



LIFE číslo projektu  
**LIFE10 ENV/SK/086**

**Stručná správa**



NÁZOV PROJEKTU LIFE+: “Vplyv geologickej zložky životného prostredia na zdravotný stav obyvateľstva Slovenskej republiky”, **Akronym “GEOHEALTH”**

## **Chemické zloženie podzemných vôd a relatívna úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia v Slovenskej republike**

(Aktivita A4: „Spájanie environmentálnych a zdravotných indikátorov“)

**15/09/2014**

*S. Rapant, V. Cvečková, K. Fajčíková, B. Stehlíková*

### **Abstrakt**

Predkladaný príspevok sa zaoberá analýzou vzťahu medzi chemickým zložením podzemných / pitných vôd a úmrtnosťou na kardiovaskulárne ochorenia v Slovenskej republike (CVD). Primárne dáta tvorí celoslovenská databáza chemických analýz podzemných vôd 20339 chemických analýz, 34 chemických prvkov/zlúčenín/parametrov) a dáta o ReI za obdobie 10 rokov (1994-2003). Chemické a zdravotné dáta boli zjednotené a vyjadrené v jednotnej forme priemerných hodnôt pre 2883 obcí Slovenska, za účelom štatistickej analýzy. Metóda umelých neurónových sietí (ANN) bola použitá pre štatistickú analýzu dát. Identifikované boli najvplyvnejšie chemické prvky vo vzťahu k REI a ich limitné hodnoty (maximálne prípustné, minimálne potrebné a optimálne). Na základe výsledkov výpočtov neurónových sietí bolo určených nasledovných 10 chemických prvkov/parametrov v podzemných vodách s najväčším vplyvom na ReI: Ca+Mg ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ), Ca, Mg, MIN, Cl,  $\text{HCO}_3$ ,  $\text{SO}_4$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{SiO}_2$  and  $\text{PO}_4$  ( $\text{mg.l}^{-1}$ ). Najvýznamnejší vzťah medzi ReI a obsahmi chemických prvkov v podzemných vodách bol zdokumentovaný pre Ca+Mg ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ), Ca a Mg. Ako limitné hodnoty pre najvplyvnejšie chemické prvky/parametre v podzemných vodách boli stanovené nasledovné obsahy: Ca+Mg 4,4 – 7,6  $\text{mmol.l}^{-1}$ , Ca > 89,4  $\text{mg.l}^{-1}$  and Mg 42–78,1  $\text{mg.l}^{-1}$ . Pri uvedených limitných obsahoch bola dosiahnutá najnižšia úmrtnosť na CVD (ReI) v Slovenskej republike. Stanovené limitné obsahy sú v porovnaní so Slovenskou normou pre pitnú vodu dva krát vyššie.

### **Kľúčové slová**

Vápnik, horčík, podzemné vody, úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia, neurónové siete, Slovenská republika

### **1. ÚVOD**

Kardiovaskulárne ochorenia (CVD) sú na Slovensku dlhodobo najčastejšou príčinou úmrtí obyvateľstva. Predstavujú približne 50% a viac zo všetkých príčin smrti (NCZI 2012, OECD 2013). Za hlavné rizikové faktory CVD sa považujú stres, genetická predispozícia, nadváha, pravidelné fajčenie, nadmerný príjem

alkoholu, nesprávne stravovacie návyky a taktiež environmentálne faktory. K najdôležitejším environmentálnym faktorom patrí chemické zloženie, resp. úroveň kontaminácie podzemných vôd (najmä pitných), pôd a ovzdušia.

V predkladanom článku je diskutovaná problematika vplyvu chemického zloženia podzemných (pitných) vôd na relatívnu úmrtnosť na CVD. V tejto práci považujeme podzemné a pitné vody ako jeden celok. Sme si vedomí istých nepresností s tým súvisiacich, ktoré môžu limitovať naše výsledky. Avšak veľkosť databázy (viac ako 20 000 chemických analýz, viac ako 30 chemických prvkov / parametrov) do značnej miery redukuje možné neistoty. Podzemné vody predstavujú na Slovensku najvýznamnejší zdroj pitných vôd pre zásobovanie populácie Slovenska, a to približne pre 90 % obyvateľov (Klinda and Lieskovská 2010). Približne 10% populácie Slovenska používa vodu z individuálnych studní na pitné účely a varenie. Okolo 50% populácie je zásobovaných pitnou vodou z miestnych vodných zdrojov, spravovaných lokálnymi vodárenskými spoločnosťami, ktoré sa vyznačujú nízkou výdatnosťou (menej ako 5 l.s-1), zachytených a distribuovaných vodovodnými rozvodmi v blízkosti osídlených oblastí. Len v južnej časti Slovenska (v kvartérnych sedimentoch) je populácia zásobovaná z veľkých vodných zdrojov na vzdialenosť 50 – 100 km. Neboli sme schopní zhodnotiť podiel fľaškovej vody v rámci pitného režimu ľudí.

Úmrtnosť, resp. zvýšená incidencia na CVD je mnohokrát spájaná s nadbytkom, resp. deficitom viacerých chemických prvkov v podzemných vodách. Zrejme najčastejšie bývajú CVD spájané s deficitným obsahom Ca a Mg, resp. nízkou tvrdosťou vody (Dawson et al., 1978, Shaper et al., 1980, Rylander et al., 1991, Rahman and Husain 2011). Existujú však práce, ktoré túto závislosť nepotvrdzujú napr. Maheswaran et al. (1999). Mnohé ďalšie práce spájajú CVD so zvýšeným obsahom potentially toxic elements (PTE) v podzemných vodách (pitných), najmä As, Cd, Pb, Sb, Ba (Schroeder MD & Kraemer 1974, Bhatnagar 2006, Mitchell et al. 2011, Sturchio et al. 2013). V predkladanom článku sa zaoberáme hodnotením vzťahu medzi širokou škálou chemických prvkov bežne analyzovaných v podzemných vodách a CVD, prostredníctvom neuronových sietí. Hlavným prínosom tejto práce je využitie inovatívnej a jedinečnej metódy – umelej inteligencie vo sfére štatistických metód na analýzu vzťahu medzi geologickým prostredím a ľudským zdravím. Hlavným cieľom práce je určiť, ktoré chemické prvky v podzemných vodách najviac vplývajú na CVD a zároveň určiť ich limitné koncentrácie (optimálne, maximálne prípustné a minimálne potrebné), pri ktorých je úmrtnosť na CVD čo najnižšia.

## **2. MATERIÁL A METÓDY**

### **2.1 Chemické zloženie podzemných vôd**

Hlavným zdrojom dát chemického zloženia podzemných vôd boli dáta z národného environmentálno-geochemického mapovania, a to najmä z Geochemického atlasu Podzemných vôd a environmentálno-geochemických máp regiónov Slovenskej republiky (Rapant et al, 1999, Vrana et al. 1997). Tie boli dopĺňané najmä o údaje z národného monitoringu podzemných vôd, hydrogeochemických máp a ďalších regionálnych a lokálnych geochemických prác (SHMÚ [www.shmu.sk/en](http://www.shmu.sk/en), Kordík et al., 2000). V našej databáze sú zahrnuté prakticky všetky zdroje podzemných vôd, ktoré sú používané pre hromadné zásobovania obyvateľstva pitnou vodou. Celkový počet zhromaždených chemických analýz podzemných vôd bol 20339. Zahrnuté sú chemické analýzy vôd od roku 1991, keď začalo moderné environmentálno-geochemické mapovanie Slovenskej republiky v rámci programu the IGCP 360 “Geochemical Correlation Programme” (Darnley et al., 1995). Celkovo boli zhromaždené dáta za obdobie rokov 1991-2010. V prípade viacerých analýz pre rovnaký zdroj podzemnej vody

sme použili najreprezentatívnejšiu chemickú analýzu. Hustota vzorkovania podzemných vôd bola približne 1 vzorka na 2,5 km<sup>2</sup>.

Obsahy chemických prvkov / parametrov analyzovaných v životnom prostredí, v našom prípade podzemných vôd, definujeme ako tzv. environmentálne indikátory - EI (Rapant et al. 2010).

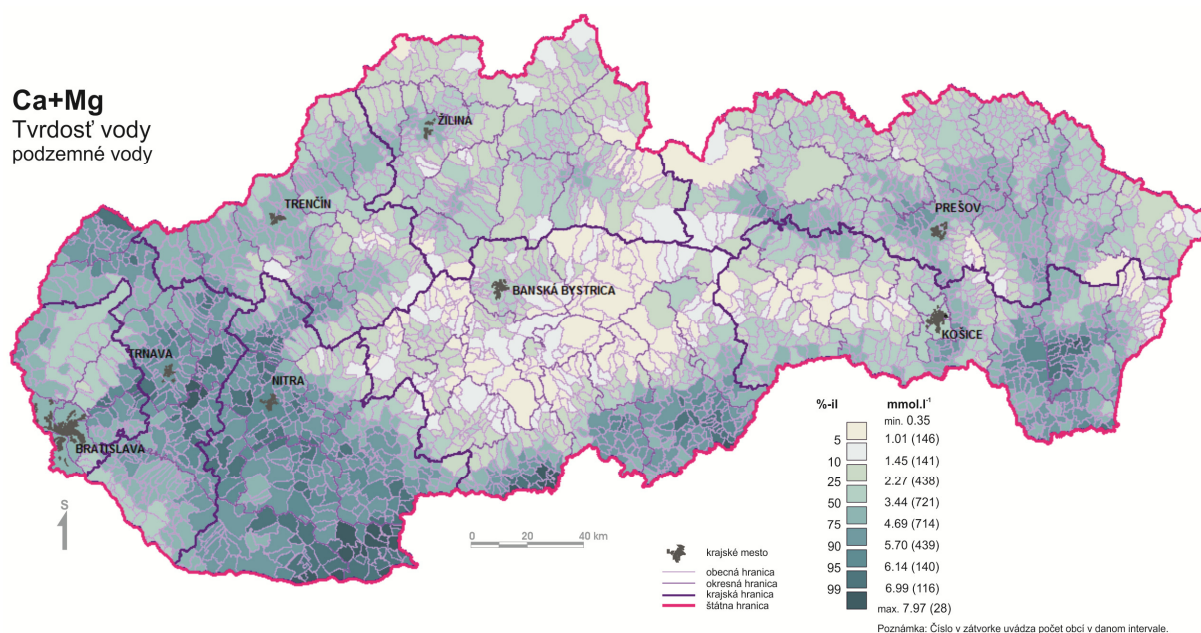
Dáta o chemickom zložení vôd sme upravili do takej podoby, aby sa dali zlinkovať s dátami úmrtnosti na CVD, ktoré sú vyjadrené ako hodnoty pre najmenšie územnosprávne jednotky SR - obce (spolu 2883 obcí).

Na základe vstupných analytických dát bola pre celé územie SR spracovaná plošná distribúcia jednotlivých chemických prvkov / zlúčenín formou tzv. pixelových máp (1 pixel o ploche 1 km<sup>2</sup>) prostredníctvom softvéru MapInfo Professional 9.0. Pre každý pixel bola vypočítaná priemerná koncentrácia prvku metódou inverzných vzdialeností od stredu pixelu k 10-tim najbližším vzorkám. Priemerné hodnoty chemických prvkov/zlúčenín/parametrov pre jednotlivé administratívne celky SR (obce, okresy, selé územie SR) boli vypočítané ako aritmetické priemery všetkých pixelov spadajúcich do hraníc príslušných celkov. Pixely, ktoré len čiastočne spadali do administratívneho celku boli zahrnuté do výpočtov.

Priemerné obsahy hodnotených chemických prvkov / parametrov v podzemných vodách SR (EI) sú uvedené v tab. 1 (Rapant et al. 2014). Príklad mapového vyjadrenia chemického zloženia podzemných vôd Slovenskej republiky je uvedený na obr. 1 pre parameter Ca+Mg (mmol.l<sup>-1</sup>). Ostatné environmentálne indikátory sú prístupné na internetovej stránke [www.geology.sk/geohealth](http://www.geology.sk/geohealth).

**Tab. 1** Charakteristika chemického zloženia podzemných vôd Slovenska (priemerné hodnoty)

PODZEMNÉ VODY (n=20339)												
<b>pH</b>	<b>TDS</b>	<b>COD<sub>Mn</sub></b>	<b>Ca+Mg</b>	<b>Li</b>	<b>Na</b>	<b>K</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>Sr</b>	<b>Fe</b>	<b>Mn</b>	<b>NH<sub>4</sub></b>
7,33	629,75	2,18	3,5	0,019	20,34	11,10	93,56	28,29	0,36	0,17	0,12	0,10
<b>F</b>	<b>Cl</b>	<b>SO<sub>4</sub></b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>NO<sub>3</sub></b>	<b>PO<sub>4</sub></b>	<b>HCO<sub>3</sub></b>	<b>SiO<sub>2</sub></b>	<b>Cr</b>	<b>Cu</b>	<b>Zn</b>	<b>As</b>	<b>Cd</b>
0,13	32,96	79,32	0,11	38,76	0,20	303,85	18,21	0,0013	0,0026	0,2673	0,0019	0,0010
<b>Se</b>	<b>Pb</b>	<b>Hg</b>	<b>Ba</b>	<b>Al</b>	<b>Sb</b>	Pozn.: Dáta okrem pH v mg.l <sup>-1</sup> , Ca+Mg v mmol.l <sup>-1</sup> , n=počet vzoriek						
0,0010	0,0014	0,0001	0,0747	0,0297	0,0009							



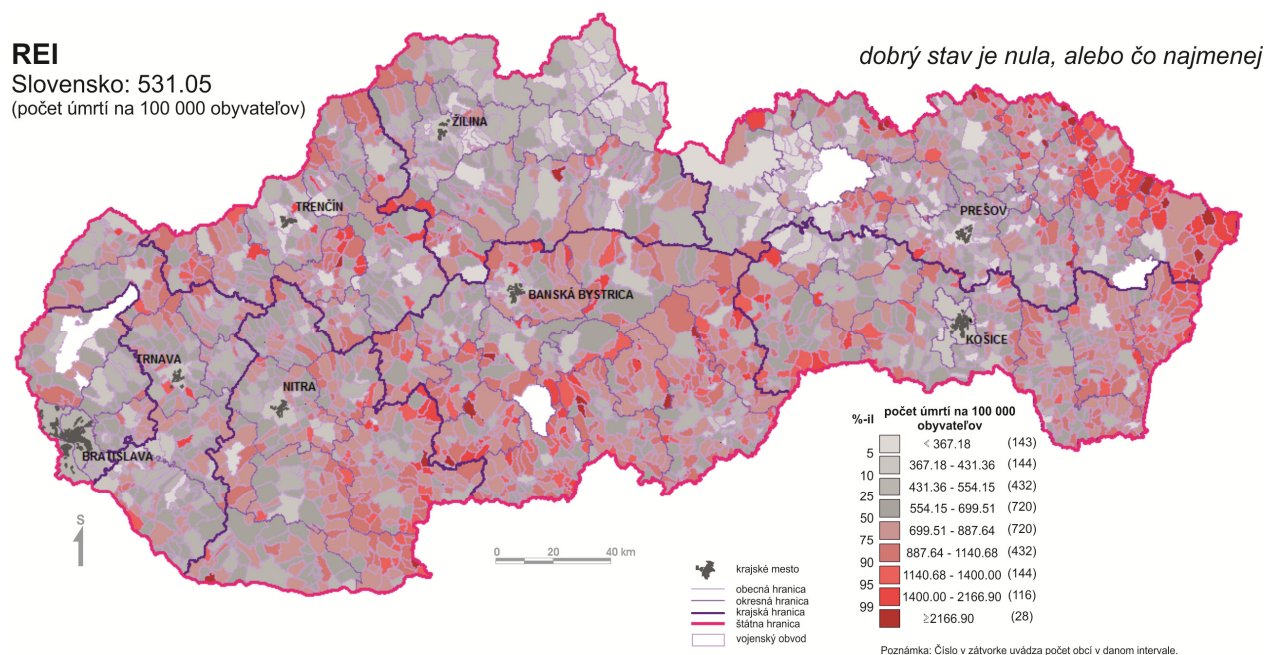
**Obr. 1** Distribúcia Ca+Mg (mmol.l<sup>-1</sup>) v podzemných vodách obcí Slovenskej republiky

## 2.2 Relatívna úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia (ReI)

V zmysle medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH 10. revízia ([www.czisk.sk](http://www.czisk.sk)), CVD zahŕňajú choroby obehovej sústavy, diagnózy I.00-I.99. Ide najmä o hypertenziu, ischemické choroby srdca (infarkty), cievne choroby mozgu, choroby tepien, žíl a iné nešpecifikované choroby obehovej sústavy. Pre tieto všetky ochorenia je zaužívaný názov kardiovaskulárne ochorenia. Relatívna úroveň úmrtnosti na CVD – ReI bola vypočítaná ako počet úmrtí na CVD / celkový počet osoborokov x 100 000 obyvateľov.

V práci použité dáta ReI predstavujú zdravotné indikátory (ZI) vyjadrené ako priemerné hodnoty za obdobie rokov 1994 – 2003 a teda predstavujú priemerné hodnoty ReI pre každú obec Slovenskej republiky (2 883 obcí). Zdrojom údajov bola databáza Štatistického úradu Slovenskej republiky ([www.statistics.sk](http://www.statistics.sk)). Dáta hodnotiace incidenciu (výskyt) CVD neboli dostupné.

Počet osoborokov (v menovateli výpočtu ReI) bol definovaný ako suma všetkých obyvateľov žijúcich v každej z 2883 obcí k 31. decembru príslušného roku. Toto číslo sa mení každý rok, keďže sa rodia noví ľudia, starí ľudia umierajú a mnohí ľudia migrujú. Vojenské okresy (4), kde hodnoty zdravotných indikátorov sú skreslené, neboli brané do úvahy a zahrnuté do našich výpočtov. Finálne mapové zobrazenie úrovne ReI v obciach Slovenska je znázornené na obr. 2.



**Obr. 2** Relatívna úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia na Slovensku na úrovni obcí

## 2.3. Neurónové siete

Sledovanie vzťahov medzi dvoma rôznymi premennými je doménou štatistiky. Avšak výber vhodnej štatistickej metódy s cieľom spojenia dvoch databáz si vyžaduje veľmi korektný prístup k získaniu relevantných vzťahov závislosti. Na vyjadrenie intenzity stochastickej závislosti medzi dvoma premennými sa používajú korelačné koeficienty, ktoré vyjadrujú závislosť vzťahov medzi skúmanými atribútmi. Klasické Pearsonove

korelačné koeficienty vyjadrujú mieru jednoduchej lineárnej závislosti dvoch premenných. Spearmanove korelačné koeficienty sú mierou monotónnej závislosti. Naše dáta však nemajú normálne rozdelenie, sú nerovnomerne rozdelené, často zaťažené chybou, neúplné a vykazujú vysokú variabilitu. Neistoty v prípade dát zdravotných indikátorov, ktoré môžu modifikovať naše výsledky súvisia najmä so zostavovaním štatistických hlásení. V prípade viacerých diagnóz sa ako príčina smrti uvádza väčšinou diagnóza, ktorá je v poradí uvedená ako prvá (napr. kardiovaskulárne ochorenie alebo zlyhanie obličiek). Avšak táto diagnóza nemusí byť vždy tou hlavnou, ktorá zapríčinila smrť pacienta.

Naše dáta majú všetky náležitosti bežného života, najmä biologického výskumu, kde sa mi pohybujeme. Bolo by preto nesprávne predpokladať existenciu funkčného vzťahu ako napríklad vo fyzike. Použitie klasických metód regresnej analýzy by mohlo viesť k nesprávnym záverom. Preto pre analýzu vzťahov medzi chemickým zložením podzemných vôd a ReI používame umelú inteligenciu – umelé neurónové siete (ANN).

Neurónové siete sú jedna z techník data miningu. Podrobný prehľad histórie vzniku a rozvoja neurónových sietí podáva Kriesel (2007). ANN sú jednou z najviac využívaných modelovacích techník využívaných v mnohých oblastiach výskumu. Najvýznamnejšou vlastnosťou neurónových sietí je skutočnosť, že sú univerzálnym aproximátorom funkcie. Univerzálnosť neurónových sietí ako aproximátorov bola matematicky dokázaná (Hornik et al., 1989). Výhodou ANN je vystihnutie aj zložitých nelineárnych závislostí. Nevýhodou ANN je, že nepoznáme mechanizmus pôsobenia hodnôt jednotlivých faktorov na výstupný parameter. Absentuje ekvivalent regresnej rovnice známej z regresnej analýzy.

Každá z natrénovaných sietí je unikátnym výsledkom, ktorý je jednoznačne definovaný len topológiou siete a vektorom synaptických váh. Globálna analýza citlivosti v neurónových sieťach však poskytuje poznatok o dôležitosti tej ktorej vstupnej premennej v natrénovanej sieti. Kovalishyn et al. (1998), Zurada et al. (1995) predložili niekoľko metód merania senzitivity vstupných premenných ANN. Gevrey et al. (2003) prezentovali a porovnali sedem metód merania dôležitosti vstupných premenných ANN. Pokiaľ je pomer citlivosti ( $s_i$ ) pre danú vstupnú premennú menší ako 1 dá sa predpokladať, že jej vyradenie nezníži ale dokonca zvýši výkonnosť siete (StatSoft, 1999).

Kvalitu neurónovej siete môžeme hodnotiť pomocou viacerých metrík. Najčastejšie používanou je hodnota korelačného koeficientu R, ktorá určuje vzájomný vzťah medzi výstupmi a cieľmi, t.j. odhadnutými hodnotami a hodnotami výstupnej premennej. Hodnota 1 znamená úzku závislosť, hodnota 0 znamená žiadnu závislosť.

Pomocou neurónových sietí bolo určované poradie vplyvu chemických prvkov vo vode na ReI a zároveň limitné hodnoty (maximálne prípustné, resp. minimálne potrebné a optimálne obsahy) obsahov chemických prvkov vo vode, z hľadiska úmrtnosti na CVD.

Poradie vplyvu chemických prvkov vo vode na ReI bolo určené na základe hodnoty koeficienta citlivosti  $s_i$ . Vplyv na ReI majú tie chemické prvky, pre ktoré je koeficient citlivosti  $s_i$  väčší ako 1.

Za účelom identifikácie vplyvných prvkov na ReI bolo počítaných 100 sietí. Zvolený počet 100 sietí sa ukázal ako plne dostatočný, lebo pre ďalšie siete už hodnota korelačného koeficientu nerástla, ale stagnovala alebo klesala. Najlepšiu výkonnosť mala 85. sieť s 32 vstupnými premennými (chemické zloženie vôd), siedmimi neurónmi v skrytej vrstve a jednou výstupnou premennou (ReI) s hodnotou korelačného koeficienta  $R=0,3001$  na hladine významnosti  $P<0,01$ . Napriek tomu, že výkonnosť (spoľahlivosť) siete je uspokojivá, vplyv jednotlivých chemických prvkov vo vode bol pomerne nízky a bol pre každú sieť rôzny. Preto sme pre určenie poradia vplyvu chemických prvkov vo vode na ReI použili mediánové hodnoty  $s_i$  zo všetkých 100 vypočítaných

sietí. Takýto postup použili napr. Opitz a Shavlik (1996); Han et al. (2011); Kourentzes et al. (2014). Na základe priemernej citlivosti vypočítanej pre každý prvok ako medián citlivosti zo 100 sietí môžeme predpokladať, že medzi najvplyvnejšie ukazovatele patria chemické prvky s hodnotou  $s_r > 1,1$ . Ako stredne vplyvné chemické prvky vyčleňujeme tie, ktoré majú hodnoty  $s_r$  z intervalu  $1,1 - 1,01$ . Ďalšie chemické prvky s hodnotou  $s_r < 1,001$  považujeme za najmenej vplyvné. Ako chemické prvky nevplyvajúce na ReI boli vyčlenené prvky s citlivosťou  $s_r < 1$ .

Výkonnosť sietí pre skúmanie závislosti ReI od obsahov chemických prvkov vo vode (pre odvodenie limitných hodnôt) je pomerne nízka (Tab. 2). Je to dôsledok veľmi veľkého rozptylu hodnôt skúmaného ukazovateľa ReI pre jednotlivé hodnoty obsahu prvkov vo vode. Ako príklad uvádzame závislosť ReI od obsahu Ca+Mg vo vode (Obr. 3). V tomto prípade bolo skonštruovaných 100 sietí.

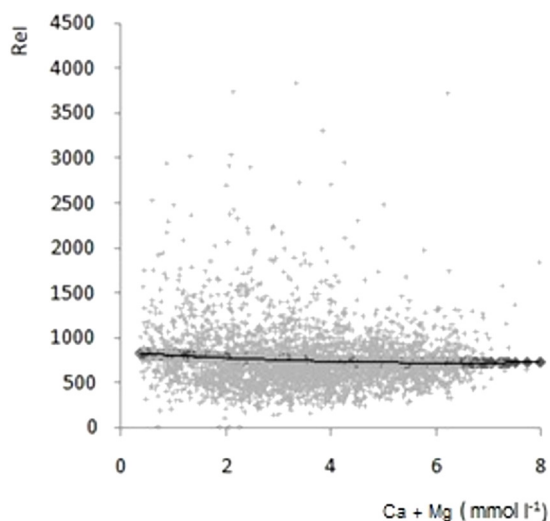
S nárastom počtu sietí sa hodnota korelačného koeficientu výraznejšie nezvyšovala. Siete s najvyššími hodnotami korelačného koeficientu sa však nie vždy ukázali ako najlepšie. Vo viacerých prípadoch boli monotónne, čo však odporuje logike skúmanej závislosti. Hľadali sme optimálny počet sietí, ktoré vykazovali dobrú výkonnosť (čo najvyššiu hodnotu R) a zároveň boli monotónne (neboli zvlnené). Pre určených 10 najvplyvnejších prvkov sa počet 29 sietí ukázal ako optimálny a preto sme tento počet použili pre odvodenie limitných obsahov pre všetkých 10 vplyvných prvkov. Postup určenia limitných obsahov bol nasledovný. Každý hodnote skúmaného obsahu chemického prvku vo vode sme priradili medián vyrovnaných hodnôt ReI, získaných z 29-tich neurónových sietí. Cez tieto hodnoty sme preložili regresnú krivku (parabolu alebo priamku). Toto preloženie je štatisticky vysoko významné – index determinácie dosahuje hodnoty vyššie ako 0,9, v niekoľkých prípadoch dokonca 0,99. To nás oprávňuje považovať postup za vhodný a počet 29 ANN pre každý prvok (pre odvodenie limitných obsahov) za dostatočný.

Ďalšia metóda, ktorú sme použili na sledovanie závislosti ReI od obsahu prvkov vo vode, bola nasledovná. Rozpätie hodnôt obsahu skúmaného prvku vo vode sme rozdelili na decily. V ďalšom kroku sme našli ťažiská bodov, ktorých x-ová súradnica prislúchala do jednotlivých decilov. Následne sme cez ťažiská 2. až 9. decilu preložili polynóm druhého stupňa, resp. priamku. Pre veľmi vplyvné prvky je zhoda vynikajúca. S poklesom vplyvnosti prvkov zhoda existuje, ale podobnosť klesá (Obr. 4).

Ďalšou možnosťou získania závislosti bolo použitie kvantilovej regresie, výsledky však boli takmer identické, a preto ich neuvádzame.

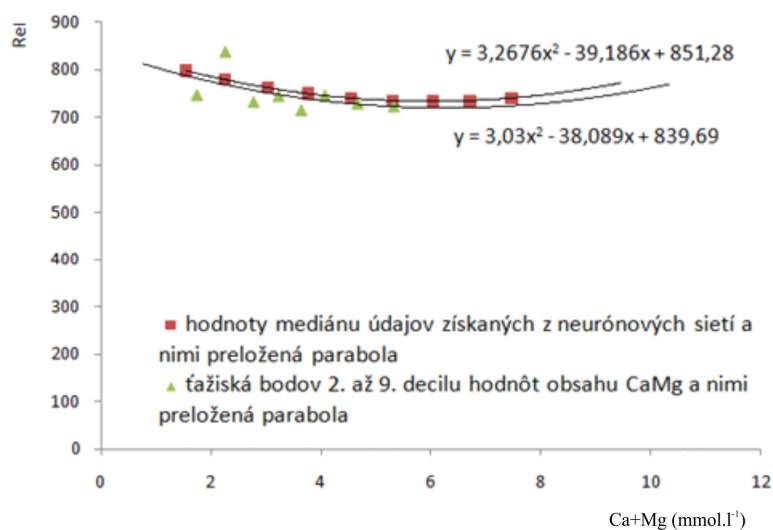
**Tab. 2** Vytvorené neurónové siete a ich charakteristiky

Ukazovateľ	Výber vplyvných prvkov	Skúmanie závislosti ReI od prvkov vo vode									
		Ca+Mg	Ca	Mg	MIN	Cl	HCO <sub>3</sub>	SO <sub>4</sub>	NO <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub>	PO <sub>4</sub>
počet neurónových sietí	100	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
najvyššia hodnota R	0,3001	0,1509	0,1447	0,1671	0,1504	0,1485	0,1472	0,1682	0,1296	0,1210	0,1129
poradie najlepšej neurónovej siete	85	21	25	22	22	26	19	23	29	12	1
mediánová hodnota R	0,2264	0,1066	0,0962	0,0653	0,0799	0,0650	0,0755	0,0738	0,0287	0,1197	0,0824



**Obr. 3** Závislosť ReI od obsahu Ca+Mg vo vode – pôvodné údaje, hodnoty mediánu údajov získaných pomocou neurónových sietí a parabola preložená cez hodnoty mediánu údajov

Postup pre odvodenie limitných, resp. optimálnych hodnôt pre najvplyvnejšie prvky bol nasledovný. Z vynesenej závislosti medzi chemickými prvkami vo vodách a ReI (Obr. 5) sme za limitné hodnoty považovali tie, kde krivka, resp. priamka pretína priemernú hodnotu ReI vypočítanú ako priemer zo všetkých hodnôt ReI pre všetkých 2879 obcí Slovenskej republiky (2883 obcí mínus 4 vojenské obvody), t.j. 765. Takto sme mohli vyčleniť limitné, maximálne prípustné a minimálne potrebné obsahy. V prípade, keď krivkou bola konvexná parabola vyčlenili sme aj optimálne obsahy – vrchol paraboly  $\pm$  smerodajná odchýlka. Odvodenie limitných obsahov chemických prvkov v podzemných vodách z hľadiska ReI (kritických aj optimálnych) je zrejmé z obrázku 5.



**Obr. 4** Závislosť ReI od obsahu Ca+Mg vo vode – hodnoty mediánu údajov získaných pomocou neurónových sietí preložené parabolou a hodnoty ťažísk decilov preložené parabolou

### 3. VÝSLEDKY

Priemerná hodnota ReI pre 2879 obcí je 765. Distribúcia ReI v obciach Slovenskej republiky pre hodnotené obdobie je znázornená na obr. 2. Približne polovica obcí (1440) má hodnotu ReI blízku priemeru v intervale 554-887. V hodnotenom období nebola evidovaná ani jedna obec s nulovou hodnotou ReI. Iba 28 obcí (cca 1%) je charakterizovaných hodnotou ReI 3 krát vyššou ako je celoslovenský priemer.

Priemerné obsahy chemických prvkov analyzovaných v podzemných vodách Slovenskej republiky sú uvedené v tab. 1 (Rapant et al. 2014). Príklad distribúcie chemického zloženia podzemných vôd je znázornený na obr. 1 pre Ca+Mg ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ), ktorý bol identifikovaný ako najvýznamnejší environmentálny indikátor vplývajúci na ReI na Slovensku. Mapové zobrazenie ostatných prvkov je dostupné na internetovej stránke [www.geology.sk/geohealth](http://www.geology.sk/geohealth).

Výsledky výpočtov neurónových sietí (mediánové hodnoty koeficienta citlivosti zo 100 neurónových sietí, limitné a optimálne obsahy chemického zloženia podzemných vôd) sú uvedené v tab. 3. V tabuľke sú uvedené výsledky pre 10 najvplyvnejších zložiek podzemných vôd, ktoré najviac vplývajú na výskyt ReI. Ako ďalšie vplyvné prvky na ReI boli ešte určené Na (citlivosť = 1,0021), F (1,0015), K (1,0013), pH (1,0012), Ba (1,0010), Mn (1,0008), Rn<sup>222</sup> (1,0004), Ra<sup>226</sup> (1,0004), Zn (1,0004), Cu (1,0003), NO<sub>2</sub> (1,0002), Sb (1,0002), Fe (1,0002), CHSK<sub>Mn</sub> (1,00003), As (1,00003), NH<sub>4</sub> (1,00003), Hg (1,00001). Ostatné prvky hodnotíme ako nevplyvné vo vzťahu k ReI: Cr (0,99996), Cd (0,9999), Al (0,9999), Se (0,9999), Pb (0,9999).

Kvalita siete je priemerná (korelačný koeficient je 0,3001), avšak vypočítané výsledky možno považovať za dostatočne preukázané. Svedčia o tom hodnoty koeficientu determinácie R<sup>2</sup>, ktoré sú v rozpätí od 0,919 do 0,999, takže môžeme dosiahnuté výsledky považovať za štatisticky významné. Jednoznačne najvyššiu váhu (tab. 3) v chemickom zložení vôd s ohľadom na ReI majú Ca, Mg a parameter Ca+Mg ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ), ktorý vyjadruje približne tvrdosť vody. Ako stredne vplývajúce môžeme vyčleniť MIN, Cl a HCO<sub>3</sub> s citlivosťou 1,053 – 1,026. Ďalšie parametre považujeme za najmenej vplyvné ich citlivosť je menšia ako 1,01. Ako prvky nevplývajúce na ReI boli vyčlenené Cr, Cd, Al, Se a Pb s citlivosťou menšou ako 1. Odvodenie limitných hodnôt (kritických a optimálnych) je znázornené na obr. 5. Nami odvodené limitné hodnoty pre 10 najviac vplývajúcich prvkov na výskyt ReI sú podané v tabuľke 3.

Pri vymedzení limitných obsahov sme v prípade Ca+Mg, Mg, MIN a HCO<sub>3</sub> mohli vyčleniť limitné (minimálne potrebné aj maximálne prípustné) aj optimálne obsahy (tab. 3, obr. 5), pri ktorých bol výskyt ReI pod priemernou úrovňou ReI na Slovensku, (<765), resp. čo najnižší. V prípade Ca, Cl, SO<sub>4</sub>, NO<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub> a PO<sub>4</sub> sme dokázali určiť len limitnú rizikovú hodnotu ich obsahov. Optimálnu hodnotu ich koncentračných rozsahov nebolo možné určiť.

**Tab. 3** Výsledky výpočtov neurónových sietí medzi ReI a 10 najvplyvnejšími prvkami v podzemnej vode

Poradie	Parameter	$s_r$	R <sup>2</sup>	Limitný obsah	Optimálny obsah	Hodnotenie funkcie závislosti
1	Ca+Mg	1.37	0.992	2.9- 9.1	4.4-7.6	konvexná parabola
2	Ca	1.211	0.999	menej ako 89.4	neexistuje	konvexná parabola
3	Mg	1.15	0.986	24.3-95.8	42.0-78.1	konvexná parabola
4	MIN	1.053	0.960	553.1-1263.2	629.4-1186.8	konvexná parabola
5	Cl	1.027	0.988	menej ako 31.8	neexistuje	konvexná parabola
6	HCO <sub>3</sub>	1.026	0.979	menej ako 241.9	326.1-567.9	konvexná parabola

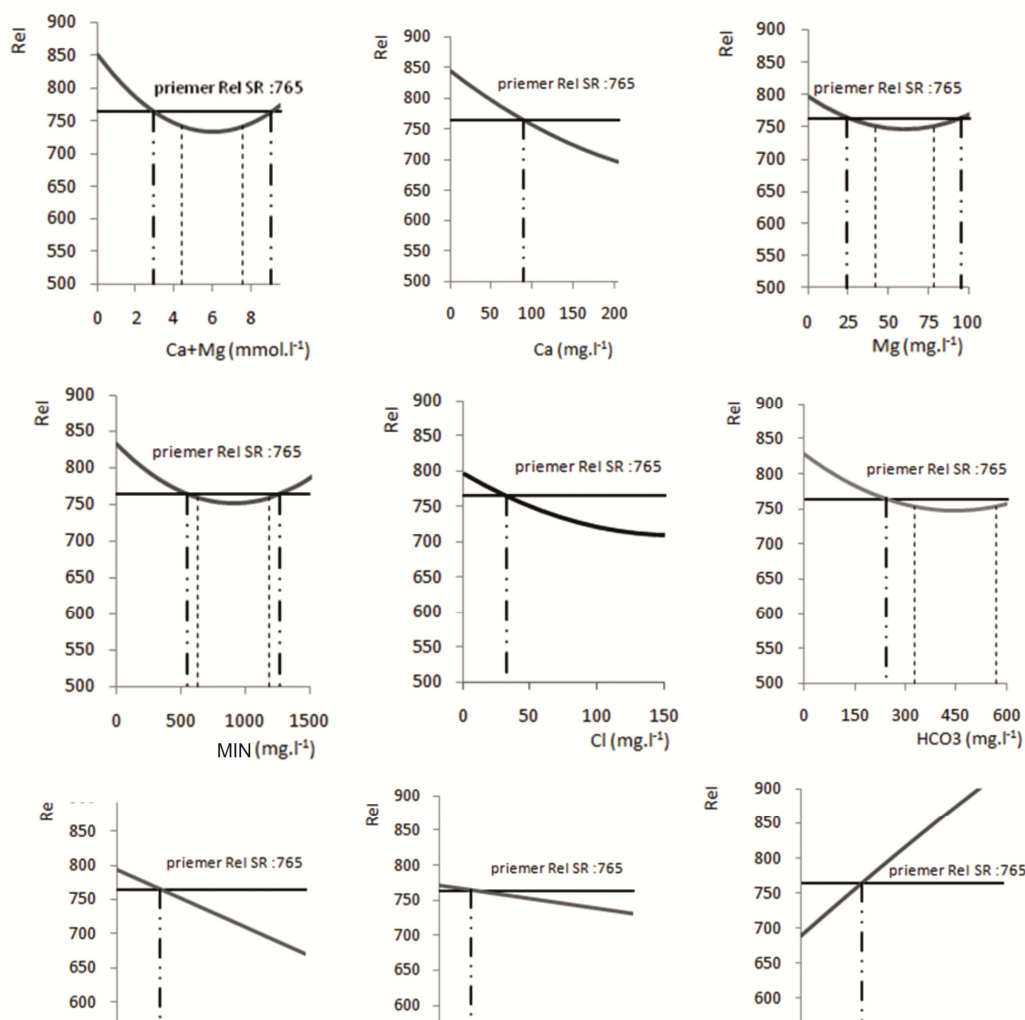


7	SO <sub>4</sub>	1.009	0.961	menej ako 73.3	neexistuje	priamka s negatívnou smernicou
8	NO <sub>3</sub>	1.004	0.939	menej ako 37.6	neexistuje	priamka s negatívnou smernicou
9	SiO <sub>2</sub>	1.003	0.999	viac ako 18.2	neexistuje	konkávna parabola
10	PO <sub>4</sub>	1.002	0.919	viac ako 0.2	neexistuje	konkávna parabola

#### 4. DISKUSIA

Z ľubovoľného matematicko-štatistického spracovania rôznych premenných prakticky vždy dosiahneme nejaké korelačné závislosti. Najťažšie je však určiť, či sa jedná o vzťah kauzálny alebo len stochastický. Chemické prvky vo vzťahu k zdravotným indikátorom môžu byť vo všeobecnosti rozdelené do troch skupín: (a) vplyvné prvky, (b) indikatívne prvky a (c) prvky bez efektu (Rapant et al. 2010; Rapant et al. 2014).

(a) Pod vplyvnými chemickými prvkami rozumieme tie prvky, pre ktoré bol mnohými prípadovými štúdiami potvrdený ich kauzálny vzťah k ľudskému zdraviu, a pri ktorých bola zaznamenaná štatisticky významná závislosť k zdravotným indikátorom. (b) Indikatívne prvky definujeme ako prvky, ktoré majú len slabo preukázaný resp. nepreukázaný vzťah k ľudskému zdraviu, avšak vykazujú štatisticky významnú závislosť k zdravotným indikátorom, najmä z dôvodu ich geochemickej príbuznosti k vplyvným chemickým prvkom. Vystupujú ako sprievodné prvky vo vzťahu k vplyvným prvkom a ich obsahy odrážajú charakter horninového prostredia, v ktorom sa podzemné vody formujú. Predpokladá sa, že nemajú alebo je len málo pravdepodobné, že majú nejaký vplyv na ľudské zdravie. (c) Medzi prvky bez zdravotných účinkov radíme tie prvky, ktoré nespádajú ani do jednej z predchádzajúcich dvoch skupín a ktoré nemajú žiadnu štatisticky významnú závislosť vo vzťahu k zdravotným indikátorom. V prípade Slovenskej republiky ide najmä o tie chemické prvky, ktoré sa v podzemných vodách vyskytujú vo veľmi nízkych koncentráciách bez preukázaných zdravotných účinkov.



#### **Obr. 5** Závislosť ReI od obsahu vplyvných prvkov v podzemných vodách

Z nami určených vplyvných chemických prvkov možno ako vplyvné jednoznačne vyčleniť Ca+Mg, Ca a Mg. Tieto tri parametre chemického zloženia podzemných vôd vykazujú najvyššiu štatistickú závislosť s úmrtnosťou na CVD (ReI). Viacerými prípadovými štúdiami bol preukázaný ich vplyv (deficit) na CVD (Pocock et al. 1980; Sauvant et al. 2000; Ferrándiz et al. 2004; Yang et al. 2006; Kousa et al. 2006; Leurs et al. 2010). Tieto tri parametre rozhodujúcou mierou ovplyvňujú úmrtnosť na CVD na Slovensku z hľadiska podzemných/pitných vôd. K nim ako indikatívne prvky môžeme priradiť hodnoty  $\text{HCO}_3$  a mineralizácie (MIN). Anióny  $\text{HCO}_3$  sú v iónovom zložení podzemných vôd SR hlavným (najzastúpanejším) aniónom a ich obsah je spätý hlavne s kationmi Ca a Mg (mineralizačný proces rozpúšťania karbonátov). Podobne aj hodnoty MIN sú závislé najmä od obsahu Ca a Mg (najzastúpanejšie kationy) a obsahu  $\text{HCO}_3$ , ktoré sú najzastúpanejším aniónom v podzemných vodách (Rapant et al., 1996).

Klasickým príkladom – indikatívneho prvku je obsah  $\text{SiO}_2$ . Ten býva zvýšený v silikátogénnych (vulkanity, granity, kryštalické bridlice) podzemných vodách SR, ktoré sa však vyznačujú najnižšími hodnotami Ca, Mg a tvrdosti vody (Rapant et al., 1996). Na základe našich výsledkov pozorujeme štatistickú závislosť medzi obsahom  $\text{SiO}_2$  a ReI, ktorá však nie je kauzálna: so zvyšujúcimi sa obsahmi  $\text{SiO}_2$  sa zvyšujú aj hodnoty ReI. Avšak tento vzťah je podmienený vzťahom medzi Ca, Mg, Ca+Mg a úrovňami ReI.  $\text{SiO}_2$  teda nemá kauzálny vzťah s ReI ale len stochastický. V epidemiologickej terminológii je tento jav známy ako kolinearnosť. To znamená, že v rámci súboru pozorovaní niektoré faktory sú (takmer) úplne preddefinované inými faktormi. Zatiaľ čo existujú štatistické metódy, prostredníctvom ktorých je možné rozlíšiť ktorý faktor je skutočne ten vplyvný, v tejto práci doposiaľ známe biologické väzby medzi Ca resp. Mg a ReI dávajú základ hodnovernej interpretácií, že  $\text{SiO}_2$  nemá kauzálny vzťah s ReI.

Ďalšiu skupinu vplyvných prvkov tvoria obsahy Cl, SO<sub>4</sub> a NO<sub>3</sub>. Tieto parametre (hlavne NO<sub>3</sub> a Cl) sú v podzemných vodách SR klasické indikátory antropogénnej kontaminácie. Vo všetkých troch prípadoch, čím sú obsahy týchto prvkov vyššie, tým sú obsahy ReI nižšie. Avšak zvýšené obsahy NO<sub>3</sub>, SO<sub>4</sub> a Cl v podzemných vodách sú vždy sprevádzané najmä zvýšeným obsahom kationov Ca a Mg. Nami stanovené limitné hodnoty týchto zložiek podzemných vôd sú vo všetkých troch prípadoch väčšinou výrazne nižšie ako limitné hodnoty slovenskej normy pre pitnú vodu. Preto nepovažujeme tieto tri zložky podzemnej vody za kauzálne z hľadiska výskytu ReI. Ich koeficienty s<sub>r</sub> sú navyše rádovo nižšie ako je to v prípade Ca, Mg, Ca+Mg. Všetky ďalšie analyzované zložky podzemných vôd, najmä všetky potenciálne toxické prvky hodnotíme ako prvky bez zdravotných účinkov vo vzťahu k ReI. Môže sa naozaj jednať o skutočnosť, že tieto všetky prvky neovplyvňujú na ReI, alebo aj skôr o skutočnosť, že ich obsahy sú tak nízke, že pri týchto nízkych obsahoch nemôžu ovplyvňovať ReI.

Z dosiahnutých výsledkov je zrejme, že z nami hodnotenej relatívne širokej škály analyzovaných prvkov v podzemných vodách majú určujúci vplyv na úmrtnosť na CVD obsahy Ca+Mg, Ca a Mg. Vápnik a horčík sú veľmi dôležité vnútrobunkové kationy a ich význam pre správnu činnosť srdca bol vo svetovej literatúre viackrát popísaný (Bencko et al. 2011, Kožíšek 2003, 2004, Rubenowitz-Lundin and Hiscock 2005, Cotruvo and Bartram 2009). Vo viacerých prácach pre výskyt CVD sa často krát prikladá veľký význam optimálnemu obsahu Mg, ktorý vplýva najmä na hypertenziu (Yang 1998, Catling et al. 2005, Monarca et al. 2006, Rosanoff 2013).

V tabuľke 4 sú uvedené doporučené limitné hodnoty Ca+Mg, Ca a Mg podľa slovenskej normy pre pitnú vodu v porovnaní s nami odvodenými limitnými hodnotami. Ako je zrejme z tab. 4., nami odvodené limitné hodnoty sú výrazne vyššie ako limitné hodnoty slovenskej normy pre pitnú vodu a to približne 2 až 3 krát. Pri týchto „zvýšených“ obsahoch Ca, Mg, Ca+Mg je úroveň úmrtnosti na CVD na Slovensku výrazne nižšia ako celoslovenský priemer.

**Table 4** Vypočítané limitné hodnoty troch najvplyvnejších prvkov v podzemných vodách v porovnaní s hodnotami slovenskej normy pre pitnú vodu

Chemický prvok/parameter	Limit pre pitnú vodu*	Vypočítané limitné obsahy	Vypočítané optimálne obsahy
Ca+Mg (mmol.l <sup>-1</sup> )	1,1 – 5,0	2,9 – 9,1	4,4 – 7,6
Ca (mg.l <sup>-1</sup> )	viac ako 30	viac ako 89,4	–
Mg (mg.l <sup>-1</sup> )	10 – 30	24,3 – 95,8	42,0 – 78,1

\*Anon (2010)

## 5. ZÁVER

Na základe dosiahnutých výsledkov vyplýva, že úmrtnosť na CVD na území Slovenskej republiky (ReI) je ovplyvňovaná chemickým zložením podzemných vôd, najmä Ca, Mg a ich sumou Ca+Mg (mmol.l<sup>-1</sup>). Úmrtnosť na CVD bola zistená výrazne nižšia v porovnaní s celoslovenským priemerom pri obsahoch týchto parametrov v podzemných vodách v nasledovných úrovniach: Ca viac ako 89,4 mg.l<sup>-1</sup>, Mg v intervale 42 – 78,1 mg.l<sup>-1</sup> a pre Ca+Mg v intervale 4,4 – 7,6 mmol.l<sup>-1</sup>. Tieto nami určené obsahy sú približne 2 – 3 krát vyššie ako limitné obsahy slovenskej normy pre pitnú vodu. Odporúčame zvážiť zvýšenie súčasných odporúčaných limitných hodnôt pre tieto ukazovatele kvality podzemných vôd. Definitívne limitné hodnoty budú určené až po

komplexnom spracovaní chemického zloženia podzemných vôd voči širokej škále zdravotných indikátorov (hlavne onkologické ochorenia, ochorenia tráviacej sústavy, dýchacej sústavy a žliaz s vnútorným vylučovaním). V rôznych prácach sa upozorňuje na význam Ca a Mg na CVD úmrtnosť (Cotruvo J. and Bartram J. eds., 2009). Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) však obsah Ca, Mg, resp. tvrdosti vody v norme pre pitnú vodu nelimituje. Na základe dosiahnutých výsledkov pre kardiovaskulárne ochorenia odporúčame WHO prehodnotiť stanovenie medzinárodných štandardov pre Ca a Mg v pitných vodách.

### PodĎakovanie

Tento výskum bol realizovaný v rámci projektov Geohealth (LIFE10 ENV/SK/000086) a Life for Krupina (LIFE12 ENV/SK/000094), ktoré sú podporované finančným nástrojom EÚ pre životné prostredie: Life+ program a Ministerstvom životného prostredia Slovenskej republiky.

### Literatúra

- Anon (2010). Government regulation of the Slovak republic No. 496/2010 on quality requirements on water used for human consumption and water quality control. (in Slovak)
- Bhatnagar, A. (2006). Environmental Cardiology: Studying Mechanistic Links Between Pollution and Heart Disease. *Circulation research, Journal of the American Heart Association*, 99, 692-705, doi: 10.1161/01.RES.0000243586.99701.cf
- Bencko, V., Novák, J., & Suk, M. (2011). *Health and natural conditions*. (Medicine and geology). Praha. DOLIN, s.r.o. 389. (in Czech).
- Catling L., Abubakar I., Lake I., Swift L., & Hunter P. (2005): *Review of evidence for relationship between incidence of cardiovascular disease and water hardness*. University of East Anglia and Drinking Water Inspectorate, Norwich, Norfolk, NR4 7TJ. 142.
- Cotruvo J. & Bartram J. eds. (2009). *Calcium and Magnesium in Drinking-water : Public health significance*. World Health Organization, Geneva, 180.
- Darnley, A.G., Bjorklund, A. & Bolviken, B. et al. (1995). *A Global Geochemical Database for Environmental and Resource Management*. Earth Sciences, 19, UNESCO Publishing, Paris, 122.
- Dawson, E.B., Frey, M.J., Moore, T. D., & McGanity, J. (1978). Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *American Journal of Clinical Nutrition*, 31, 1188-1197.
- Ferrándiz J., Abellán J.J., Gómez-Rubio V., López-Quílez A., Sanmartín P., Abellán C., Martínez-Beneito M.A., Melchor I., Vanaclocha H., Zurriaga O., Ballester F., Gil J.M., Pérez-Hoyos S., & Ocaña R. (2004). Spatial Analysis of the Relationship between Mortality from Cardiovascular and Cerebrovascular Disease and Drinking Water Hardness. *Environmental Health Perspectives*, 112 (9), 1037-1044.
- Gevrey M. , Dimopoulos I., & Lek, S. (2003). Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models. *Ecological Modelling*, 160, 249-264
- Han, S., Liu, Y., & Yan, J. (2011). Neural network ensemble method study for wind power prediction. In *Power and Energy Engineering Conference (APPEEC), 2011 Asia-Pacific*, 1-4.

- Hornik K, Stinchcombe M, & White H. (1989). Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Network*, 2, 359-366.
- Klinda, J., & Lieskovská, Z. (2010). State of the environment report of the Slovak Republic (p. 192). Ministry of Environment of the Slovak Republic, Bratislava
- Kordík, J., Rapant, S., Bodiš, D., & Slaninka, I. (2000). Hydrogeochemické mapy v mierke 1:50 000 - prezentácia výsledkov z vybraných regiónov Slovenska. *Podzemná voda*. 6(2) 130-137 (in Slovak).
- Kourentzes, N., Barrow, D.K., & Crone, S.F. (2014). Neural network ensemble operators for time series forecasting. *Expert Systems with Applications*, 41(9), 4235-4244.
- Kousa A., Havulinna A.S., Moltchanova E., Taskinen O., Nikkarinen M., Karvonen J., & Karvonen M. (2006). Calcium:magnesium ratio in local groundwater and incidence of acute myocardial infarction among males in rural Finland. *Environmental Health Perspectives*, 114(5), 730-734.
- Kovalishyn, V.V., Tetko, I.V., Luik, A.I., Kholodovych, V.V., Villa, A.E.P., & Livingstone, D.J. (1998). Neural Network Studies. 3. Variable Selection in the Cascade-Correlation Learning Architecture. *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, 38, 651-659.
- Kožíšek, F. (2003). *Health significance of drinking water calcium and magnesium*, National Institute of Public Health, Prague, 29.
- Kožíšek, F. (2004). *Health risks from drinking demineralised water*. World Health Organization, Geneva, 148-163 In: WHO (2005) Nutrients in drinking water. Water, Sanitation and Health Protection and the Human Environment, World Health Organization, Geneva, 186.
- Kriesel, D. (2007). Ein kleiner Überblick über Neuronale Netze. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, 238.
- Leurs L.J., Schouten L.J., Mons M.N., Goldbohm R.A., & Brandt P.A. (2010). Relationship between Tap Water Hardness, Magnesium, and Calcium Concentration and Mortality due to Ischemic Heart Disease or Stroke in the Netherlands. *Environmental Health Perspectives*, 118(3), 23-26.
- Maheswaran, R., Morris, S., Falconer, S., Grossinho, A., Perry, I., Wakefield, J., & Elliott, P. (1999). Magnesium in drinking water supplies and mortality from acute myocardial infarction in north west England. *Heart*, 82(4), 455-460.
- Mitchell, E., Frisbie, S., Sarkar, B. (2011). *Exposure to multiple metals from groundwater—a global crisis: Geology, climate change, health effects, testing, and mitigation*. Metallomics. The Royal Society of geochemistry, DOI: 10.1039/c1mt00052g
- Monarca, S., Donato, F., Zerbini, I., Calderon, R.L., & Craun, G.F. (2006). Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 13(4), 495-506.
- NHIC (2012). *Health statistics year book of the Slovak Republic 2011*. National Health Information center. Bratislava. 257 .
- OECD (2013). *Health at a Glance 2013: OECD Indicators*. OECD Publishing. [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2013-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en)
- Opitz, D.W., & Shavlik, J.W. (1996). Actively searching for an effective neural network ensemble. *Connection Science*, 8(3-4), 337-354.
- Pocock S.J., Shaper A.G., Cook D.G., Packham R.F., Lacey R.F., Powell P. & Russell P.F. (1980). British Regional Heart Study: geographic variations in cardiovascular mortality, and the role of water quality. *British Medical Journal*, 280(6226), 1243-1249.
- Rahman, A. & Husain, T. (2011). *Nutrient mineral deficiency in drinking water and its impact on human health*. Water Supply Systems: Demand, Distribution and Pollution, 95-106.
- Rapant, S., Cvečková, V., Dietzová, Z., Fajčíková, K., Hiller, E., Finkelman, R.B., & Škultétyová, S. (2014). The potential impact of geological environment on health status of residents of the Slovak Republic. *Environ. Geochem. Health*. 36, 543-561
- Rapant, S., Letkovičová, M., Cvečková, V., Fajčíková, K., Galbavý, J., & Letkovič, M. (2010). Environmental and health indicators of the Slovak Republic. Monography, State Geological Institute of Dionyz Stur, Bratislava, 279. (in Slovak). [www.geology.sk/?pg=geois.ms\\_ezi\\_en](http://www.geology.sk/?pg=geois.ms_ezi_en).
- Rapant, S., Rapošová, M., Bodiš, D., Marsina, K., & Slaninka I. (1999). Environmental-geochemical mapping program in the Slovak Republic. *Journal of Geochemical Exploration*, 66(2), 151-158.
- Rapant, S., Vrana, K., & Bodiš, D. (1996). *Geochemical Atlas of Slovakia-part I. Groundwater*. Monography,

- Ministry of the Environment of the Slovak Republic, Geological Survey of Slovak Republic, Bratislava, 127.
- Rosanoff, A. (2013). The high heart health value of drinking-water magnesium. *Medical Hypotheses*, 81(6), 1063-1065.
- Rubenowitz-Lundin E. & Hiscock K. (2005). Water hardness and health effects. Chapter 13. *Principles of Medical Geology*, 331-345.
- Rylander, R., Bonevik, H., & Rubenowitz, E. (1991). Magnesium and calcium in drinking water and cardiovascular mortality. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 17, 91-94.
- Sauvant M.P. & Pepin D. (2000). Geographic variation of the mortality from cerebrovascular disease and drinking water in a french small area (Puy de Dome). *Environmental Research Section A*, 84, 219-227.
- Shaper, A.G., Packham, R.F., & Pocock, S.J. (1980). The British regional heart study: Cardiovascular mortality and water quality. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 3, 89-111.
- SHMU. Slovak Hydrometeorological Institute, [www.shmu.sk/en](http://www.shmu.sk/en).
- Schroeder H.A. & Kraemer L.A. (1974). Cardiovascular Mortality, Municipal Water, and Corrosion. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 28 (6), 303-311
- StatSoft (1999). *Electronic Statistics Textbook*. (On-line manual), <http://www.statsoft.com/textbook/statistics-glossary/s/button/s/>
- Sturchio, E., Zanellato, M., Minoia, C., & Bemporad, E. (2013). *Arsenic: Environmental contamination and exposure in Arsenic: Sources, Environmental Impact, Toxicity and Human Health - A Medical Geology Perspective*. Nova Science Publishers, Inc. 3-38.
- Vrana K., Rapant, S., Bodiš, D., Marsina, K., Lexa, J., Pramuka, S., Maňkovská, B., Čurlík, J., Šefčík, P., Vojtaš, J., Daniel, J., & Lučiviansky, L. (1997). Geochemical Atlas of Slovak Republic at a scale 1 : 1 000 000. *Journal of Geochem. Exploration*, 60, 7-37.
- Yang Ch.Y., Chang Ch.Ch., Tsai S.S., & Chiu H.F. (2006). Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from acute myocardial infarction in Taiwan. *Environmental Research*, 101, 407-411.
- Yang Ch.Y. (1998). Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from cerebrovascular disease. *Journal of the American Heart Disease*, 412-414.
- Zurada, J. M. Eberhart, R.C., & Cloete, I. (1995). Determining the Significance of Input Parameters Using Sensitivity Analysis, *Lecture Notes Computer Science*, 930, 382-388.