

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Spatial and spatio-temporal studies on pathogens**  
**Tanulmányok patogének tér- és időbeli mintázatának**  
**vizsgálatában**

Solymosi Norbert

Témavezető: Dr. Rózsa Lajos DSc.



DEBRECENI EGYETEM

Juhász-Nagy Pál Doktori Iskola

Debrecen, 2009.



## Introduction

For years, my main topic has been studying spatial aspects of various phenomena. Mostly I worked on veterinary epidemiology, but sometimes I was involved in human health related or social science studies. In this dissertation I collected some of my works in connection with veterinary spatial, spatio-temporal epidemiology.

As a zoonosis and an incurable disease, rabies has always been given due respect both in human and veterinary medicine. In Hungary up to 1954 there were just the urban rabies, spread by dogs. The sylvatic form rabies appeared in 1954, from the North-East direction. In Europe the reservoir and primary perpetrator of this form of disease is the red fox. Up to 1970 sylvatic rabies became endemic in Hungary. To decrease the risk of infection an oral vaccination campaign was started in Hungary to immunize the foxes. In the spreading of the infection by foxes there are two natural borders in Hungary: the Danube and the Tisza River. There is low possibility that the foxes go through these rivers. By this cogitation these different regions are handled in the immunization as independent areas. First the oral vaccination was started in the region beyond the Danube. From October 1996 up to 2000, the whole western part of the country was involved to the immunization. Since 2000, the oral immunization process is being done in the central part of the country. According to our goal to understand the epidemiological properties of rabies in Hungary, to analyse the effectiveness of eradication program we performed analyses on the temporal, spatial and spatio-temporal properties of reported rabies cases in Hungary.

In the estimation relative risk of rabies occurrence I used Bayesian models as well. In spatial epidemiology the usage of the Bayesian methods is increasing. To make the spatial Bayesian modelling easier I have developed a tool for preparation of data and maps to help the user of GeoBUGS.

We had some interesting experiences using Moran's  $I$  method in analyses of spatial clustering of rabies cases. Moran's  $I$  is a frequently used statistic for quantifying spatial clustering.  $I$  measures the spatial autocorrelation of the variable of interest with respect to the neighborhood structure of the spatial

regions to be analyzed. It serves as a basis of local as well as global tests. The variable of interest may vary from count data, i.e. incidence or prevalence, to rates and proportions. The null hypothesis of Moran's test is the lack of autocorrelation. Traditionally the null distribution of  $I$  is determined on the basis of distributional assumptions and asymptotic normal theory. Another method to determine the null distribution, which is regarded more reliable in practice, is based on a permutation argument relying on the assumption of exchangeability under the null hypothesis. It simply means that under the null hypothesis permuting the values of the variable of interest does not affect the distribution of  $I$ . Under this assumption, the null distribution can be determined either theoretically or by Monte Carlo simulation, generating a large number of random permutations of data. If exchangeability does not hold, the  $p$ -value obtained from the test may be invalid, i.e., the test may falsely detect significant autocorrelation or clustering (the actual Type I error rate may be higher than the nominal one). It is often quite clear how exchangeability depends on the choice of the variable to analyse. If incidence is known to be proportional to population size and population size varies from region to region, then exchangeability requires the use of rate (incidence per 10000 inhabitants) rather than raw incidence counts. This is the case for many chronic or non-infectious diseases. For a contagious disease, however, the assumption of proportionality may not hold. Dependence of incidence on population density may not be linear, that is, a two times bigger population density may result in an incidence more than twice as much. In this case, the use of rate does not ensure exchangeability.

Researchers typically do not search for spatial clustering due to known factors like population size or age distribution. They would rather eliminate the effects of those explanatory variables to avoid results which trivially mirror the pattern of a known factor, like e.g. the clustering of urban-rural areas in the country. So the natural null hypothesis sounds like lack of autocorrelation after controlling for the uninteresting or known explanatory variables. Sometimes it is rather puzzling how to eliminate the effects of some factors or how to adjust or standardize observed values to ensure exchangeability.

These prompted us to deal with the null distribution of the test statistic. We developed a stratified Monte Carlo method to obtain the null distribution of  $I$ . The Aujeszky's disease virus (ADV) belongs to the family of Herpesviridae which establishes a lifelong persistent infection with intermittent shedding of the virus. The infection can cause clinical disease with neurological symptoms in suckling and weaned pigs and respiratory or reproductive disorders in grower-finisher and adult animals. Pigs are the only natural host of ADV. Other animals found on farms (such as rats and mice) are dead-end hosts. The main route of transmission of ADV among swine populations is the physical contact between infected and susceptible animals. Less important for the transmission are fomites such as feed, vehicles or artificial insemination. Other routes of infection of susceptible populations are long-distance airborne transmission and vector-mediated transmission. The distances among swine populations and the surrounding topographical features might be important for the last two routes. The health status of the pig population and the success in eradication of Aujeszky's disease (AD) are influenced by the geographic population density. Nevertheless, the effect of the geographical features on the spread of infection has been a rarely investigated topic. At the end of the nineties I was invited by *+István Medveczky* into the analysis of the results of countrywide Aujeszky's disease eradication program. At county level we published an environmental association paper from this disease.

In recent years the importance of climate change has been rapidly growing in most disciplines, including agriculture, health, ecology, economy and social science. Since 2007 I have been working on studying the possible associations of animal health and climate change. Based on climate and other environmental (e.g. landcover) datasets, researchers can model environmental associations and/or predict spatial distribution of diseases. Due to climate change expectedly new vector-borne diseases may appear in the temperate zone. For modelling the spatial pattern changes in disease distributions due to global changes we are studying the environmental similarity of different sites of Earth. In this work we try to find sites on the Globe where the climate in the past is close to the future climate in Hungary. Identifying similar areas we could predict for which pathogens the climate of Hungary will be

suitable. For this modelling we need adequate data sources. For researchers working on near-term and far-term modelling the Tyndall Centre for Climate Change Research produced two data sets based on different climate scenarios: the TYN SC 1.0 and the TYN SC 2.0. The first one is projected onto a 10-min spatial resolution grid over Europe, while the second is projected onto the whole globe with a  $0.5^\circ$  grid. These data sets contain future climate data comprising five parameters on a monthly basis. Besides these data sets the Tyndall Centre also provides the CRU TS data sets of the observed monthly meteorological data in the 20<sup>th</sup> century containing nine parameters. The CRU TS data set is on the same grid as TYN SC 2.0. The TYN SC data sets are free on request. The newest version of CRU TS data set is also freely downloadable. Although some Fortran programs are available for managing the TYN SC data sets, their use may prove to be difficult for a non-expert user. As a first step of my work I developed a tool to make easier the usage of climate data sets produced by Tyndall Centre.

## **Results**

### **Rabies**

In one of our studies the goal was to analyse the fox rabies cases time series from 1967 to 2001 and to identify its main characteristics. In this study, we concentrated on extreme fluctuations in rabies cases. Extreme fluctuations are low-probability, high-consequence events representing the majority of total losses. Understanding the size distribution of extreme events makes it possible to assess the risks of outbreaks. We determined the distributions of extreme fluctuations which is a scale invariant power law distribution for both time series investigated. Scale invariance in the distributions of the sizes of fluctuations in complex dynamical systems has been explained on the basis of mechanical models of natural and engineered systems. In our case we could find an Highly Optimized Tolerance (HOT) theory explanation. Due to the fact that the exponent of the power law is related to the dimensionality of the process, we could show how immunization changed the structure of the problem. This kind of analysis can help estimate the effects of eradication

programs and to assess the risk of epidemic outbreaks. We think that HOT theory gives a reasonable explanation for the value of the IPL exponent and for the change in it. Our results showed that the effective dimensionality of our problem changes from two to one.

Spatial clustering analyses showed that in the Transisza region between 1990-2001 rabies cases were aggregated and not sporadic. The results of Knox's spatio-temporal clustering tests resulted in the fact that the clustering of case occurrence is altering according to year and region. In the Transdanube region until 1996 (except for 1992) there was significant clustering in space-time. It seems that in years with high case number the test found clustered occurrence of disease. Since 1996 in three years (1998, 2000, 2001) there was no significant clustering demonstrable. In the region between the Danube and Tisza we have found clusters in years with a higher and not with lower case number. The oral vaccination program started in this region in 2000, in that year the cases were clustered. In the following year it had no clusters, just like in the Transdanube region. In the Transisza region we found clusters in fewer years, than in the two other parts of the country. In years with a higher case number in this region clusters were detectable as well. In three years (in 1990, 1996 and 1999) in every parts of Hungary the rabies cases among red foxes were clustered.

### **Null distribution of Moran's $I$**

We proposed a method for the case in which the variable of interest is in a presumably monotone but unknown relationship to an observed covariate. (If we know the type of relationship, e.g. quadratic, logarithmic, etc., then the best to do is to standardize the values by this function.) Our results showed that, if the variable of interest has high correlation with the size of observational units or population then it is a good choice to stratify the recordset to homogeneous subsets as the base of the Monte Carlo permutation. Here the subset size was arbitrary. Further research may focus on developing a method to define homogeneous strata. For example, to reduce the correlation within the subsets by spalling.

## **Aujeszky's disease**

A Geographic Information System (VetEpiGIS) was developed to analyze the ADV (Aujeszky's disease virus) sero-status in large-scale pig units regarding certain geographical features in a county of southern Hungary. The ADV sero-statuses were collected from all swine units in Csongr ad county in 1998-2000. The units' coordinates were combined with a vector graphical digital map of the county. Logistic regression tested the associations between sero-status of large-scale units and presence of topographical features, other units and villages in the neighborhood. The term "neighborhood" was defined by circular zones with a radius of 1-10 km around the unit. Presence of a lake or highway showed positive association with seropositive status of the unit, while in case of forests and uninfected farms the association was negative.

## **Software development**

### **maps2WinBUGS**

For Bayesian spatial modelling, GeoBUGS is a widely used tool incorporated in WinBUGS and OpenBUGS. The map format that GeoBUGS own map format uses differs from the standard formats used in geographical information systems (GIS). I have developed a tool (maps2WinBUGS) which helps the user prepare maps and tabular data to be used in GeoBUGS. With this tool one can obtain adjacency lists, manipulate maps and visualize the results of runs. By the script wizard one can generate BUGS or R scripts using three different models based on own map and data. The resulting maps can be exported into different image and GIS file formats (ESRI shape and Google Earth files).

### **TETYN**

I developed TETYN with the aim of making it easier to extract certain parts from the above described data sets. The climatic data sets contain precursors for the different parameters that are actually calculated from these precursors. The results of TETYN queries can be saved as comma separated values (CSV) or ESRI shape files. In both formats the records represent the gridboxes and columns containing the monthly data.

## Bevezetés

Jelen dolgozatban a térbeli-, tér-időbeli állatorvosi epidemiológia témakörében végzett olyan kutatások eredményeit gyűjtöttem össze, amelyekben meghatározó szerepem volt.

Mint zoonózis és gyógyíthatatlan betegség, a veszettség mind humán, mind állategészségügyi szempontból fontos. Hazánkban a veszettség 1954-ig úgy nevezett „urbanus” formában fordult elő, aminek terjesztésében központi szerepe a kutyáknak volt. A betegség ún. „sylvaticus” formája a II. világháború után a Baltikumból Nyugat, Dél-Nyugat felé terjedt és érte el hazánkat is. Ebben a formában a fertőzés fenntartója a vörös róka egész Európában. Magyarországon a betegség előfordulásának visszaszorítása céljából 1992 óta különböző méretű területeken folyik a rókák orális immunizációja. Vizsgáltuk a veszettség hazai előfordulásának időbeli- és térbeli mintázatát, mind az immunizáció előtti, mind pedig az azt követő időszakra vonatkozóan. A betegség térbeli rizikó-elemzése során térbeli Bayes-i modelleket alkalmaztunk. A térbeli Bayes-i modellezésben általánosan elterjedt szoftver a GeoBUGS, amely része a WinBUGS és OpenBUGS alkalmazásoknak. A GeoBUGS által használt térképi formátum eltér a térinformatikai rendszerekben (GIS) általánosan használt formátumoktól, valamint egyes, az elemzésekhez fontos funkciója nem ismert módon működik. Az egészséggel kapcsolatos adatok térbeli mintázatelemzése során több nehézségbe ütköztem a szoftver használata közben. A modellezést megkönnyítendő fejlesztettem a maps2WinBUGS alkalmazást. A veszettség térbeli halmozódásával kapcsolatos elemzéseink során a témakörben használatos Moran-féle  $I$  statisztika null-eloszlásának meghatározására egy rétegzett Monte Carlo eljárást dolgoztunk ki. A Moran-teszt nullhipotézise a korrelálatlanság, azaz a térbeli autokorreláció hiánya. A statisztika null-eloszlását vagy aszimptotikusan (normális vagy permutációs aszimptotikát használva), vagy pedig Monte Carlo-módszerrel szokták meghatározni (permutációs vagy randomizációs teszt). Gyakran nyilvánvaló, hogy a felcserélhetőség teljesülése miképpen függ a vizsgált változó megválasztásától. Például ha a területeken élő népesség létszáma eltérő, akkor jobb, ha a változó nem az esetszám (a megbetegedések megfigyelt száma), hanem a populációra vetített

rátá (az 1000 lakosra jutó megbetegedések száma). A vizsgált változó ilyen módon történő megválasztása tulajdonképpen a mért értékeknek a felcserélhetőséget biztosító „közös nevezőre hozása”, amelyet a továbbiakban standardizálásnak nevezünk. Ha a felcserélhetőség nem teljesül, akkor az elsőfajú hiba valószínűsége a névleges 5%-nál magasabb lehet. A nyers, megfigyelt adat gyakran az esetek abszolút száma. Ha azt gyanítjuk, hogy ezt használva a felcserélhetőség nem teljesül, akkor kereshetünk olyan változót, amellyel standardizálva vélhetően már teljesülni fog. Elképzelhető azonban, hogy nem a megfelelő változót választjuk, sőt az is, hogy a megfelelő változó nem is áll rendelkezésünkre.

Az Aujeszky-betegség sertésállományokban jelentős gazdasági károkat előidézni képes vírusos fertőző betegség. A fertőzés leggyakrabban állatról-állatra, közvetlenül terjed. Emellett más terjedési útvonalak is ismeretesek. A sertésállományok közötti egyéb terjedésben szerepet játszhatnak az azt elősegítő, illetve gátló környezeti tényezők. Sertésstelepek Aujeszky-betegségre vonatkozó szerostátuszának környezeti tényezőkkel való összefüggéseire vonatkozóan Csongrád megyében készítettünk tanulmányt.

Az utóbbi években számos területen (pl. mezőgazdaság, egészségügy, ökológia, közgazdaság, társadalomtudományok) növekszik a figyelem a klímaváltozással kapcsolatban. Számos tanulmány foglalkozik a változásokhoz való alkalmazkodás fontosságával. Az emberek és állatok egészségét számos oldalról érinthetik a globális változások. A fertőző betegségek földrajzi elterjedtségének mintázatváltozása is ilyen. Munkánk során mi is foglalkozunk olyan modellezésekkel, amelyek segítségével előrejelezhetjük, hogy milyen új fertőző betegségek megjelenésére számíthatunk, illetve az endémiások térbeli mintázatában milyen átalakulások várhatók a globális változások függvényében. A kutatóknak, döntéshozóknak szükségük van olyan, a jövőre vonatkozó klíma-modellekből származó adatforrásokra, amelyek alapján kvantitatív elemzéseket, modellezéseket végezhetnek az egyes témakörökben. Ezt felismerve számos intézmény, szervezet hoz létre a kutatók számára elérhető adatállományokat klíma-szenáriók alapján. Ilyen adatállomány például azok számára, akik rövidtávú vagy hosszútávú modellezéssel foglalkoznak, a Tyndall Centre for Climate Change Research által létrehozott TYN SC 1.0 és

a TYN SC 2.0. Előbbi Európára 10 perces térbeli felbontású rácson, míg az utóbbi a teljes Földre vonatkozóan tartalmaz adatokat 0.5°-os felbontásban. Az adatállományok öt klimatikus paraméter havi értékeinek kiszámítására tartalmazznak adatokat. A jövőre vonatkozó adatok mellett fontosak a múlttra vonatkozó klimatikus adatok is, egységes térbeli felbontásban. A Tyndall Centre ilyen adatállományt is rendelkezésre bocsát, mint pl. a CRU TS 2.0, amely a XX. századra vonatkozóan tartalmaz havi klimatikus adatokat ugyanazon a térbeli felbontáson, mint a TYN SC 2.0. Mindegyik adatállomány ingyenes és szabadon felhasználható. Habár néhány Fortan program elérhető az adatállományok kezelésére, ezek alkalmazásához speciális szoftver-környezetre és programozói ismeretekre van szükség, ami az alkalmazott tudományok művelői esetén sokszor hiányzik. Az adatok könnyebb kezelését segítő fejlesztettem a TETYN elnevezésű alkalmazást.

## **Eredmények**

### **Veszétség**

Létrehoztunk egy adatbázist, amely térbeli referenciával tartalmazza a hazánkban 1958 és 2001 között bejelentett veszétség-eseteket. A bejelentett veszétség-esetek időbeli mintázatának elemzése során különös figyelemmel fordultunk a betegség előfordulásának extrém ingadozása felé. Az extrém ingadozások alacsony valószínűségű, de komoly következményeket magukban rejtő események. Az extrém események eloszlásának vizsgálata lehetőséget adhat a kitörések veszélyének becslésére. Az 1967 és 2001 közötti összes dunántúli esetet és az immunizálás utáni eseteket vizsgáltuk. Az extrém ingadozások eloszlásának vizsgálatakor azt találtuk, hogy az jól közelíthető egy skálafüggetlen hatványfüggvény-eloszlással, mindkét idősorra vonatkozóan. Komplex dinamikus rendszerekben az ilyen jellegű eloszlások interpretációjára számos elméleti modellt alkalmaznak. Egyik ilyen a Highly Optimized Tolerance elmélet, melyet a hatványfüggvény kitevőjének értelmezését segítő mi is használtunk. Figyelembevéve a hatványfüggvény kitevőjének sajátosságát arra vonatkozóan, hogy a vizsgált folyamat dimenzionalitásával mutat összefüggést, arra a következtetésre jutottunk, hogy az immunizálás a terjedés térbeli

szerkezetét változtatta meg. Az eredmények azt jelzik, hogy a terjedés korábbi kétdimenziós volta az immunizálás következtében egydimenzióssá változott, mivel a fertőző forrás környezetében az immunizált egyedek jelenléte a minden irányba történő terjedés ellen hat.

A térbeli mintázat elemzése során a Tiszántúlon 1990 és 2001 között rókákban előfordult és bejelentett eseteket vizsgáltuk. Az eredmények azt mutatták, hogy egy év (1995) kivételével szignifikáns, gyenge pozitív autokorrelációt mutatnak az esetek. A Knox-féle tér-idő klaszter-elemzés a 4 km-es térbeli, illetve 30 napos időbeli kritikus távolságokon belül országrészenként és évenként különböző klasztereződést jelzett. A Dunántúlon 1996-ig (1992 kivételével) szignifikáns tér-idő beli halmozódást láttunk. A magas esetszámú években halmozódás tapasztalható. Az immunizáció megkezdése után három évben (1998, 2000 és 2001) nem volt kimutatható tér-idő aggregáció. A Duna-Tisza közén a magas esetszámú években szintén halmozódást figyeltünk meg, míg alacsony esetszámú években az esetek előfordulása sporadikus volt. Ezen a területen az immunizálás megkezdésének évében (2000) halmozódás volt megfigyelhető, azonban az azt követő évben már nem, ugyanúgy, ahogy a Dunántúlon. A Tiszántúlon kevesebb évben láttunk halmozódást, mint a másik két országrészben. A magasabb esetszámú években itt is halmozódást mutathattunk ki. Ugyanakkor figyelembevéve e területen a térbeli halmozódásra vonatkozó elemzések eredményeit, azt láthatjuk, hogy az időbeli határérték jelentős limitáló tényező az esetek klasztereződésében. Hiszen míg a térbeli autokorreláció majd minden évben megállapítható volt, addig a tér-idő-beli aggregáció ritkábban. Három magas esetszámú évben (1990, 1996 és 1999) az ország mindhárom részén szignifikáns tér-idő-beli klasztereződést mutattunk ki.

### **Moran *I* null-eloszlása**

A standardizálás helyett rétegzett permutációs módszert javasolunk. A módszer lényege, hogy ha van egy „gyanús változónk”, vagy egy azzal vélhetően korrelált változónk, akkor képezzünk rétegeket e változó szerint, és csak a rétegeken belül permutáljunk. A terület szerinti rétegzést annyiban tartjuk jobbnak a területtel való standardizálásnál – amely itt „esetszám per a terület

nagysága” rátát jelentene – hogy a rétegzés akkor is működik, amikor az összefüggés nem lineáris, míg a ráta lineáris összefüggést feltételez.

## **Aujeszky-betegség**

Csongrád megye összes nagylétszámú sertésállományának Aujeszky-betegség vírus (ADV) fertőzöttségre vonatkozó szerológiai státuszának környezeti tényezőkkel való összefüggését vizsgáltuk. A feladat megvalósítása érdekében egy térinformatikai rendszert (VetEpiGIS) fejlesztettünk. Összegyűjtöttük Csongrád megye összes sertésállományának 1998 és 2000 között rögzített ADV szerológiai státuszára vonatkozó vizsgálati eredményét. A nagylétszámú sertésállományok térbeli pozícióját GPS-el határoztuk meg. Ezeket a megye vektorgrafikus digitális térképével szerveztük egységes rendszerbe. Logisztikus regressziót használtunk a nagylétszámú állományok szerológiai státusza és a „szomszédosságukban” előforduló topográfiai objektumok összefüggésének elemzésében. A „szomszédosság”-ot a sertésállományok körül különböző sugarú (1-10km, kilométerenkénti lépésekkel) körkörös zónák létrehozásával definiáltuk.

A következő földfelszíni objektumokra vonatkozóan találtunk szignifikáns összefüggést a szerostátusszal kapcsolatban: a tavak és műutak pozitív, míg az erdők és nem fertőzött állományok negatív kapcsolatot mutattak. Az eredményekből arra következtethetünk, hogy az erdő csökkenti a fertőzés átvitelét, a tavak, illetve a főutak közelsége pedig növeli az állományok fertőzöttségét.

## **Szoftver-fejlesztések**

### **maps2WinBUGS**

Az alkalmazás segítséget nyújt a GeoBUGS-szal való Bayes-i térbeli elemzések során a felhasználónak a térképek, tabuláris adatok előkészítésében, a szomszédossági mátrixok létrehozásában, térképek manipulációjában, valamint az eredmények vizualizációjában. Emellett három gyakran használt modell futtatásához szükséges BUGS- vagy R-szkript generálását segítő „varázslót” is beépíttem. Az eszköz lehetőséget nyújt az elemzések eredményeként létrejött térképek exportálására, pixelgrafikus- vagy GIS fájl-formátumokban (ESRI shape vagy Google Earth fájl).

## **TETYN**

Az alkalmazás segítségével egyszerűen lehet a szükséges klimatikus paramétereket kigyűjteni (CRU TS), vagy kiszámítani (TYN SC) térbeli és időbeli lekérdezéseken keresztül. Az eredmény vesszővel határolt állományba (CSV) vagy ESRI shape fájlba menthető, e formátumokat már könnyen lehet felhasználni a további elemzésekhez.

## Publications

### Publications related to the present thesis

#### Full-text papers in peer-reviewed journals

- Allepuz, A., Saez, V., Solymosi, N. & Casal, J. (2009). The role of geographical factors on the success of Aujeszky's disease eradication programme in a high pig density area (northeast of Spain, 2003-2007). *Prev. Vet. Med. in press*. IF (2008): 1.506.
- Erdélyi, K., Dencső, L., Szeredi, L., Lehoczki, R., Heltai, M., Sonkoly, K., Csányi, S. & Solymosi, N. (2009). Roe deer fibropapillomatosis, identification of the distribution area and clinico-pathological features of an endemic papillomavirus infection. *Vet. Microbiol.*, 138(1-2):20-26. IF (2008): 2.370.
- Földvári, G., Márialigeti, M., Solymosi, N., Lukács, Z., Majoros, G., Kósa, J. P. & Farkas, R. (2007). Hard ticks infesting dogs in Hungary and their infection with *Babesia* and *Borrelia* species. *Parasitol. Res.*, 101(Suppl. 1):25-34. IF: 1.512.
- Harnos, A., Reiczigel, J., Rubel, F. & Solymosi, N. (2006). Scaling properties of epidemiological time series. *AEER*, 4(2):151-158. IF: -.
- Harnos, A., Reiczigel, J., Solymosi, N. & Vattay, G. (2006). Analysis of the effect of immunization in rabies time series. *J. Theor. Biol.*, 240(1):72-77. IF: 2.264.
- Mészáros, J., Solymosi, N. & Speiser, F. (2007). Spatial distribution of political parties in Hungary 1990-2006. *Polit. Geogr.*, 26(7):804-823. IF: 1.922.
- Solymosi, N. & Medveczky, I. (2000). Térinformatikai rendszerek alkalmazása járványtani vizsgálatokban és a fertőző betegségek kontrolljában. *Magy. Állatorv. Lapja*, 122(8):504-507. IF: 0.135.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Berke, O., Harnos, A., Szigeti, S., Fodor, L., Szigeti, G. & Bódis, K. (2004). Spatial risk assessment of herd sero-status of Aujeszky's disease in a county in Hungary. *Prev. Vet. Med.*, 65(1-2):9-16. IF: 1.260.
- Solymosi, N., Kern, A., Maróti-Agóts, Á., Horváth, L. & Erdélyi, K. (2008). TETYN: An easy to use tool for extracting climatic parameters from Tyndall data sets. *Environ. Modell. Softw.*, 23(7):948-949. IF: 2.659.

#### Conference presentations, posters

- Bánhid, J., Solymosi, N., Reiczigel, J. & Harnos, A. (2002). A magyarországi veszettség esetek tér-idő mintázatának analízise. In *VI. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 3-4, Budapest, Hungary.
- Erdélyi, K., Lehoczki, R., Heltai, M., Sonkoly, K., Csányi, S. & Solymosi, N. (2007). A questionnaire survey of roe deer fibropapillomatosis - findings and lessons.

- In *Conference abstracts - Ecology and Management of Wildlife Diseases*, p. 44, York, UK.
- Farkas, R., Tánzos, B., Solymosi, N., Király, L., Bongiorno, G., Dereure, J., Maroli, M. & Ready, P. (2009). Exploratory surveys of canine leishmaniasis and its vectors in Hungary (2006-2008). *EDEN annual meeting 2009*, Marrakech, Morocco.
- Harnos, A., Solymosi, N. & Vattay, G. (2002). Az immunizáció hatásának vizsgálata veszettség idősorokban. In *VI. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 28-29, Budapest, Hungary.
- Harnos, A., Reiczigel, J., Solymosi, N. & Rubel, F. (2005). Epidemiológiai idősorok statisztikus tulajdonságai. In *VII. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 37, Budapest, Hungary.
- Horváth, L., Gaál, M. & Solymosi, N. (2007). Spatial analogues in climate change research. In *EFITA/WCCA 2007*, p. 22, Glasgow, Scotland.
- Lakos, A., Solymosi, N. & Reiczigel, J. (2005). Lyme betegség epidemiológiája Magyarországon. *40 éves a Magyar Parazitológusok Társasága, Jubileumi ülés*, Budapest, Hungary.
- Maróti-Agóts, Á., Solymosi, N., Barcza, Z., Gyurmán, A. & Zöldág, L. (2009). ARIEs - AirborneInfection Risk Estimation software as a potential tool for "in situ" gene preservation. *Integrated Agricultural Systems: Methodologies, modelling and measuring*, Edinburgh, UK.
- Maróti-Agóts, Á., Solymosi, N. & Barcza, Z. (2009). Airborne Infection Risk Estimation software as a potential tool for "in situ" gene preservation. *ELBARN Area Workshop Central and Northeast Europe*, Roznov pod Radhostem, Czech republic.
- Mészáros, J., Solymosi, N. & Speiser, F. P. (2004). Pártok területi eloszlása. In *Térinformatika 2004, NyME GEO*, p. 494-495, Székesfehérvár, Hungary. ISBN: 963-9364-45-2.
- Mészáros, J., Szakadát, I., Speiser, F. P. & Solymosi, N. (2006). Political and social statistics geodatabase. In *Proceedings of Agile 2006*, p. 332-338, Visegrád, Hungary.
- Reiczigel, J., Solymosi, N. & Harnos, A. (2005). Rétegzett randomizáció a Moran-féle  $I$  statisztika null-eloszlásának meghatározására. In *VII. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 46, Budapest, Hungary.
- Rubel, F., Schachner, E., Strele, C. & Solymosi, N. (2004). Estimation of airborne spread of foot-and-mouth disease virus. In *Proceedings of V. Middle-European Congress for Buiatrics*, p. 12-17, Hajdúszoboszló, Hungary.

- Solymosi, N. (2001). Járványügyi térinformatika és gyakorlati jelentősége. *IV. Állatorvos Kongresszus*, Budapest, Hungary.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Medveczky, I., Szigeti, S., Fodor, L., Szigeti, G. & Bódis, K. (2001). Analysis of spatial patterns of Aujeszky's disease at county level. In *Book of Abstracts of the 52nd Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, No. 7., p. 179, Budapest, Hungary.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Edélyi, K., Bánhidly, J., Földi, Z. & Bódis, K. (2002). *Spatial analysis of rabies cases in foxes in Hungary between 1990 and 2001: a preliminary report*, volume 90 of *Studies in Health Technology and Informatics*, p. 770-773. Budapest, Hungary. ISBN: 978-1-58603-279-1.
- Solymosi, N., Harnos, A. & Reiczigel, J. (2003). A Tiszántúlon, állatok között előfordult veszettség esetek térbeli halmozódásának vizsgálata, 1990-2001. *VIII. Geomatemaikai Anktét*, Szeged, Hungary.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Berke, O., Harnos, A., Szigeti, S., Fodor, L., Szigeti, G. & Bódis, K. (2003). Spatial risk assessment for Aujeszky's disease in a county in Hungary. *DVG Internationale Fachtagung 'Risikoanalyse'*, Hannover, Germany.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Harnos, A. & Rubel, F. (2004). Térbeli epidemiológiai modellek alkalmazása. *Paraziták és más patogének evolúciója és ökológiája, előadóiülés*, Budapest, Hungary.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Harnos, A., Rubel, F. & Berke, O. (2004). Null distribution of Moran's *I* by stratification. *GisVet Conference 2004*, Guelph, Ontario, Canada.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Harnos, A., Mészáros, J., Molnár, L. D. & Rubel, F. (2005). Finding spatial barriers by Monmonier's algorithm. In *International Society for Clinical Biostatistics Conference*, p. 172, Szeged, Hungary.
- Solymosi, N., Harnos, A., Reiczigel, J. & Speiser, F. P. (2006). RpostGIS an R-library for using PostGIS spatial structures and functions. In *Book of Abstracts of The second international R user conference useR! 2006*, p. 154, Vienna, Austria.
- Solymosi, N., Reiczigel, J., Harnos, A., Abonyi-Tóth, Zs., Speiser, F. P., Csabai, I. & Rubel, F. (2006). A Multitask PostGIS based vet GIS framework. In *1st OIE International Conference. Use of GIS in Veterinary Activities*, p. 108, Silvi Marina, Abruzzo, Italy.
- Solymosi, N., Schachner, E., Mayer, D. & Rubel, F. (2006). Introduction of two models to estimate the airborne spread of foot-and-mouth disease virus. *DVG Epi 2006*, Bern, Switzerland.
- Solymosi, N. (2007). Térbeli epidemiológiai elemzések R- és WinBUGS-környezetben. *XVI. Térinformatika az oktatásban szimpózium*, Budapest, Hungary.

- Solymosi, N., Maróti-Agóts, Á., Ózsvári, L., Könyves, L., Horváth, L. & Kern, A. (2007). Region specific heat stress forecast for cattle production based on climate change scenarios. *GISVET'07*, Copenhagen, Denmark.
- Solymosi, N. (2008). Vektorokkal terjedő kórokozók elterjedtségének predikciója környezeti tényezők alapján. *Magyar Parazitológusok Társasága, tudományos ülés*, Budapest, Hungary.
- Solymosi, N. & Barcza, Z. (2008). Fertőzések aeroszol útján való terjedésének modellezése HYSPLIT modellel. *Paraziták és más patogének evolúciója és ökológiája (előadóülés)*, Budapest, Hungary.
- Solymosi, N., Harnos, A. & Reiczigel, J. (2008). SQLiteMap: package to manage vector graphical maps using SQLite. In *The R User Conference 2008, Book of Abstracts*, p. 171, Dortmund, Germany.
- Solymosi, N., Maróti-Agóts, Á., Könyves, L., Kern, A. & Berke, O. (2008). Climate change scenarios and the projection of geographic risk for heat stress in Hungarian dairy cattle. *XXV. World Buiatrics Congress*, Budapest, Hungary. *Magy. Állatorv. Lapja*, 130(Suppl.):290.
- Solymosi, N. & Rubel, F. (2008). GIS based model for FMD. In *Joint ICTP-IAEA conference on predicting disease patterns according to climate changes*, p. 153-155, Miarmare-Trieste, Italy.
- Solymosi, N. & Rubel, F. (2008). PlumGen: a ragadós száj- és körömfájás vírus széllel terjedésének előjelzésére fejlesztett szoftver. In *VIII. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 33, Budapest, Hungary.

## Further publications

### Books, chapters, manuals

- Harnos, Zs., Gaál, M. & Hufnagel, L. (2008). *Klímaváltozásról mindenkinek*. Budapesti Corvinus Egyetem, Kertészettudományi Kar, Matematika és Informatika Tanszék, Budapest. ISBN: 978-963-503-384-3.
- Reiczigel, J., Harnos, A. & Solymosi, N. (2007). *Biostatisztika nem statisztikusoknak*. Pars Kft., Nagykovácsi. ISBN: 978-963-06-3736-7.
- Solymosi, N., Molnár, D. L. & Mészáros, J. (2005). Választási eredmények térbeli-statisztikai elemzése. In Mészáros, J. & Szakadát, I., editors, *Magyarország Politikai Atlasza 2004*. Gondolat, Budapest. ISBN: 963-9510-01-1.
- Solymosi, N. *R<...erre, erre...!* (Bevezetés az R-nyelv és környezet használatába) (2005). elektronikus jegyzet.

### Full-text papers in peer-reviewed journals

- Farkas, R., Gyurkovszky, M., Solymosi, N. & Beugnet, F. (2009). Studies on flea infestation of dogs and cats combined with a questionnaire survey in Hungary. *Med. Vet. Entomol. in press*. IF (2008): 1.788.
- Gábor, Gy., Kastelic, J. P., Pintér, S., Szász, F., Szigeti, E. & Solymosi, N. (2002). Improving reproductive performance in lactating dairy cows by synchronising ovulation or inducing oestrus. *Acta Vet. Hung.*, 50(2):231-234. IF: 0.330.
- Galamb, O., Gyórfy, B., Sipos, F., Dinya, E., Krenács, T., Bercki, L., Szóke, D., Spisák, S., Solymosi, N., Németh, A., Juhász, M., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). *Helicobacter pylori* and antrum erosion-specific gene expression patterns: the discriminative role of CXCL13 and VCAM1 transcripts. *Helicobacter*, 13(2):112-126. IF: 2.470.
- Galamb, O., Sipos, F., Solymosi, N., Spisák, S., Krenács, T., Tóth, K., Tulassay, Zs. & Molnár, B. (2008). Diagnostic mRNA expression patterns of inflamed, benign, and malignant colorectal biopsy specimen and their correlation with peripheral blood results. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17(10):2835-2845. IF: 4.770.
- Hersényi, L., Sipos, F., Galamb, O., Solymosi, N., Hritz, I., Miheller, P., Bercki, L., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Matrix metalloproteinase-9 expression in the normal mucosa-adenoma-dysplasia-adenocarcinoma sequence of the colon. *Pathol. Oncol. Res.*, 14(1):31-37. IF: 1.260.
- Könyves, L., Szenci, O., Jurkovich, V., Tegzes, L., Tirián, A., Solymosi, N., Gyulay, Gy. & Brydl, E. (2009). Periparturient risk assessment for retained placenta in dairy cows. *Acta Vet. Brno*, 78(1):163-172. IF (2008): 0.395.

- Könyves, L., Szenci, O., Jurkovich, V., Tegzes, L., Tirián, A., Solymosi, N., Gyulay, Gy. & Brydl, E. (2009). Risk assessment of postpartum uterine disease and consequences of puerperal metritis for subsequent metabolic status, reproduction and milk yield in dairy cows. *Acta Vet. Hung.*, 57(1):155-170. IF (2008): 0.624.
- Makrai, L., Takai, S., Tamura, M., Tsukamoto, A., Sekimoto, R., Sasaki, Y., Kakuda, T., Tsubaki, S., Varga, J., Fodor, L., Solymosi, N. & Major, A. (2002). Characterization of virulence plasmid types in *Rhodococcus equi* isolates from foals, pigs, humans and soil in Hungary. *Vet. Microbiol.*, 88(4):377-384. IF: 1.727.
- Németh, T., Solymosi, N. & Balka, G. (2008). Long-term evaluation of subtotal colectomy for the treatment of acquired hypertrophic megacolon in 8 dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 49(12):618-624. IF: 0.892.
- Patyánik, M., Solymosi, N., Bégányi, N., Sinkó, D. & Mayer, A. (2007). Nem metastaticus rectumtumorok egyedüli preoperatív besugárzásával szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 148(35):1635-1641. IF:-.
- Reiczigel, J., Solymosi, N., Könyves, L., Maróti-Agóts, Á., Kern, A. & Bartyik, J. (2009). A hőstressz okozta tejtermelés-kiesés vizsgálata hőmérséklet-páratartalom indexek alkalmazásával. *Magy. Állatorv. Lapja*, 131(3):137-144. IF (2008): 0.088.
- Sipos, F., Galamb, O., Herszényi, L., Molnár, B., Solymosi, N., Zágoni, T., Berczi, L. & Tulassay, Zs. (2008). Elevated insulin-like growth factor 1 receptor, hepatocyte growth factor receptor and telomerase protein expression in mild ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 43(3):289-298. IF: 1.98.
- Szeredi, L., Palkovics, G., Solymosi, N., Tekes, L. & Méhesfalvi, J. (2005). Study on the role of gastric *Helicobacter* infection in the gross pathological and histological lesions of the stomach in finishing pigs. *Acta Vet. Hung.*, 53(3):371-383. IF: 0.530.
- Szita, G., Gyetvai, B., Szita, J., Gyenes, M., Solymosi, N., Soós, L., Hajós, A., Tóth, P. & Bernáth, S. (2008). Synthetic culture media evaluated for detection of coliform bacteria in milk, cheese and egg melange. *Acta Vet. Brno*, 77(1):143-147. IF: 0.395.
- Szőke, D., Molnár, B., Solymosi, N., Klausz, G., Gyulai, Z., Tóth, B., Mándi, Y. & Tulassay, Zs. (2008). T-251A polymorphism of IL-8 relating to the development of histological gastritis and G-308A polymorphism of TNF- $\alpha$  relating to the development of macroscopic erosion. *Eur. J. Gastroen. Hepat.*, 20(3):191-196. IF: 2.080.
- Szőke, D., Molnár, B., Solymosi, N., Rácz, K., Gergics, P., Blasko, B., Vásarhelyi, B., Vannay, Á., Mándy, Y., Klausz, G., Gyulai, Z., Galamb, O., Spisák, S., Hutkai, B., Somogyi, A., Berta, K., Szabó, A., Tulassay, T. & Tulassay, Zs. (2009). Polymorphisms of the ApoE, HSD3B1, IL-1 $\beta$  and p53 genes are associated with the development of early uremic complications in diabetic patients: Results of a DNA resequencing array study. *Int. J. Mol. Med.*, 23(2):217-227. IF (2008): 1.880.

Szöke, D., Molnár, B., Solymosi, N., Sipos, F., Galamb, O., Györffy, A. & Tulassay, Zs. (2009). The RR genotype of codon 72 of p53 gene reduces the development of intestinal metaplasia. *Dig. Liver Dis.*, 41(3):179-184. IF (2008): 2.577.

Tóth, K., Galamb, O., Solymosi, N., Hevér-Pálffy, T., Spisák, S., Sipos, F., Miheller, P., Müllner, K., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2007). Vastagbél-betegségben szenvedők perifériás vérének mRNS-expressziós vizsgálata. *Magyar Belorvosi Archívum*, 6:531-539. IF:-.

### **Conference presentations, posters**

Gábor, Gy., Nagy, S., Szász, F., Szigeti, E. & Solymosi, N. (2002). Comparative semen motion analysis by two computer assisted methods in AI bulls. *Biol. Reprod.*, 66(Suppl. 1):289.

Galamb, O., Galamb, B., Solymosi, N., Sipos, F., Spisák, S., Tulassay, Zs. & Molnár, B. (2007). Gene expression aspects of adenoma-dysplasia-carcinoma sequence - results of a whole genomic expression profiling study. *Gastroenterology*, 132(4, Suppl. 2):A297.

Galamb, O., Sipos, F., Solymosi, N., Krenács, T., Spisák, S., Valcz, Gábor Zágoni, T., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Overexpressed osteopontin and osteonectin, and underexpressed prostaglandin D2 receptor and amnionless homolog are sequential protein markers of the colorectal adenoma-dysplasia-carcinoma sequence determined by tissue microarray analysis. *Gastroenterology*, 134(4, Suppl. 1):A448.

Harnos, A. & Solymosi, N. (2005). Az R statisztikai és grafikus környezet alkalmazása az oktatásban és a kutatásban. In *VII. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, p. 13, Budapest, Hungary.

Könyves, L., Szenci, O., Jurkovich, V., Tegzes, L., Tirián, A., Solymosi, N., Gyulay, Gy. & Brydl, E. (2008). Periparturient risk assessments for placenta retention in dairy cows. *XXV. World Buiatrics Congress*, Budapest, Hungary. *Magy. Állatorv. Lapja*, 130(Suppl.):10.

Lakos, A. & Solymosi, N. (2008). Lyme borreliosis terhétségben. In *Magyar STD társaság XIII. nagygyűlése*, p. 25, Budapest, Hungary.

Maróti-Agóts, Á., Bodó, I., Solymosi, N. & Zöldág, L. (2008). Phylogenetics of the Hungarian grey cattle breed based on mitochondrial DNA. *XXV. World Buiatrics Congress*, Budapest, Hungary. *Magy. Állatorv. Lapja*, 130(Suppl.):249.

Maróti-Agóts, Á., Zöldág, L., Solymosi, N. & Egyed, B. (2008). Effect of different sampling methods on cattle mtDNA phylogenetic studies. *59th Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, Vilnius, Lithuania.

- Molnár, B., Galamb, O., Galamb, B., Solymosi, N., Sipos, F., Spisák, S., Tóth, K., Miheller, P., Zágoni, T., Herszényi, L. & Tulassay, Zs. (2007). Peripheral blood gene expression markers of local and progressive colorectal diseases determined by whole genome mRNA array analysis. *Gastroenterology*, 132(4, Suppl. 2):A295-A296.
- Molnár, J., Sipos, F., Krenács, T., Solymosi, N., Valcz, G., Németh, A. M., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Selenoprotein W expression in human colonic samples evaluated by optical and virtual microscopy using tissue microarrays. *Gastroenterology*, 134(4, Suppl. 1):A446.
- Reiczigel, J., Solymosi, N., Könyves, L., Maróti-Agóts, Á. & Kern, A. (2008). Estimation of the effect of heat stress on milk production. *Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft*, Graz, Austria.
- Sipos, F., Galamb, O., Spisák, S., Solymosi, N., Krenács, T., Tóth, K., Németh, A. M., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Gene expression array based identification of active IBD in colon biopsies and peripheral blood: correlation between mRNA and protein expression profiles. *Gastroenterology*, 134(4, Suppl. 1):A202.
- Solymosi, N. & Gábor, G. (1998). Data bank for animal andrology (TesTracto). In *Abstract book of the Inaugural Meeting for the Association for Applied Animal Andrology*, p. 17-19, Herceghalom, Hungary.
- Spisák, S., Galamb, O., Nemes, B., Györffy, B., Sipos, F., Solymosi, N., Zágoni, T., Juhász, M., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2006). Correlation analysis between mRNA expression level and protein array results in colorectal cancer. *14th United European Gastroenterology Week*, Berlin, Germany.
- Spisák, S., Galamb, O., Solymosi, N., Galamb, B., Nemes, B., Sipos, F., Zágoni, T., Tulassay, Zs. & Molnár, B. (2007). Progression markers of early and late stage colorectal cancer determined by protein arrays. *Gastroenterology*, 132(4, Suppl. 2):A297.
- Spisák, S., Galamb, O., Solymosi, N., Galamb, B., Nemes, B., Sipos, F., Valcz, G., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Downregulated Cathepsin D (CTSD) and up-regulated E2F2 Transcription Factor are possible progression markers from early to late stage colorectal cancer determined by antibody and tissue microarrays. *Gastroenterology*, 134(4, Suppl. 1):A446.
- Spisák, S., Galamb, O., Solymosi, N., Sipos, F., Tóth, K., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2008). Identification of loss of function Retinoic Acid Receptor Responder-1, Prostaglandin D2 Receptor and Forkhead Box A1 genes as a potential epithelial tumor marker by whole genome microarray analysis from laser capture microdissected (LCM) colon cells. *Gastroenterology*, 134(4, Suppl. 1):A446.

- Szeredi, L., Palkovics, G., Solymosi, N., Tekes, L. & Méhesfalvi, J. (2004). Study on the role of gastric *Helicobacter*-infection in the gross pathological and histological lesions of stomach in finishing pigs. *The 18th IPVS Congress*, Hamburg, Germany.
- Szóke, D., Mándy, Y., Szabó, A., Berta, K., Solymosi, N., Molnár, B. & Tulassay, Zs. (2007). Prediction of gastric erosive complications in uremic diabetic patients using multigene DNA sequencing arrays. *Gastroenterology*, 132(4, Suppl. 2):A408.
- Sárvári, M., Hrabovszky, E., Kalló, I., Varju, P., Galamb, O., Solymosi, N., Molnár, B., Tihanyi, K., Szombathelyi, Z. & Liposits, Zs. (2009). Acute estradiol treatment evokes broad transcriptional changes in the rat prefrontal cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience. 12th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society*, Budapest, Hungary.
- Tóth, F., Solymosi, N. & Gábor, Gy. (2004). Az embrióvesztés hatása a tejelő szarvasmarha fertilitási eredményeire. *11. Szaporásbiológiai Találkozó*, Dobogókő, Hungary.