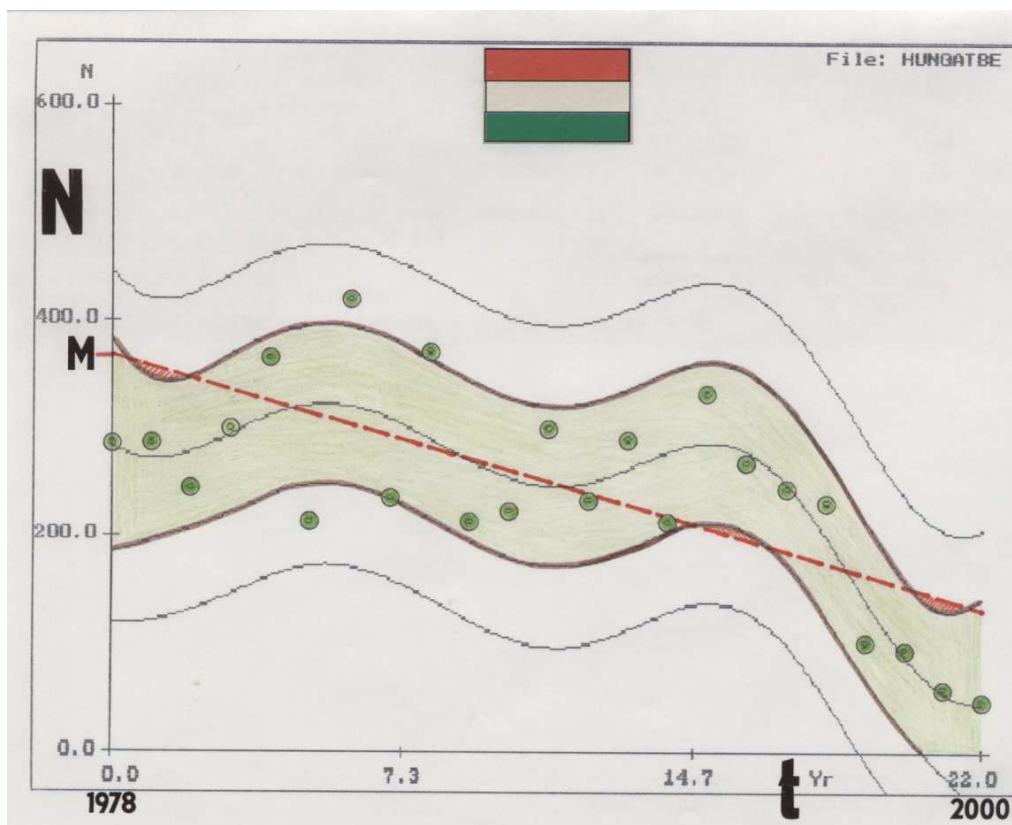
Abstract.

General trends of the occurrence of tick borne viral encephalitis in Middle Europe differ between countries: influence of vaccination?

A regression analysis of the time series of yearly registered occurrence of new cases of tick borne viral encephalitis resulted in differing linear trends : increase in Czech Republic (1965-2003) by 2.0% per year, in Slovak Republic (1980-2003) by 6.9% per year, and decrease in Austria (1975-2001) by 3.7% per year as well as in Hungary (1978-2000) by 2.9% per year. In agreement with these results, Austria is the country with the highest (86%) coverage of TBE vaccination . It is therefore mandatory to increase the vaccination rates in corresponding countries. The need for that became particularly urgent in Czech Republic where the recent data document an extreme rise of the new cases of the disease, in agreement with our prognosis one year earlier.



Graf 1. Počty ročne zistených prípadov (N, krúžky; tolerančný deviant hrubo) kliešťového vírusového zápalu mozgu v Rakúskej spolkovej republike v priebehu času (t; 1975-2001). M = mezor. Štatisticky významný lineárny zostupný trend čiarkovane. Užší koridor odpovedá 95% spoľahlivosti, širší 95% tolerancii. Názna hrianične významného zvýšenia hodnôt oproti trendu v rokoch 1980-1981, zníženia v rokoch 1990-1991.



Graf 2. Obdoba Grafu 1 pre Maďarsko v rokoch 1978 až 2000. Významný pokles (1979 a 1999) a vzostup (1994) koridoru 95% spoľahlivosti vzhľadom ku trendovej priamke je vyznačený šrafovaním plochy vzniklej medzi koridorom a priamkou.

Literatúra

Anonym. Annual case numbers of tick-borne encephalitis in European countries,1970-2001. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/020606.asp>.

Beran J. Tickborne encephalitis in the Czech Republic. Eurosurveillance Weekly 2004, 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.Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia 1982, vol. 9, str. 397 – 439.

Fedor-Freybergh PG, Mikulecký M. From the descriptive towards inferential statistics: Hundred years since conception of the Student's t-distribution (Editorial). Neuro Endocrinol Lett 2005, vol. 26, str. 167-172.

Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. Arch Virol 2004, vol.18, Suppl., p.201-205.

Chmelík V. Klíšťová meningoencefalitida – aktuální situace v ČR, onemocnění a očkování. Remedia 2007, vol.17, str.82-88.

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

Máderová E.Klíšťová encefalitída na Slovensku. Via pract. 2005, vol. 2, str. 51- 54.

Mikulecký M.ml., Mikulecký M.st. Vírusová kliešťová encefalitída – ďalšia hrozba globálneho otepľovania. Bulletin Človek ve svém pozemském a kosmickém prostředí. Úpice 2006. V tlači.

Redakční rada se neztotožňuje s použitou metodikou matematického zpracování prezentovaných dat