

MILJØMINISTERIET

Miljøstyrelsen

En registerundersøgelse af den danske befolkning

Hyppigheden af medfødte misdannelser i mandlige kønsorganer og forekomst af bryst-, blærehalskirtel- og æggestokkræft blandt befolkningen med enkeltvandsforsyning

Tina Kold Jensen, Helle Raun Andersen &
Esben Budtz-Jørgensen
Syddansk Universitet

Halfdan Sckerl
Miljøcenter Ringkøbing

Børge Sommer
Sundhedsstyrelsen

Frants von Platen-Hallermund, Walter Brusch &
René K. Juhler
Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling.

Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter.

Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Indhold

FORORD	5
SAMMENFATNING	7
BAGGRUND OG FORMÅL	7
UNDERSØGELSEN	7
RESULTATER OG KONKLUSION	7
SUMMARY	9
1 FORMÅL MED UNDERSØGELSEN	11
2 BAGGRUND	13
2.1 BAGGRUND FOR PROJEKTET	13
2.2 GRUNDEVAND OG DRILLEVAND	14
2.3 FOREKOMST AF PESTICIDER I GRUNDEVAND OG I RÅVAND FRA ALMENE VANDVÆRKSBORINGER	15
2.4 SMÅ VANDFORSYNINGSSANLÆG	16
2.5 GEOLOGI	17
2.6 FOREKOMST AF PESTICIDER OG METABOLITTER I ANLÆG BELIGGENDE PÅ LER OG SANDJORD.	20
2.7 MULIGT SUNDHEDSSKADENDE EFFEKTER AF PESTICIDER OG NITRAT	22
2.8 OPSUMMERING RATIONALE FOR UNDERSØGELSEN	24
3 MATERIALE OG METODER	25
3.1 UNDERSØGELSENS DESIGN	25
3.2 BESKRIVELSE OG ANSKAFFELSE AF DATA FRA DE ANVENDTE REGISTRE	25
3.2.1 Det centrale personregister (CPR registret)	25
3.2.2 Bygnings- og boligregistret (BBR registret)	26
3.2.3 Officielle Standardadresser og Koordinater (OSAK)	27
3.2.4 Befolkningsdata på kvadratnet	27
3.2.5 Areal information System (AIS)	28
3.2.6 GEUS's Jordartskort	29
3.2.7 GEUS's Jupiter database	29
3.2.8 Cancerregistret	29
3.2.9 Landspatientregistret	30
3.2.10 Misdannelsesregistret	30
3.2.11 Fødselsregistret	31
3.3 STATISTISK METODE	31
3.3.1 Cancer data	31
3.3.2 Misdannelsesdata	31
4 RESULTATER VEDRØRENDE ANSKAFFELSE OG SAMKØRING AF REGISTERDATA	33
4.1 ANSKAFFELSE OG BEARBEJDNING AF REGISTERDATA	33
4.1.1 CPR-registret	33
4.1.2 BBR-registret	34

4.1.3	OSAK adresserne	34
4.1.4	Befolkningsdata på kvadratnet	34
4.1.5	AIS-data	34
4.1.6	GEUS' registre	34
4.1.7	Sundhedsstyrelsens registre	34
4.2	SAMKØRING AF REGISTRE	38
5	RESULTATER AF DATAANALYSE	40
5.1	CANCERDATA	40
5.1.1	Brystkræft	40
5.1.2	Kræft i æggestokkene	41
5.1.3	Kræft i blærehalskirtlen	41
5.2	MISDANNELSESDATA	42
6	DISKUSSION	44
6.1	SAMMENLIGNING MED EKSISTERENDE LITTERATUR	44
6.2	UNDERSØGELSENS BEGRÆNSNINGER	47
6.2.1	Begrænsninger i udvælgelse af undersøgelsespopulationen	47
6.2.2	Begrænsninger i eksponeringsmåling	48
6.2.3	Begrænsninger i måling af sygdom	49
6.2.4	Begrænsninger i oplysninger om andre risikofaktorer	50
6.2.5	Begrænsninger ved brug af BBR og GEUS registre	50
6.2.6	Begrænsninger ved brug af Sundhedsstyrelsens registre	52
6.2.7	Tidsmæssige begrænsninger	53
7	KONKLUSION OG ANBEFALINGER	54
7.1	KONKLUSION	54
7.2	ERFARINGER TIL BRUG FOR INDSAMLING AF REGISTERDATA	55
7.3	ANBEFALINGER	55
8	PERSPEKTIVERING	57
9	LITTERATURLISTE	59

Bilag 1

Bilag 2

Forord

I 2003 offentliggjorde Regeringen 'Miljø og sundhed hænger sammen – Strategi og handlingsplan for at beskytte befolkningens sundhed mod miljøfaktorer'. Målet med strategien var at beskrive en række konkrete områder, hvor miljø har en negativ indflydelse på befolkningens sundhed, og gennem en række mål og initiativer for at begrænse disse negative påvirkninger. En ti-punktsplan blev synonym med indsatsen, punkterne i planen fremgår af nedenstående tekstboks. Det fremgår ligeledes af strategien, at eksisterende miljøregistre og sundhedsregistre i højere grad skal kunne anvendes til at opnå et overblik over eventuelle sammenhænge mellem miljøfaktorer og sundhed.

- 1. Negative påvirkninger fra kemikalier skal reduceres, og farlige stoffer skal hurtigere erstattes med mindre farlige**
 - 2. Forekomsten af allergi og luftvejslidelser skal reduceres**
 - 3. Indsatsen overfor hormonforstyrrende stoffer skal styrkes**
 - 4. Støjgenerne skal reduceres**
 - 5. De negative sundhedspåvirkninger for forurening i udeluften så vel som indeklimaet skal reduceres**
 - 6. Fødevarerne skal være sikre og fri for forurening**
 - 7. Grundvandet og drikkevandet skal beskyttes**
 - 8. Der skal forskes mere i miljøfaktorernes betydning for sundheden**
 - 9. Samarbejdet mellem myndighederne skal styrkes**
 - 10. Der skal fokus på miljøfaktorer og sundhed i det internationale samarbejde**
- Kilde: Regeringen, 2003: Miljø og sundhed hænger sammen.

I 2003 udgav Miljøstyrelsen Miljøprojekt nr. 794, et forprojekt vedrørende samkøring af registerdata for miljø og sundhed. Forprojektet havde til formål at lave en indledende beskrivelse af eksisterende registre, der indeholder miljødata og sundhedsdata, og at angive muligheder for samkøring af registrene. Desuden pegede forprojektet på konkrete forslag til samkøring og opstillede de tekniske, administrative og praktiske forhold, der skulle afklares inden samkøring af registre på det pågældende område. Uddrag af konklusionen kan ses af nedenstående tekstboks.

Det vurderes at Danmark ligger inde med en række vigtige miljøregistre af en tilstrækkelig validitet til, at de umiddelbart, eller med visse tilpasninger, kan bruges i en forstærket og forbedret sundhedsovervågning. De vigtigste sundhedsregistre skønnes at være af en sådan kompletthed og detaljeringsgrad, at de umiddelbart er anvendelige.

Kilde: Poulstrup, 2003: Forprojekt om samkøring af registerdata for miljø og sundhed.

På den baggrund blev der bevillet økonomiske midler til projekter, hvor disse registre kunne samkøres. Denne undersøgelse er blevet til med hjælp af disse midler. Formålet med projektet er at beskrive muligheder for samkøring af registerdata indenfor området miljø og sundhed i relation til en relevant problemstilling: "Registre om drikkevand og sundhed".

Projektet er udført af en projektgruppe bestående af:

Tina Kold Jensen, Helle Raun Andersen og Esben Budtz-Jørgensen,
Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning. Afdeling for
Miljømedicin.
Halfdan Sckerl, Børge Sommer, Sundhedsstyrelsen, Embedslægeinstitutionen
Midtjylland.
Frants von Platen-Hallermund, Walter Brüsck, René K. Juhler, GEUS,
Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse

I forbindelse med projektet er der nedsat en styregruppe med følgende
deltagelse:

Afdelingslæge Lis Keiding, Center for Forebyggelse, Sundhedsstyrelsen
Embedslæge Henrik L. Hansen, Sundhedsstyrelsen, Embedslægeinstitutionen
Syddanmark
Seniorforsker Knud Juel, Statens Institut for Folkesundhed
Cand. pharm. Poul Bo Larsen, Miljøstyrelsen
Fuldmægtig Lars Fock, Miljøstyrelsen
Akademiingeniør Susanne Rasmussen. Miljøstyrelsen
Specialkonsulent, cand. scient. Jørn Kirkegaard, Miljøstyrelsen

Sammenfatning

Baggrund og formål

Cirka 70.000 danske husstande modtager vand fra små enkeltvandforsyninger uden den samme kvalitetskontrol som de almene fællesvandværker. I 2004 viste en stikprøveundersøgelse blandt 628 tilfældigt udvalgte små enkeltvandforsyninger, at op imod 2 ud af 3 overskred en eller flere grænseværdier for pesticider, nitrat og bakterier og 1/3 af anlæggene overskred grænseværdierne for pesticider. I cirka 60% af de undersøgte anlæg, blev der fundet pesticider, og der blev ofte fundet flere pesticider eller nedbrydningsprodukter fra disse i de enkelte vandforsyninger. Flere pesticider er i tidligere undersøgelser fundet hormonforstyrrende og relateret til forekomsten af visse kræftformer og medfødte misdannelser i de mandlige kønsorganer. I Danmark findes enestående muligheder for ved hjælp af sammenkobling af data fra forskellige befolkningsregistre at få oplysning om drikkevandsforsyning og kræft og misdannelsesforekomst. Undersøgelsens formål var derfor dels at sammenholde oplysninger om drikkevandsforsyning med forekomsten af hormonrelaterede kræftformer og misdannelser i de mandlige kønsorganer, og dels at vurdere kvaliteten af disse registre. Der var oprindeligt flere formål med undersøgelsen men grundet dataudtrækkets kompleksitet og den deraf følgende længere sagsbehandlingstid, blev formålene revurderet af styregruppen.

Undersøgelsen

Undersøgelsen anvendte data fra 7 registre. Det centrale personregister, hvor oplysninger om CPR nummer og nuværende og tidligere bopæl blev anvendt. Bygnings- og boligregistret (BBR), hvor oplysninger om vandforsyningsforhold blev anvendt. Areal Information System (AIS), hvor CPR numre på alle boende i landzone blev udtrukket. GEUS's (Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse) Jordartskort, der tildeler jordtype til adresser. Cancerregistret, hvor oplysninger om følgende cancerformer blev indhentede; brystkræft og kræft i æggestokkene eller blærehalskirtel. Landspatient- og Misdannelsesregistret, hvor oplysninger om medfødte misdannelser i de mandlige kønsorganer og operationer med operationskoder for disse lidelser (manglende nedsynkning af testikler ved fødslen og misdannelse af penis) blev indhentet. Ved hjælp af AIS blev CPR numre på alle danskere bosiddende i landzone indhentede. Disse CPR numre blev sammenkoblet med data fra Sundhedsstyrelsens registre for at identificere de CPR numre, der havde en af de beskrevne diagnoser. I CPR registret blev landbefolkningens adresser kortlagt, ved BBR registret deres vandforsyningsforhold og i Geus's Jordartskort jordbundsforholdene på adressen.

Resultater og konklusion

I denne registerundersøgelse blandt alle danskere bosiddende i landområder, fødte kvinder, der modtog vand fra en enkeltvandforsyning, hyppigere et drengbarn, hvis testikler ikke var sunket ned i pungen ved fødslen i forhold til kvinder, der modtog vand fra en almen vandforsyning. Der var ingen forskel

på antallet af fødte drengebørn med misdannelser i penis blandt kvinder med enkeltvand- og almen vandforsyning, men denne misdannelse er sjælden. Ligeledes havde kvinder med enkeltvandforsyning ikke hyppigere brystkræft eller kræft i æggestokkene og mænd med enkeltvandforsyning ikke hyppigere kræft i blærehalskirtlen i forhold til kvinder og mænd med almen vandforsyning. Kvinder, der boede i områder med leret jordbund, havde hyppigere brystkræft og kræft i æggestokkene i forhold til kvinder, der boede i områder med sand jordbund, ligegyldigt om de havde enkeltvand- eller almen vandforsyning, kun resultaterne for brystkræft var statistisk signifikante. Kvinder, der i graviditeten boede i områder med lerjord, havde ligeledes en ikke statistisk signifikant forøget forekomst af fødte drenge med manglende nedsynkning af testiklerne i forhold til kvinder, der boede i sandede jordområder. Undersøgelsen peger dog på, at befolkningen med enkeltvandforsyning kan være udsat for pesticidrester, der muligvis kan påvirke deres helbred, hvilket understøtter tidligere undersøgelsers fund. Koncentrationerne af pesticider i drikkevand er lav i forhold til andre eksponeringskilder f.eks. kostindtagelse, men det er formentlig andre pesticider, som befolkningen eksponeres for gennem drikkevand end igennem kosten.

Da undersøgelsen er registerbaseret og ikke indeholder individbaserede oplysninger om eksponering og potentielle konfoundere, er det ikke muligt at drage endelige konklusioner om årsagssammenhænge. Det har f.eks. ikke været muligt, at tage højde for forskelle i social status og erhverv mellem personer med enkeltvandsforsyning og almen vandforsyning. Ligeledes er der problemer med kvaliteten af de anvendte registre, hvilket diskuteres nærmere i rapporten. Undersøgelsen kan derfor kun give mistanke om en mulig sammenhæng, der skal undersøges nærmere i et til formålet mere egnet undersøgelsesdesign. Det kan diskuteres, om en undersøgelse af denne type overhovedet skulle have været igangsat, når dens konklusioner aldrig vil kunne anvendes i forebyggelse, da der er problemer med data og derved kan undersøgelsen aldrig komme med en brugbar konklusion. En del af projektets formål var dog også at sammenkoble registrene for at vurdere gennemførligheden og begrænsninger i registrene. Undersøgelsen har derved identificeret problemer og mangler i de anvendte registre, men har samtidig vist, at det var muligt at sammenkoble informationer fra registrene på trods af disse problemer. Ligeledes har projektet peget på disse problemer og forslået løsningsforslag.

Summary

In Denmark approximately 70.000 households are supplied with drinking water from private wells without the same high standard quality control as the households supplied from public water supplies. In 2004 a random sample of 628 private wells revealed that 2 out of 3 wells exceeded the threshold value for pesticides, nitrate or bacteria and one in three exceeded the threshold values for pesticides. Pesticides were found in more than 60% of the private wells, and often more than one pesticide or degradation products were detected. Some pesticides have in previous studies been found to have endocrine disrupting abilities and have been related to increased risk of certain cancer types and congenital malformations in the male reproductive tract. Due to the unique population registers in Denmark, it is possible to link data on water supply with cancer and malformations registers. The purpose of this register study was therefore to study the relationship between water supply and hormone related cancers and malformations in the male reproductive tract and to validate the quality of these registers.

In this study data from seven population registers were used. The Danish Civil Registration System keeping a unique personal identification number (CPR number) for all citizens in Denmark and information about previous and current addresses. The Building and Housing Register (BBR) provided information about water supply for all addresses. Areal Information System (AIS) provided CPR numbers for the study population identified as all Danish people living in rural areas. The geological map from Geological Survey of Denmark and Greenland (GEUS) supplied a soil type to all addresses. The Danish Cancer Registry where information about breast cancer, ovarian cancer and prostate cancer were provided. The National Patient Registry and the Malformation Register keeps records of congenital malformations and operations for cryptorchidism and hypospadias (malformations in the male reproductive tract). In AIS the rural population in Denmark was defined and their CPR numbers recorded. These were linked to the health registers and CRP numbers of persons having one of the above defined diseases were identified in the rural population. In the Danish Civil Registration System the addresses of the rural population were identified and their water supply and soil type was recorded in respectively BBR and the geological map of GEUS.

In this partially ecologically study among all Danish people living in rural areas, women who were supplied with water from small private wells more often gave birth to a boy with cryptorchidism compared to women supplied from a public wells. No increased risk for hypospadias among sons of women with private water supply compared to public wells was found, but this is a rare malformation. Women and men who received water from private wells had no increased risk of respectively ovarian and breast cancer or prostate cancer. Women who lived in areas with clay soil more often experienced breast or ovarian cancer and gave birth to a boy with cryptorchidism compared to women living in areas with sandy soil. However, only the findings for breast cancer were statistically significant.

This study indicates that the population receiving water from private wells may be exposed to pesticides and metabolites that may affect their health which is in accordance with previous studies. The exposure to pesticides through drinking water is low compared to the exposure from the diet, but the types of pesticides found in the drinking water differ from those found in the diet. In addition, many pesticides and metabolites are found in drinking water extracted from surface near groundwater reservoirs.

This study is register based, and therefore does not include individually based information about exposures and possible confounders. It is therefore not possible to draw conclusions about any causal relationship between drinking water and health. It was for example not possible to take into account differences in social class and occupation between people with private and public water supply. In addition, problems with some of the registers were discovered which is discussed in more details in the report. This study can therefore only suggest a possible relationship between drinking water supply and health which needs to be confirmed in other studies with more appropriate designs. Since no firm conclusions can be drawn from this study it may be argued that it should never have been performed. However, one of the purposes of the study was to investigate the validity of the registers and discover problems with linkage which was done.

1 Formål med undersøgelsen

Undersøgelser tyder på, at 2/3 af små enkeltvandforsyninger er forurenet med pesticider, nitrat og bakterier. I Danmark forsynes cirka 71.000 husstande fra enkeltvandforsyninger. Der er planer om at tilknytte disse husstande til kommunale vandforsyninger, men det vil koste et milliardbeløb og det er usikkert, om den sundhedsmæssige gevinst er stor nok til at retfærdiggøre en sådan foranstaltning. Formålet med denne partielle økologiske registerundersøgelse er derfor, ved hjælp af samkøring af registre om drikkevandskvalitet med sundhedsregistre (Cancerregisteret, Fødselsregisteret, Misdannelsesregisteret og Landspatientregisteret), at undersøge om drikkevandskvaliteten har betydning for sygdomsudvikling i befolkningen. Bopæl vil blive benyttet som kriterium for anvendelse af det pågældende drikkevand.

Projektet er inddelt i to, idet der udover det forskningsmæssige mål ligeledes er defineret et mål vedrørende fremskaffelse af erfaringer med samkøring af miljø- og sundhedsregistre. Nærværende projektrapport søger at afspejle begge formål.

Følgende arbejdshypoteser ønskes ved begyndelsen af undersøgelsen undersøgt:

Anvendelse af drikkevand fra enkeltvandforsyninger forurenet med pesticider og/eller nitrat og/eller bakterier påbegyndt eller påvist mindst 10 år tidligere

- Øger den samlede risiko for udvikling af cancer og specielt for hormonrelaterede cancerformer (testikelkræft, brystkræft, kræft i æggestokkene og blærehalskirtelkræft), leukæmi (blodkræft), lymfom (lymfekræft) og ventrikeltumor (mavekræft).
- Øger risikoen for at udvikle neurologiske sygdomme i form af Parkinson's sygdom, dissemineret sclerose og amyotrofisk lateralsklerose.

Anvendelse af drikkevand fra enkeltvandforsyninger forurenet med pesticider og/eller nitrat under graviditet og i den tidlige barnealder

- Øger risikoen for udvikling af cancer i barndommen (især leukæmi og hjernekræft) eller det tidlige voksenliv (især bryst- og testikelcancer).
- Øger risikoen for at udvikle neurologiske sygdomme i form af Parkinson's sygdom og amyotrofisk lateralsklerose senere i livet.
- Øger risikoen for reproduktionseffekter i form af spontane aborter, dødfødsler, ændret kønsratio, nedsat fødselsvægt og/eller medfødte misdannelser (total samt specifikt for neuralrørsdefekter, ekstremitetsdefekter, kryptorkisme (manglende nedsynkning af testiklerne ved fødslen) og hypospadi (urinrør der ikke munder på spidsen af penis)).

Anvendelse af drikkevand fra enkeltvandforsyninger forurenet med pesticider nedsætter den alders-specifikke fertilitet (antal børn fra 1000 kvinder i den givne aldersgruppe).

Dette var de oprindelige mål med undersøgelsen, hvilket formentlig var for ambitiøst i forhold til tidsrammen på et år. Ligeledes medførte tidsmæssige forsinkelser med at få udtrækket fra Sundhedsstyrelsens registre, at formålet reduceret til følgende:

- Øges den samlede risiko for udvikling af brystkræft, kræft i æggestokkene og blærehalskirtelkræft
- Øges risikoen for kryptorkisme (manglende nedsynkning af testiklerne ved fødslen) og hypospadi (urinrør der ikke munder på spidsen af penis).

2 Baggrund

2.1 Baggrund for projektet

Næsten alt drikkevand i Danmark er grundvand. Hovedparten af de danske husstande modtager vand fra almene fællesvandværker, hvor der løbende udføres lovpligtig kvalitetskontrol i form af målinger for forureningsstoffer og bakterier. Cirka 71.000 husstande forsynes med drikkevand fra enkeltvandforsyninger uden den samme høje kontrol som de almene vandværker. Da de fleste enkeltvandforsyninger findes i landområder, er de væsentligste forureningskilder landbrugsdrift samt husspildevand. De hyppigste forureninger er pesticider, nitrat og bakterier. Desuden er der i nogle geografiske områder øget indhold af mineraler som mangan og arsen, der også kan have sundhedsmæssig betydning.

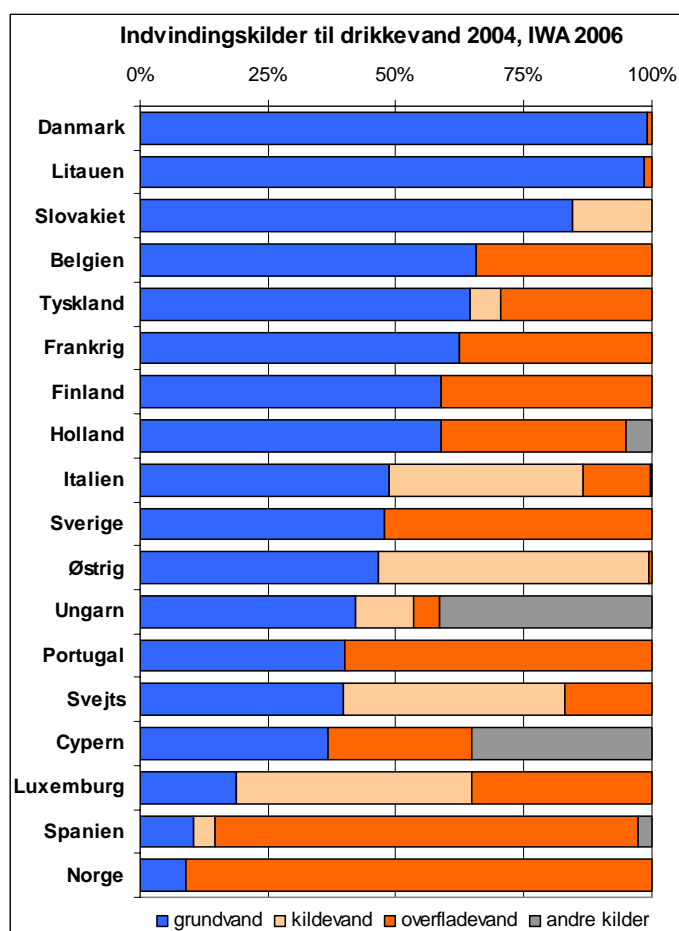
I en undersøgelse fra 2004 blev drikkevandsprøver fra 628 små enkeltvandforsyningsanlæg i 4 amter analyseret for 30 pesticider og nedbrydningsprodukter, 4 bakterielle indikator parametre og en række andre udvalgte bestanddele, f.eks. nitrat (1). Omkring 2/3 af anlæggene overskred en eller flere grænseværdier for pesticider, nitrat og bakterier og 1/3 af anlæggene overskred grænseværdierne for pesticider. I måleprogrammet indgik overvejende herbicider, da de anvendes i størst mængde på landbrugsarealer. Især BAM (nedbrydningsprodukt af dichlobenil) og triaziner blev fundet hyppigt, men der blev også fundet glyphosat og nedbrydningsproduktet AMPA samt i mindre grad phenoxysyrer. Anlæg med fund af pesticider var fordelt jævnt i de 4 amter i forhold til det samlede antal anlæg i amterne. Resultaterne fra undersøgelsen er sammenlignelige med resultater fra andre undersøgelser af små vandforsyningsanlæg, og undersøgelsen anses for at være repræsentativ på landsplan. Pesticidfundene afspejler niveauet af pesticidforureningen i borerne, men kvalitativt kan der desuden være små mængder af andre pesticider, som ikke er medtaget i måleprogrammet. Da mange af de fundne pesticider har været forbudt i en årrække, har koncentrationerne formodentlig været større tidligere. Ved at sammenholde de fundne måleresultater med jordbundsforhold og arealanvendelse er det muligt at estimere forureningsprofilen for de øvrige små enkeltvandforsyninger i landet.

En gennemgang af Bygnings- og Boligregistret (BBR) viser, at ca. 71.000 husstande forsynes fra små vandforsyningsanlæg. Det betyder, at hvis resultaterne fra stikprøven på de 628 enkeltforsyningsanlæg overføres til samtlige husstande vil ca. 25.000 husstande overskride grænseværdien for pesticider på 0,1 µg/l, og ca. 7.600 husstande, overskride grænseværdien mere end 10 gange, mens helt op til ca. 48.000 husstande anvender vand, som overskrider en eller flere grænseværdier for pesticider, nitrat og bakterier. På denne baggrund er en stor gruppe danskere potentielt eksponerede for sygdomsfremkaldende stoffer og på denne baggrund blev det bestemt at undersøge forekomsten af sygdom blandt personer med enkeltvandforsyning i forhold til almen vandforsyning.

2.2 Grundvand og drikkevand

Det danske forbrug af grundvand er igennem de sidste 10 år faldet fra ca. 1.000 millioner m³ vand til mellem 600 og 700 millioner m³ i dag. Ca. 98 % af det danske forbrug af vand er baseret på indvinding af rent grundvand, som efter simpel vandbehandling pumpes urensset ud til forbrugerne. Hvis grundvandet indeholder opløst jern og/eller mangan beluftes grundvandet/råvandet, hvorefter jern og manganilterne frafilteres i simple sandfiltre.

En drikkevandsforsyning udelukkende baseret på grundvand er i europæisk sammenhæng unik. Langt de fleste lande i EU baserer også deres vandforsyning på rensset overfladevand fra floder og søer, se figur 1, hvor det fremgår, at under 10 % af vandforsyningen i Norge stammer fra grundvand, mens ca. 60 til 65 % af vandforsyningen i Tyskland og Frankrig stammer fra grundvand (Figur 1).



Figur 1
Indvinding af drikkevand fra grundvand, overfladevand, kildevand og andre kilder i en række europæiske lande. Modificeret efter IWA 2006. Oplysningerne om vandindvinding i Spanien stammer fra 2002, mens de øvrige opgørelser stammer fra 2004.

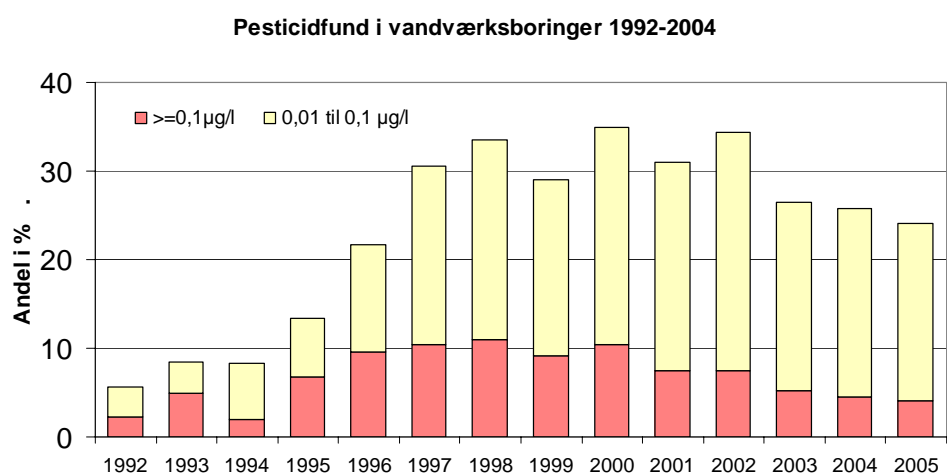
Indvindes overfladevand gennemgår overfladevandet ofte en avanceret vandbehandling i komplicerede rensningsanlæg for at rense vandet for f.eks. pesticider, industrikemikalier og bakterier mm. Generelt findes der langt flere miljøfremmede stoffer i overfladevandet, der lettere og hurtigere kan forurennes med spildevand fra både private husholdninger, fra industri ved almindelig udledning og ved uheld.

Den danske vandforsyning adskiller sig også fra de fleste europæiske landes ved at have en meget decentral struktur, hvor mange små og mellemstore vandværker forsyner befolkningen med drikkevand. I 2004 eksisterede der ca. 2700 almene vandforsyninger, heraf var ca. 160 kommunalt ejede vandforsyninger og resten privatejede. Antallet af almene vandforsyninger er faldet ca. 30 % fra 1980 til 2004. grunden til dette fald skyldes forurening (nitrat, pesticider, industrikemikalier), øgede administrative byrder og den almene struktur- og samfundsudvikling.

2.3 Forekomst af pesticider i grundvand og i råvand fra almene vandværksboringer

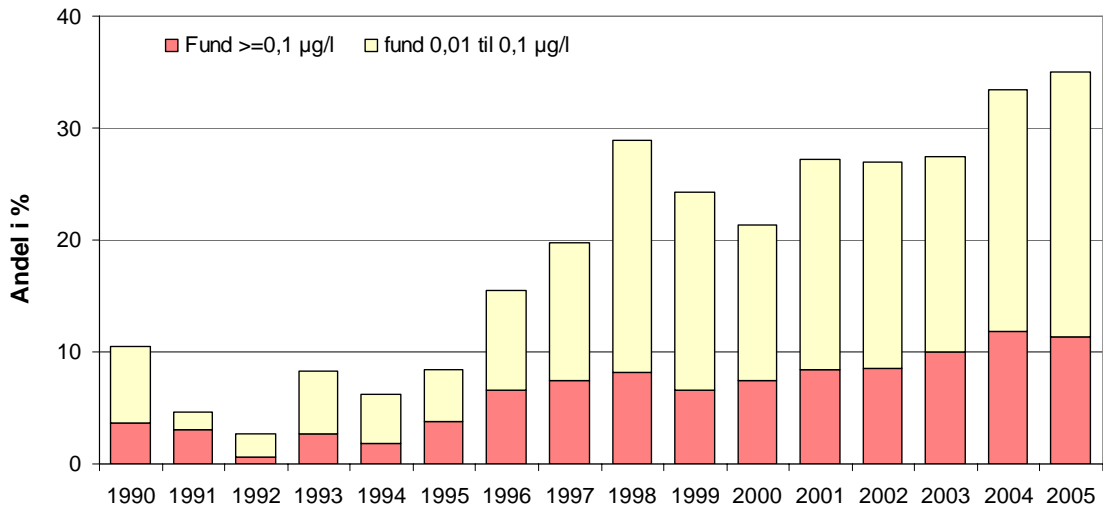
Vores viden om pesticider i grundvand stammer bl.a. fra det nationale grundvandsovervågningsystem (GRUMO), der drives af amterne, samt fra de kontrolanalyser som vandværkerne gennemfører i forbindelse med boringskontrollen af aktive vandindvindingsboringer og af vandværkernes egne monitoringsboringer. Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse (GEUS) modtager en gang årligt analyser fra GRUMO og boringskontrollen fra amterne. GEUS database Jupiter indeholder også andre analyser af grundvand, f.eks. et mindre antal analyseresultater fra små enkeltvandforsyningsanlæg og analyseresultater fra undersøgelsesboringer mm.

Figur 2 og 3 viser at vandværkerne gennem de seneste 5 år har været i stand til at håndtere indholdet af pesticider og metabolitter i indvindingsboringerne ved at lukke boringer eller ved flytte kildepladser, samt ved blanding af råvand, selvom grundvandets tilstand i grundvandsovervågningen i samme periode ikke har ændret sig i positiv retning. Andelen af vandværksboringer fra almene anlæg der indvinder grundvand med pesticider er faldet, selvom resultater fra grundvandsovervågningen viser at grundvandet stadig er stærkt præget af pesticider og disses metabolitter.



Figur 2
Fund pr år af pesticider og metabolitter i vandværkernes aktive indvindingsboringer

Pesticidfund i grundvandsovervågningen 1990-2005



Figur 3
Fund pr år af pesticider og metabolitter i grundvandsovervågningen

Der er i perioden 1992 til 2006 analyseret for 226 pesticider og metabolitter i dansk grund- og råvand, hvoraf 82 er fundet; 60 stoffer er påvist i grund og råvand i koncentrationer, der er større end grænseværdien på $0,1 \mu\text{g/l}$. Mange af de påviste pesticider og metabolitter er i dag ikke anvendt i Danmark, eller moderstofferne er indenfor det sidste årti blevet reguleret mht. dosering og anvendelse.

2.4 Små vandforsyningsanlæg

Mange private husstande indvinder selv grundvand fra små enkeltvandforsyninger bestående af gravede brønde, boringer i bunden af gamle brønde eller fra boringer. Antallet af enkeltvandforsyningsanlæg er ikke nøjagtigt kendt, med det skønnes, at der eksisterer mellem 50.000 og 70.000. Af disse er mange i dag truet af pesticidforurening, idet en monitoring af 628 anlæg viste, at ca. 60 % indeholdt pesticider, og at ca. 35 % overskred grænseværdien (1). Sammenholdes overskridelser af grænseværdierne for nitrat og de bakterielle indikatorværdier med overskridelserne for pesticider, overskred ca. 70 % af de undersøgte 628 anlæg en eller flere af de nævnte grænseværdier. Monitoringen viste en klar overvægt af gravede brønde med fund af pesticider. I ca. 82 % af de gravede brønde blev der fundet pesticider, og grænseværdien for drikkevand var overskredet i 55 %. I boringer placeret i bunden af gravede brønde blev der fundet pesticider og/eller metabolitter i 56 %, mens grænseværdien var overskredet i 32 %. I enkeltstående boringer blev der fundet pesticider i 39 %, og over grænseværdien i ca. 22 %. Gårdspladser kan ikke med sikkerhed udpeges som den værste placering, og det er antagelig alene nærhedsprincippet i forhold til bygninger og arealer, hvor pesticider håndteres som spiller en rolle for, om disse findes i drikkevandet vandet som indvindes fra de højtliggende grundvandsmagasiner under gårdspladser, haver, vaskepladser, etc.

De fleste små enkeltvandforsyningsanlæg indvinder vand fra højtliggende grundvandsmagasiner, hvor grundvandet er yngre grundvand præget af menneskelig aktivitet. Disse aktiviteter kan bestå i udbringning af pesticider

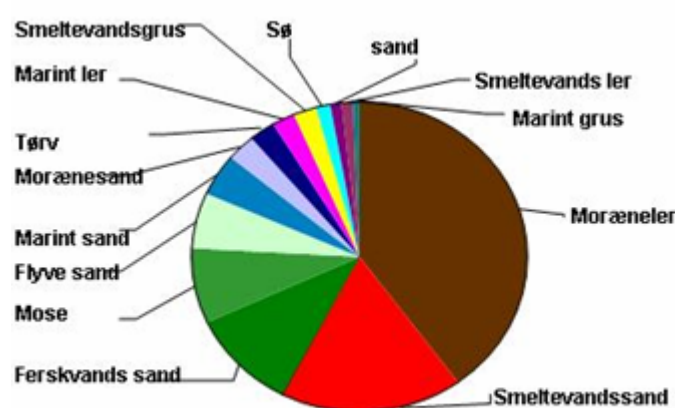
ved landbrugsmæssig dyrkning af jorden, skovdrift, dyrkning af frugt og bær, i gartnerier, planteskoler, på vej anlæg, jernbaner og på andre befæstede arealer som f.eks. gårdspladser og mindre vej anlæg i det åbne land.

Da det unge grundvand kun er transporteret få meter ned i jorden, er det afgørende, hvordan transporten af f.eks. anvendte kemikalier sker gennem de øverste meter af jorden og gennem rodzonen. De fleste pesticider nedbrydes næsten 100 % eller bindes til forskellige adsorbenter i den biologisk højaktive rodzone. Uheldige klimaforhold, uheld eller forkert anvendelse af pesticider kan betyde, at der udvaskes pesticider og metabolitter gennem rodzonen. Desuden vil anvendelse på befæstede arealer, hvor den biologisk aktive rodzone er fjernet, betyde en væsentlig forøgelse af risikoen for nedvaskning. Særligt ved små enkeltvandforsyningsanlæg kan dette være uheldigt, fordi mange anlæg ligger i tilknytning til befæstede arealer. Desuden ligger anlæggene også ofte tæt på marker, der særligt tidligere kan have været anvendt udvaskelige pesticider. F.eks. findes der ofte rester fra atrazin og dichlobenil samt stoffernes metabolitter i ungt grundvand, selv om atrazin blev udfaset i 1993 og dichlobenil i 1996. Dette skyldes, at der selv efter mere end 10 år stadig findes en pulje af stofferne bundet i rodzonen og under denne.

2.5 Geologi

En anden afgørende faktor for udvaskning af pesticider er de geologiske forhold i de øverste meter under terræn. I Danmark er de øverste jordlag næsten overalt stærkt præget af aflejringer fra den sidste istid, og der findes ofte en meget kompleks geologi domineret af opsprækket moræneler, smeltevandsand og en lang række andre sedimenttyper, der kan være stærkt modeleret af istidens gletschere.

Langt de fleste overfladenære lag i Danmark er kvartære istidsaflejringer aflejret under eller foran isstrømme, samt aflejringer afsat efter istiden som tørv og ferskvandssand (figur 4).

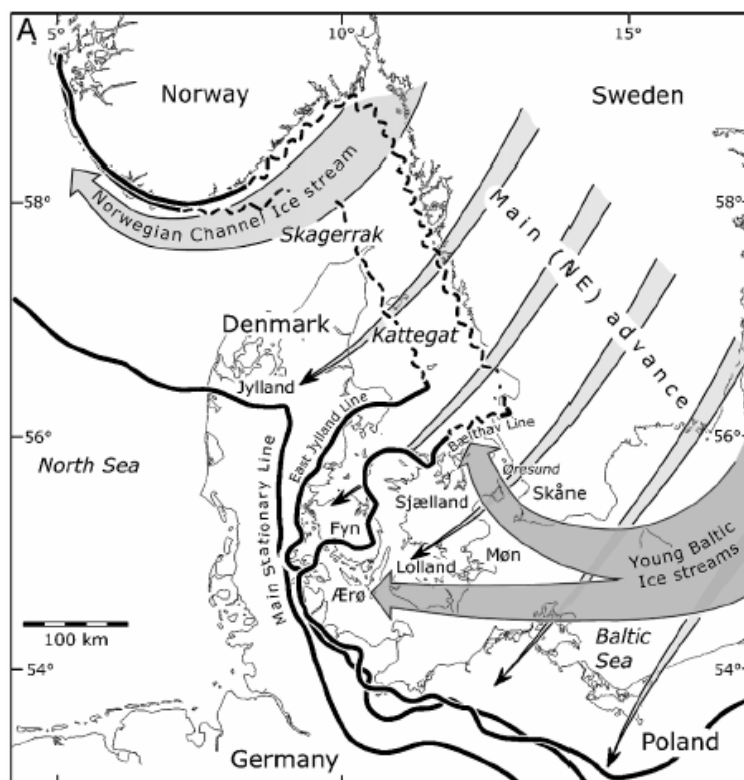


Figur 4
Fordeling af jordarter nær terræn i Danmark, fra Kjær et al 2003 (2).

Figur 5 viser isens strømningsretninger i Danmark under det sidste skandinaviske isdække (2), hvor det ses, at øerne og Østjylland var dækket af den Ungbaltiske isstrøm og af nordøst isen. Morænen afsat af isstrømme har en sammensætning, som skyldes prægning fra det lokale og regionale bagland,

som isen har bevæget sig frem over. Af figuren fremgår, at de baltiske lande har været dækket af samme isstrøm, mens Nordøstisen havde bagland i Sverige.

Under pauser i tilbagesmeltningen har isen i smelteforløbet afsat en række markante lobeformede randmoræner. Disse lobers placering fremgår også af landskabets nutidige udformning på land og i de tilgrænsende havområder.



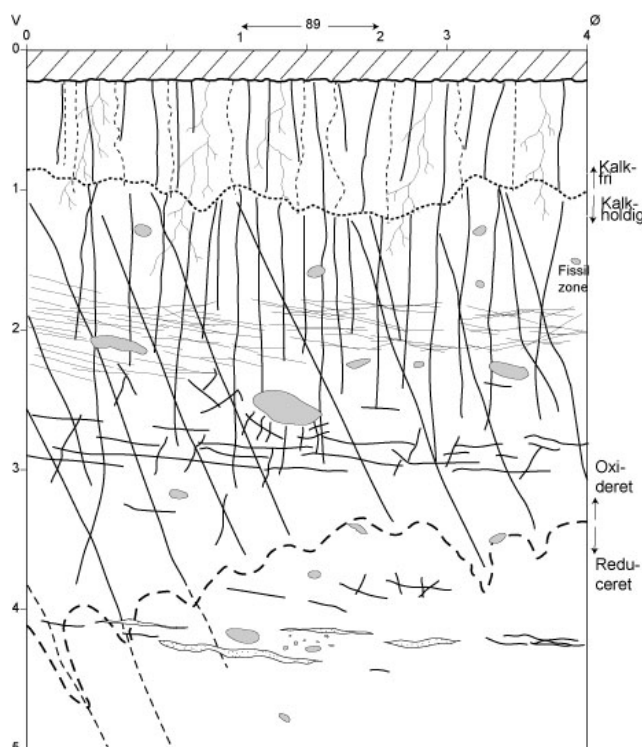
Figur 5
Retninger for de enkelte isfremstøds retninger og islobernes placering under den sidste del af sidste istid, fra Danmarks digitale jordartskort 1:200.000, GEUS.

Moræneaflejringer i Østjylland og på øerne er næsten altid opsprækket af tørke/frostsprækker og i lidt dybere niveauer af tektoniske sprækker. Leret indeholder desuden store åbentstående bioporor som ormegange og rodkanaler. Det er dog de lokale egenskaber, som den øvre del af moræneaflejringerne besidder, der er afgørende for morænenes sårbarhed overfor hurtig infiltration af vand fra overfladen. Disse egenskaber (hydraulisk ledningsevne og sprækkestruktur) er styret af en kombination af lokal mineralogi, og af hvilke klimatiske forhold samt bioturbation den øvre del af morænen har været udsat for i postglacial tid.

De oprindelige tektoniske sprækker i moræneler er dannet under eller foran isen. I den øvre del af morænen eksisterer disse sprækker ikke i dag, pga. af ormegange, rødde og frost/tø effekt, som dels kan være af nutidig natur, og som i de lidt dybere dele også kan stamme fra frost/tø hændelser foran isen, da denne trak sig tilbage, f.eks. permafrost. Der kan også forekomme åbentstående rodsystemer, som stammer fra den skov, der dækkede Danmark før landet blev opdyrket. Disse åbentstående porer kan være meget store, og de er ofte indbyrdes forbundet. I morænelersområder sker den overvejende transport af vand fra terræn og ned til de underliggende grundvandsmagasiner gennem sprækker og åbentstående porer, hvor transporthastigheden kan være

meget stor. Ca. 45 % af landets overflade består af moræneler, der er mere eller mindre opsprækket.

En anden faktor, som kan have lokal indflydelse på moræneler, er forholdene under leret, da det blev aflejret. Såfremt der findes gode afdræningsforhold fra en opsprækket kalk eller et sandlag under morænen vil morænelersenheden under isen miste en del af sin plastiske egenskab, og morænen vil være udsat for stærk opsprækning, når den overliggende is bevæger sig. Dette vil f.eks. være tilfældet i områder, hvor kalk ligger tæt ved terræn som i Nordjylland, Sydsjælland og på Møn (Figur 6).



Figur 6
Principskitse der viser typiske sprækkesystemer i moræneler. De øverste ikke opsprækkede lag er pløjelaget, typisk ca. 30 cm. dybt. Under pløjelaget findes en zone der rækker godt en meter ned. Den er opsprækket af tørkesprækker (skabt ved udtørring af leret), rodkanaler og regnormegange. Under denne zone findes de såkaldte struktursprækker eller tektoniske sprækker, der er formet af isens tryk og bevægelser. I denne zone forekommer såvel vertikale som horisontale sprækker. Sprækkesystemerne kommunikerer sædvanligvis (er vandledende) og sprækkerne kan nå meget dybt (5-10 m), dog falder antal let med dybden. Skitse udarbejdet af Knud Erik Klint (GEUS)

I de sandede arealer i Danmark findes der også pesticider i grundvandet, men en række af de pesticider, som findes hyppigt i Østdanmark, findes ikke i de sandede arealer, fordi stofferne nedbrydes under den langsommere transport gennem iltrige sandaflejringer. De mere stabile metabolitter fra f.eks. triaziner og fra dichlobenil findes dog i lige så stor grad i sandmagasinerne med frit vandspejl, som i magasiner med morænelers dække.

I smeltevandssand og ferskvandssand sker nedsivningen gennem porerummet mellem sandkornene, og afhængig af dybden til grundvandsspejlet kan transporttiden være meget længere end transporttiden gennem sprækker i moræneler. Desuden vil den horisontale transport hastighed være langt større gennem et opsprækket lag, hvor transporten ofte sker gennem de største

makroporer, mens transporttiden vil være lavere gennem sandlag hvor porositeten er større.

2.6 Forekomst af pesticider og metabolitter i anlæg beliggende på ler og sandjord.

Erfaringer fra grundvandsovervågningen og fra monitoringen af de små vandværker har vist, at en række pesticider ikke forekommer jævnt fordelt i Danmark. F.eks. forekommer hormonmidler som mechlorprop og dichlorprop i overvejende grad i grundvand fra den østlige del af Danmark i prøver taget fra magasiner under lejret moræneler, mens stofferne forekommer mindre hyppigt i vandprøver udtaget fra sandmagasiner. Dette skyldes, at disse stoffer kan omsættes i de aerobe sandjorde, mens omsætningen er langsommere, hvis stofferne transporteres ned i et anaerobt sprækkemiljø i moræneler. Andre stoffer som glyphosat og AMPA findes særligt i grundvand udtaget fra lerjord på grund af den hurtige transport fra terræn gennem makroporer. Stofferne kan transporteres både som kolloid bundne eller i opløst tilsand. I grundvand under sandjord findes glyphosat og AMPA kun sjældent, hvilket skyldes at stofferne bindes stærkt til f.eks. jernhydroxider, som forekommer hyppigt i aerobe sandmagasiner.

Fra grundvandsovervågningen er der erfaring for, at vandprøver udtaget fra opsprækkede lerlag ofte indeholder flere forskellige pesticider, og ofte pesticider som er anvendt indenfor de seneste år, fordi vandet fra sprækkerne i de højtliggende grundvandsmagasiner er ungt grundvand. I sandmagasiner med frit vandspejl findes oftest de mest persistente pesticider og metabolitter, f.eks. BAM, der er en metabolit dannet ved nedbrydning af dichlobenil, eller triaziner som atrazin og disse stoffers metabolitter.

Ved undersøgelsen af de 628 små vandværker blev der gennemført et analyseprogram, der omfattede 30 pesticider og metabolitter. Opdeles disse anlæg i beliggenhed på lerjord og sandjord vha. jordartskort findes, at der i anlæg placeret på lerjord er fundet 23 stoffer mere end 5 gange, mens der i anlæg på sandjord er fundet 14 stoffer mere end 5 gange. For begge jordtyper gælder, at de samme 5 stoffer er fundet hyppigst, selvom de 5 stoffer forekommer hyppigst i vandprøver udtaget under lerjord (Tabel 1).

Tabel 1

Små enkeltvandforsyningsanlæg. Fordeling af anlæg med fund på sandjord og på lerjord i hele datamaterialet og i samme datasæt fra Storstrøms amt og fra Viborg amt. Undersøgelsen omfattede 628 anlæg, hvoraf 33 lå på andre jordtyper som f.eks. kalk, tørv mm.

Jordtype	Antal anlæg	Anlæg med fund	Anlæg $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$	% med fund	% $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$
Ler, Storstrøms amt	171	115	75	67,3	43,9
Sand, Viborg amt	101	54	37	53,5	36,6
Ler	366	223	139	60,9	38
Sand	229	126	75	55	32,8

Opdeles de 628 små enkeltvandforsyningsanlæg, der forsynede enkelte husstande med drikkevand, i anlæg der ligger på lerjord, på sandjord og på andre jordtyper findes, at 366 anlæg ligger på moræneler (tabel 1), mens 229 ligger på sandjord (104 anlæg på smeltevandssand, 76 anlæg på senlaciale ferskvandssand og grus og 27 anlæg på morænesand).

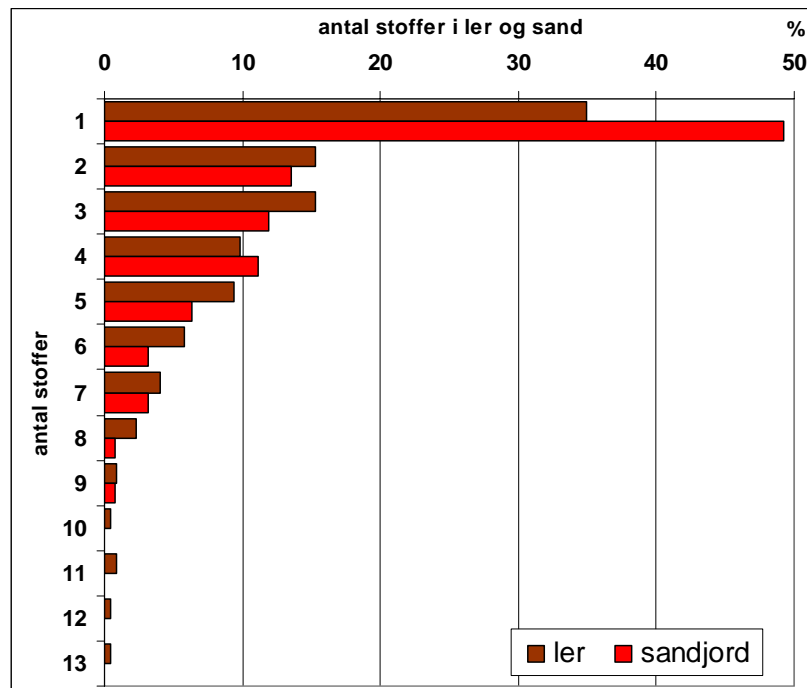
Fordelingen af anlæg med fund over og under 0,1 µg/l på de to jordtype viste, at der i anlæg på lerjord i Storstrøms amt blev fundet pesticider eller metabolitter i 67 %, hvoraf 44 % overskred grænseværdien. På sandjord blev der fundet pesticider i 54 %, hvoraf 37 % overskred grænseværdien. I tabellen er også medtaget alle anlæg på ler og sand, men disse fundandele er mindre retvisende, fordi netop Viborg og Storstrøms amter særligt er præget af henholdsvis sand og ler. Unnlades BAM i den samlede opgørelse over anlæg med fund fås samme fordeling blot ca. 10 % lavere for anlæg placeret i både sand og ler.

Tabel 2 viser at medianværdien for antal stoffer pr anlæg i ler i Storstrøms amt er 3, mens medianværdien for antal stoffer i sand i Viborg amt er 1,8. Figur 7 viser andelen af antal stoffer fundet i anlæg beliggende i ler og sandområder. Det fremgår, at anlæg i sandjord hyppigst har fund af et enkelt stof, mens antallet af flere end et stof er størst i lerjord. Da analyseprogrammet har været begrænset til 30 stoffer, ville en udvidelse af programmet dog formodentlig vise denne tendens i større grad.

For anlæg med fund er valg at medtage den højest målte enkeltstof koncentration, og det fremgår, at der stort set ikke er forskel på mediankoncentrationen for anlæg i sand eller ler, hvor koncentrationen dog er lidt højere i sandområder. Dette skyldes at de mest udvaskelige stoffer forekommer i anlæg placeret i både ler og sandområder. Tilsvarende gælder for sumkoncentrationen, som er summen af de pesticidkoncentrationer, der er fundet i de enkelte vandprøver. Her er mediansumkoncentrationen dog lidt større i lerområder.

Tabel 2
349 små vandforsyningsanlæg med fund af et eller flere pesticider. Antal stoffer for henholdsvis ler og sandområder i Storstrøms og Viborg amt er vist som middel, median og maksimum værdi, mens koncentrationer beregnet som middel, median og maksimum og sum koncentrationer er vist i µg/l.

Antal stoffer		Ler Storstrøm	Sand Viborg	Ler, hele undersøgelsen	Sand, hele undersøgelsen
	Middel	3,3	2,4	2,9	2,2
	Median	3	1,8	2	1,3
	maksimum	12	8,5	13	8,5
Koncentration, i µg/l. (maksimum for enkeltstof pr anlæg)	Middel	0,79	1,12	0,75	0,81
	Median	0,19	0,24	0,19	0,19
	maksimum	9,8	7,2	14	7,3
Sum af pesticider, i µg/l	Middel	0,94	1,06	0,84	0,83
	Median	0,32	0,28	0,23	0,18
	maksimum	11,71	8,12	11,9	11,1



Figur 7

Antal stoffer fundet i anlæg beliggende i ler og sandområder. Figuren viser, at der i næsten 50 % af anlæggene beliggende i sand kun er fundet et enkelt stof, mens der er fundet 5 stoffer i ca. 10 % af anlæggene beliggende i lerjord.

2.7 Muligt sundhedsskadelige effekter af pesticider og nitrat

De fleste epidemiologiske undersøgelser om effekter af pesticider er baseret på erhvervsmæssig eksponering i små undersøgelsespopulationer. Resultaterne er divergerende, men flere tyder på en sammenhæng mellem pesticideksponering og udvikling af hormonrelaterede cancerformer, f.eks. prostatacancer (3-6), testikelcancer (7) og brystcancer (8;9). Desuden er der fundet øget risiko for udvikling af brystcancer blandt kvinder, som bor i områder forurenet med pesticider fra tidligere landbrugsdrift eller affaldsdepoter (10). I en nested case-control undersøgelse blev øget serumkoncentration af nogle organoklorpesticider fundet associeret med øget risiko for udvikling af brystcancer (11). Ligeledes er der fundet øget serumkoncentration af organoklorforbindelser hos mødre til mænd, der har udviklet testikelcancer (12), i overensstemmelse med hypotesen om at testikelcancer skyldes eksponering for hormonforstyrrende stoffer i fostertilværelsen (13). En enkelt case-control undersøgelse tyder på øget risiko for kræft i æggestokkene hos kvinder eksponeret for triazin-herbicer (14). Phenoxy-syre herbicer er som samlet gruppe vurderet muligt cancerfremkaldende i mennesker, idet eksponering er fundet associeret til øget forekomst af non-Hodgkins lymfom og blødvævssarkomer (15). En række undersøgelser indikerer, at også andre pesticider kan øge risikoen for non-Hodgkins lymfom og leukæmi (16;17).

Parkinson's sygdom er en neurodegenerativ sygdom, hvis ætiologi er stort set ukendt. Der synes ikke at være nogen betydelig arvelig disposition, med mindre sygdommen opstår inden 50-års alderen, hvorfor miljømæssige faktorer antages at spille en vigtig rolle (18). Adskillige undersøgelser antyder en sammenhæng mellem erhvervsmæssig eksponering for pesticider og udvikling af Parkinson's sygdom (19-22). En meta-analyse konkluderede, at der var en konsistent sammenhæng mellem varighed af pesticideksponering og udvikling af Parkinson's. Det var dog ikke muligt at identificere effekten af

specifikke pesticider (23). I et case-control studie havde signifikant flere patienter end kontroller boet på landet og drukket brøndvand (24). Der er også mistanke om, at en anden motorisk nervesygdom, myotrofisk lateralsklerose, er sammenhængende med erhvervsmæssig eksponering for pesticider (25;26).

En lang række pesticider er fundet fosterskadende i forsøgsdyr, men der er få egentlige epidemiologiske undersøgelser på området. Resultaterne er modstridende, og det er ikke muligt at drage nogen konklusion om risikostørrelse ved bestemte eksponeringsforhold. I en del af undersøgelserne sås øget risiko for dødfødsler, aborter og/eller medfødte misdannelser blandt kvinder, som arbejdede indenfor landbrug eller på anden vis var udsat for pesticider under graviditeten (27-30). En Hollandsk undersøgelse fandt øget risiko for spina bifida (neuralrørsdefekt) hos børn født af kvinder, som havde arbejdet indenfor landbruget under deres graviditet (31). Dette fund bekræftes af en norsk registerundersøgelse, hvor der udover spina bifida også sås øget risiko for hydrocephalus (vand i hovedet), ekstremitetsdeformiteter samt kryptorkisme (manglende nedsynkning af testikler ved fødslen) og hypospadi (penismisdannelse, hvor urinrør ikke munder på spidsen af penis), hvis forældrene havde arbejdet indenfor landbrug og gartneri (32). Der er mistanke om, at udsættelse af drengestoffer for hormonforstyrrende stoffer øger risikoen for misdannelser i kønsorganerne i form af kryptorkisme og hypospadi (13), og øget forekomst af kryptorkisme hos sønner af gartneriansatte mødre er også fundet i en dansk registerundersøgelse (33). Dette fund bekræftes af en ny dansk kohorteundersøgelse af fynske gartneriarbejdere (Andersen et al, indsendt til publikation). Ligeledes er der fundet øget forekomst af kryptorkisme og hypospadi hos drenge, hvis deres mødre boede og/eller arbejdede indenfor landbrug under graviditeten (32;34), ligesom der er set øget risiko for kryptorkidisme i landbrugsområder med intensiv pesticidanvendelse (35;36).

Højt indhold af nitrat i drikkevandet er sammenhængende med øget risiko for specielt mavecancer (37;38). Sammenligning af et område med højt nitratindhold i drikkevandet (Ålborg) med et område med lavt nitratindhold (Århus) viste, at den aldersstandardiserede mavecancer incidens igennem en årrække var højere i Ålborg end i Århus, mens hyppigheden af de fleste andre cancerformer var af samme størrelsesorden i de to byer (39). Der er også i nogle undersøgelser set associationer til andre cancerformer som non-Hodgkins lymfom (40;41) og hjerne-cancer (42;43). Den epidemiologiske evidens for en direkte sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og cancerudvikling er begrænset, men der foreligger ingen undersøgelser af om samtidig forurening med nitrat og pesticider (og evt. bakterier) kan øge risikoen på grund af mulige kombinationseffekter. Udover pesticider og nitrat blev der i geografisk begrænsede områder fundet højere indhold af arsen og mangan i brøndene, hvilket også kan have sundhedsmæssig betydning.

For både pesticider og nitrat vil kosten normalt være den væsentligste eksponeringskilde. Gennemsnitsindtagelsen af nitrat fra kosten er estimeret til 45 mg/dag, og først når drikkevandskoncentrationen når over 10 mg/L vil dette bidrage væsentligt. Grænseværdien for pesticidrester i drikkevand er ikke baseret på en sundhedsmæssig vurdering (f.eks. ADI-værdien), men fastlagt ud fra en tidligere detektionsgrænse med det formål at bevare uforurenede drikkevand. Selv ved pesticidniveauer omkring grænseværdien vil det samlede indtag af pesticider via drikkevandet være betydeligt under det estimerede indtag med kosten (44). Der er dog forskel på de to eksponeringer, idet

eksponeringen fra forurenede drikkevand overvejende vil være herbicider, og eksponeringen over tid vil være lav men relativt konstant med hensyn til niveau og sammensætning. Pesticideksponeringen fra kosten vil derimod primært være insekticider og fungicider, og sammensætning og niveau vil fluktuere over tid afhængigt af kosten. Mulige sundhedseffekter ved pesticideksponering fra de to kilder kan derfor ikke direkte sammenlignes. Endelig antages pesticideksponeringen via kosten at være ensartet fordelt i befolkningen, hvorfor denne faktor ikke vil influere på undersøgelsens resultat.

Evt diskussion

2.8 Opsummering rationale for undersøgelsen

De fleste undersøgelser af sammenhænge mellem drikkevandskvalitet og sygdomsudvikling er ikke-individbaserede, økologiske studier (45;46), hvor det ikke er muligt at tage hensyn til varigheden af eksponeringen, og/eller på hvilket alderstrin den har fundet sted. Dette svækker muligheden for at registrere ændringer i sygdomsudvikling forårsaget af eksponeringen. I Danmark gør unikke registre om drikkevandsforsyning, bopælsadresse (også tilbage i tiden) og sundhedsregistre det imidlertid muligt at sammenkoble disse registre og få en individbaseret undersøgelse af sammenhængen mellem drikkevandskvalitet og sygdomsudvikling, hvor det vil være muligt at inddrage eksponeringens varighed og ved hvilken alderstrin den startede og sluttede. Det sidstnævnte er vigtigt, fordi fostre og børn er særligt sårbare overfor kemiske påvirkninger (47;48). Samtidig er der formodning om, at mange sygdomme, som først udvikles senere i livet, grundlægges i foster- eller barnealderen under indflydelse af blandt andet miljøfaktorer (49). Først nu, hvor omfattende analyser af vandkvaliteten har været gennemført og gjort tilgængelige, vil kobling med de relevante sygdomsregistre kunne ske. Ikke alle beboerne i de 71.000 husstande med enkeltvandforsyningsanlæg vil være eksponerede, men det vil blot medføre, at nogle ikke-eksponerede klassificeres som eksponerede og dermed flytter estimatet mod nul-hypotesen. Blandt de eksponerede vil eksponeringen formentlig være lav, men det er muligt at bestemme, hvor mange år, de har boet på adressen og dermed kvantificere eksponeringen i et stort datamateriale, hvilket ikke har været muligt i tidligere undersøgelser.

3 Materiale og metoder

3.1 Undersøgelsens design

Undersøgelsen er en partiel økologisk undersøgelse, der sammenligner sygeligheden hos beboere med enkeltvand- og almen vandforsyning. Der findes individbaserede oplysninger om sygelighed, mens bopælsadresse og vandforsyningsmåde anvendes som markør for eksponering. Da de små enkeltvandforsyningsanlæg ofte er placeret i det åbne land og ikke i større byer, vælges sammenligningsgruppen som "landbefolkningen", dvs. den del af befolkningen, der har almen vandforsyning og ikke bor i de større byer. Dette valg er truffet på baggrund af, at sygelighedsmønstret i hovedstaden og andre større byer er anderledes end i resten af befolkningen. CPR-numre på beboere med enkeltvandforsyning og CPR-numre på "landbefolkningen" identificeres, og disse sammenkobles med information fra de sundhedsfaglige registre: Cancerregisteret, Fødselsregisteret, Misdannelsesregisteret og Landspatientregisteret.

3.2 Beskrivelse og anskaffelse af data fra de anvendte registre

3.2.1 Det centrale personregister (CPR registret)

CPR-registeret blev oprettet den 2. april 1968, hvorefter alle personer med fast bopæl i Danmark har fået tildelt et personnummer. CPR-registeret administreres af CPR-kontoret, der er et kontor i Indenrigs- og Sundhedsministeriets departement. CPR-kontoret fungerer som central leverandør af basale personoplysninger til offentlige myndigheder og den private sektor. Oplysninger vedrørende kontaktoplysninger og regler mv. i forbindelse med dataudtræk kan ses på CPR-kontorets hjemmeside på www.cpr.dk. CPR-systemet er reguleret af Lov om Det Centrale Personregister (CPR-loven), jf. lovbekendtgørelse nr. 140 af 3. marts 2004. Den egentlige lovtæst kan findes via Retsinfo på www.retsinfo.dk.

Udover personer med fast bopæl i Danmark er det ligeledes muligt at have et CPR-nummer i de tilfælde, hvor der er en administrativ begrundelse herfor. Dette kan f.eks. være af skatte- eller pensions hensyn eller i forbindelse med udenlandske personers deltagelse som hovedperson i en kirkelig vielse i Danmark. CPR-numre, der tildeles til personer, der er bosiddende uden for Danmark betegnes som administrative CPR-numre, og disse tildeles specielle koder, således de kan adskilles fra almindelige CPR-numre.

CPR-nummeret består af en 10 cifret kode, der opbygges på følgende måde: Fødselsdag (01-31), fødselsmåned (01-12), fødselsår (00-99), løbenummer (3 cifre) og kontrolciffer (0-9). Kontrolcifferet anvendes dels til kodning for køn (ulige = mand, lige = kvinde) dels til kontrol af CPR-nummeret vha. modulus-11. Kombinationen af løbenummer og fødselsår anvendes ligeledes til bestemmelse af fødselsårhundrede. Når en person er blevet tildelt et CPR-nummer, følger det pågældende CPR-nummer personen for resten af livet. CPR-nummeret kan alene ændres, såfremt det kan dokumenteres, at der er

uoverensstemmelse mellem den faktiske fødselsdato og/eller køn og de tilsvarende oplysninger i CPR-nummeret.

CPR-registeret indeholder oplysninger om personlige forhold, herunder bl.a.: CPR-nummer, Navn, Fødselsdato, Adresse, Tilflytning, Fødested, Status (herboende/udvandret/forsvundet/død mv.), Ægteskabeligt forhold (gift/ugift/fraskilt/enke), Ægtefælle og Forældre. For registrering af status og ægteskabeligt forhold registreres ligeledes begyndelsesdato. CPR-registeret opdateres løbende i forbindelse med opdatering af personoplysninger i folkeregistrene. Oplysninger, der opdateres med nye indberetninger, registreres herefter med afslutningsdato og er således ikke gældende længere. Eksempel herpå er f.eks. registrering af bopæl, hvor en flytning resulterer i opdatering af adresseoplysninger, hvorved den tidligere adresse lukkes med fraflytningsdato.

Selvom CPR-registeret er oprettet til administrative forhold, er det ligeledes muligt at anvende det til forskningsmæssige opgaver. Værdien i forhold til miljømedicinske projekter er især oplysningerne omkring nuværende og tidligere bopæl, idet det f.eks. i forbindelse med udredning af en given eksponering, der knytter sig til en ejendom eller et område ikke er ligegyldigt, hvor længe en person har været udsat for den pågældende eksponering.

I nærværende projekt er oplysningerne omkring nuværende og tidligere bopæl anvendt med henblik på bestemmelse af de vandforsyningsforhold, hver enkelt person i undersøgelsespopulationen har haft gennem undersøgelsesperioden.

3.2.2 Bygnings- og boligregistret (BBR registret)

Bygnings- og boligregisteret (BBR) er et landsdækkende register oprettet i 1976, som indeholder oplysninger om bygnings- og boligforhold. Registeret omfatter udover den almindelige boligmasse ligeledes oplysninger om specielle bygninger, som f.eks. kirker, hospitaler og slotte mv. Registeret anvendes både af statslige, amtskommunale og kommunale myndigheder samt af forsyningsselskaber og private virksomheder, som f.eks. ejendomsmæglere og realkreditinstitutter mv. De fleste oplysninger i BBR er gratis og offentligt tilgængelige via den Offentlige Informations Server (www.ois.dk). I forbindelse med masseudtræk, som f.eks. til registersamkøringsprojekter, er det dog nødvendigt at anskaffe udtrækket via en godkendt OIS-datadistributør. En liste over godkendte distributører kan ligeledes findes på www.ois.dk. Det skal bemærkes, at distributørerne opererer med forskellige priser, hvorfor det kan anbefales at kontakte flere forskellige med henblik på en forhandling om udgifterne til dataudtræk fra OIS.

BBR ligger til grund for beregning af ejendomsvurderingerne, ligesom forsyningsselskaberne anvender BBR i forbindelse med planlægnings- og analyseopgaver og ved fastsættelse af afgifter. Det er Erhvervs- og Byggestyrelsen, der har dataansvaret for BBR, men det er kommunernes opgave at ajourføre, opdatere og vedligeholde data. Registeret opdateres løbende via kommunernes inddatering af data bl.a. i forbindelse med byggesagsbehandling. Den enkelte ejer er forpligtet til at rette henvendelse til kommunen, såfremt det konstateres, at der er ukorrekte data i BBR. BBR opdateres 5 gange ugentligt og afspejler således de aktuelle forhold i ejendomsmassen i Danmark, hvis de indberettede oplysninger er korrekte.

BBR indeholder ikke historiske oplysninger, idet opdateringer i registeret erstatter tidligere inddateringer. Dette er fra en miljø- og sundhedsmæssig tilgangsvinkel uheldigt, idet det derved ikke er muligt fuldt ud at anvende de historiske oplysninger i CPR-registeret. Netop dette problem er aktuelt i nærværende projekt, idet adresser, der er registreret i BBR tilhørende en almen vandforsyning, få dage inden dataudtrækket kan have været forsynet fra enkeltvandsanlæg. Herved kan der opstå fejl i eksponeringen af den enkelte person.

BBR er opbygget i tre niveauer, hhv. Ejendom, Bygning og Enhed. Inddelingen skyldes, at nogle oplysninger henviser til hele ejendommen, der kan bestå af flere bygninger, hvoraf nogle bygninger kan bestå af flere enheder. Et eksempel herpå kan være en ejendom, der består af en matrikel med bebyggelse på. Bebyggelsen kan være opdelt i en ejendom og nogle garageanlæg. Ejendommen kan inddeles mellem nogle enheder, f.eks. et erhvervslejemål og en del, der er indrettet til beboelse.

3.2.3 Officielle Standardadresser og Koordinater (OSAK)

I Officielle Standardadresser og Koordinater (OSAK) ligger adresserne ligesom BBR på www.ois.dk, og formålet med OSAK er at sørge for, at der ét sted kan findes et adressedatasæt, som de enkelte kommuner har fastsat. OSAK er genereret som foreningsmængden af adresser registeret i BBR og KRR (Kryds Reference Registeret). Hver enkelt adresse i OSAK er forsynet med koordinater, der refererer til det internationale koordinatsystem UTM/ETRS89, og OSAK opdateres ca. en gang om måneden.

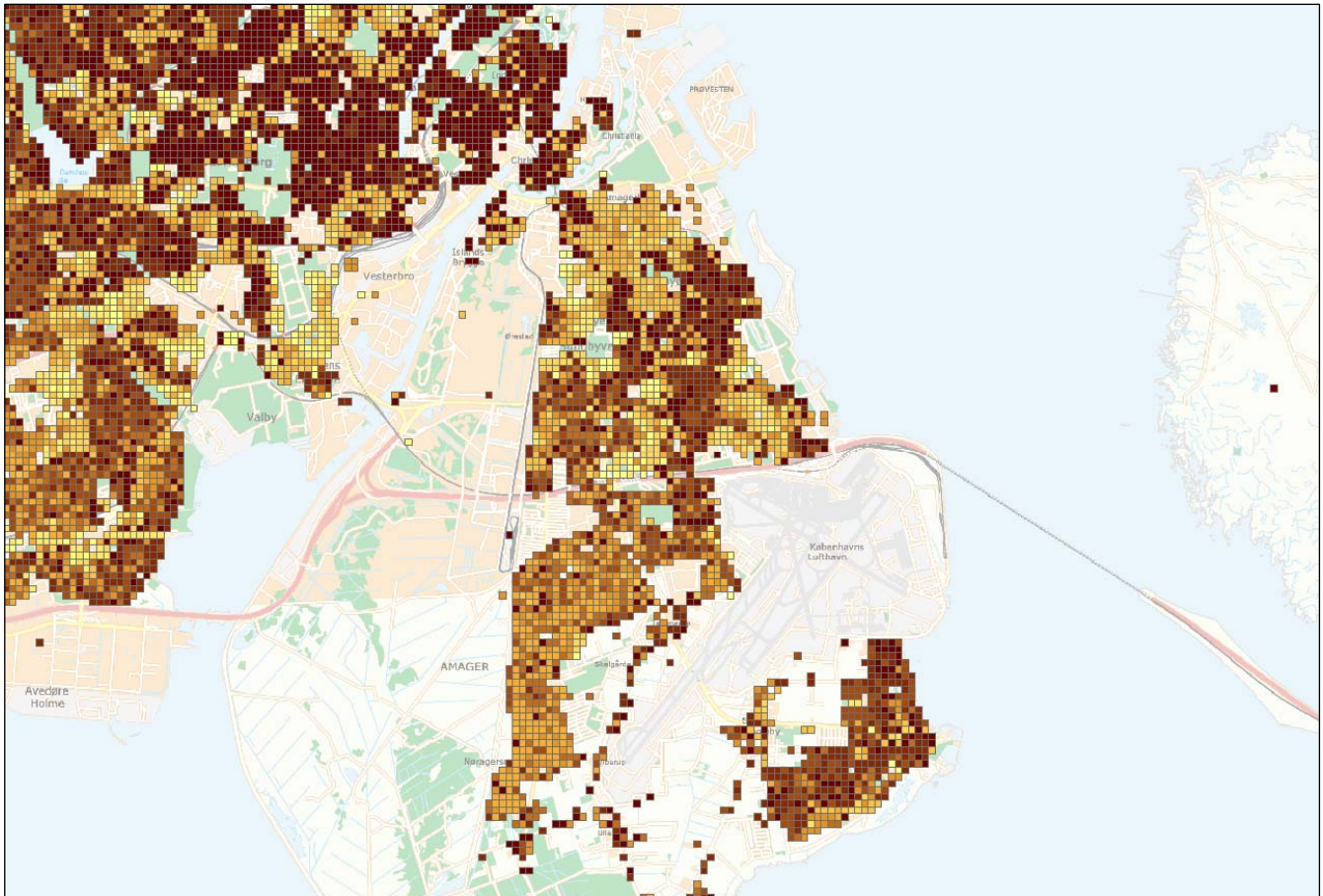
OSAK indeholder i alt ca. 2,2 mio. adressepunkter med tilhørende koordinater. Koordinaterne repræsenterer husnumre og ikke boenheder, således vil etageejendomme alene have tilknyttet én koordinat, svarende til én gadedør. Udover koordinater er hvert enkelt adressepunkt refereret til Det Danske Kvadratnet, et standardiseret grid dækkende hele Danmark. Kvadratnettet er opdelt i 5 maskestørrelser, hvoraf OSAK refererer til tre, med maskestørrelsen på hhv. 100 meter, 1 km og 10 km. Denne reference kan anvendes i de tilfælde, hvor det ikke har været muligt at tilknytte koordinater til en adresse, hvorved det er muligt at angive en omtrentlig placering af adressen.

3.2.4 Befolkningsdata på kvadratnet

Projektgruppen vurderede, at social status var en vigtig mulig konfunder, som der skulle indhentes oplysning om. Traditionelt er socialstatusdata til sundhedsfaglige forskningsprojekter leveret af Danmarks Statistik, men på grund af deres politik mht. datahåndtering og udlevering af data fandt projektgruppen det ønskværdigt at afsøge alternative løsninger. En mulighed var anvendelse af kvadratnet-data, idet en dataleverandør har oplysninger om variable, der kan anvendes som proxy for socialstatus fordelt på kvadratceller.

Kvadratnettet er et officielt standardiseret kvadreret net, der dækker hele Danmark og forefindes med 5 forskellige maskestørrelser, hhv. 100 km, 10 km, 1 km, 250 m og 100 m. De enkelte kvadratnet genereres af et stykke software der er gratis, og som kan downloades via Kort og Matrikelstyrelsens eller Danmarks Miljøundersøgelses hjemmesider (www.kms.dk eller www.dmu.dk). Programmet kan genere kvadratnet i flere forskellige formater, der er kompatible med de mest almindelige GIS værktøjer anvendt i Danmark.

I dette projekt er der arbejdet med et kvadratnet med følgende variable: Velstandsfaktor, uddannelsesfaktor, boligfaktor og beskæftigelsesfaktor, hvor alle variable er opdelt i standardiserede intervaller fra 1-10. Definitionen af de enkelte variable er foretaget af dataleverandøren, og grunddata er data fra Danmarks Statistik. Det er vurderet af projektgruppen, at disse variable ville kunne anvendes til social standardisering i forbindelse med de statistiske analyser. Et eksempel på kvadratnetdata kan ses i figur 8.



Figur 8
Et eksempel på den geografiske repræsentation af kvadratnetdata, for Københavnsområdet. OBS ikke copy right, GEUS??

3.2.5 Areal information System (AIS)

I forbindelse med afgrænsning af undersøgelsespopulationen er det nødvendigt at kende fordelingen mellem by og land. Flere forskellige datasæt indeholder oplysninger om placering af byer. I dette projekt er det valgt at anvende AIS data (AIS = Areal Informations System), idet data til forskningsprojekter kan downloades frit fra DMUs hjemmeside (www.dmu.dk).

Areal Informations Systemets data er skabt i perioden 1996-2000 som et samarbejdsprojekt mellem Danmarks Miljøundersøgelser (DMU), Danmarks og Grønlands Geologiske Undersøgelse (GEUS), Forskningscentret for Skov & Landskab (FSL), Skov- og Naturstyrelsen (SNS), Miljøstyrelsen (MST), Energistyrelsen (ENS), Kort & Matrikelstyrelsen (KMS), Landsplanafdelingen (LPA), Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri, amterne, Københavns Kommune samt Farvandsvæsenet.

3.2.6 GEUS's Jordartskort

Siden 1888 har DGU (nu GEUS) kortlagt Danmarks overfladegeologi, dels som en generel kortlægning af naturen og dels til brug ved vurdering af jordens bonitet o.l. Kortlægningen er foretaget i målestoksforholdet 1:25.000 (dog 1:20.000 før 1978). Informationerne er indsamlet ved feltarbejde, hvor jordprøver tages med 100-200 meters mellemrum under kultur- og pløjelag med et karteringsspyd. Prøverne vurderes i felten og resultatet noteres ned på et kort. Når et område er karteret, tegnes grænserne mellem de forskellige jordarter ind på kortet. Det digitale kort er fremstillet ud fra rentegnede kort med henblik på anvendelse og opdatering via et GIS, således at digitale geografiske analyser og beregninger nu er mulige. Kortet har mange anvendelsesmuligheder indenfor landbrug, skovbrug, miljøplanlægning og forskning. Kortet benævnes "Danmarks Digitale Jordartskort 1:25.000" eller blot "Jordartskort 1:25.000"

Ca. 85 % af Danmarks areal er dækket af denne kortlægning. Dog er der også fremstillet et landsdækkende kort med en lavere detaljeringsgrad, hvor jordarterne i de ikke-karterede områder er skønnet ud fra boringsoplysninger og generel viden om geologi. Dette kort, der også foreligger digitalt, benævnes "Danmarks Digitale Jordartskort 1:200.000" eller blot "Jordartskort 1:200.000".

Ved anvendelse af jordartskortet som GIS-register, f.eks. til tildeling af jordartstyper til adressepunkter, er det således nødvendigt at anvende Jordartskort 1:200.000 i de områder, der endnu ikke er dækket af Jordartskort 1:25.000.

3.2.7 GEUS's Jupiter database

Jupiter databasen samler GEUS's data vedrørende vandforsyning og drikkevand. De primære enheder i databasen er boring, pejling, grundvandsprøve, indvindingsanlæg og drikkevandsprøve - men langt flere detaljer findes i databasen. Den enkelte boring og det enkelte anlæg er forsynet med oplysninger om kommunenummer og evt. postnummer og matrikelnummer. Den primære metode til at knytte disse enheder sammen med andre registre vil være at anvende de registrerede koordinater i en koordinat-baseret GIS-sammenkøring.

Til det aktuelle projekt er vi specielt interesseret i databasens oplysninger om drikkevandskvalitet. Mens analyser af det ubehandlede vand normalt vil være knyttet til den enkelte boring, hvorfra vandprøven er taget, vil analyser af det rensede drikkevand være knyttet til et indvindingsanlæg (vandværk), der ofte vil få vand fra flere boringer. Når det drejer sig om vand fra små enkeltvandforsyningsanlæg, der normalt kun har en enkelt boring, vil der alligevel blive oprettet et anlæg i databasen. Drikkevandsprøver taget fra en vandhane på adressen vil blive knyttet til dette ét-borings-anlæg og ikke til selve boringen.

3.2.8 Cancerregistret

Cancerregisteret er oprettet for at etablere en landsdækkende registrering af alle nydiagnosticerede cancertilfælde og andre anmeldelsespligtige sygdomme i Danmark. Det danske Cancerregister blev oprettet i 1942 af Kræftens Bekæmpelse med støtte fra Sundhedsstyrelsen og Den Almindelige Danske

Lægeforening. Formålet er at indsamle og opbevare oplysninger til brug ved udarbejdelse af statistik vedrørende cancersygdomme - og andre anmeldelsespligtige sygdommes forekomst, forskning i disse sygdommes årsager og forløb og en nærmere analyse af cancermønstret og af andre anmeldelsespligtige sygdommes forekomst blandt andet med henblik på planlægning i sundhedsvæsnet.

Cancerregisteret indeholder cancertilfælde og anmeldelsespligtige sygdomme i Danmark siden 1943. Indberetning skete på frivillig basis frem til marts 1987, hvorefter det blev obligatorisk ifølge en bekendtgørelse fra Sundhedsstyrelsen af 15. januar 1987. Cancerregisteret blev den 1. januar 1997 overflyttet fra Kræftens Bekæmpelse til Sundhedsstyrelsen.

I Cancerregisteret registreres diagnosetidspunktet for den anmeldelsespligtige sygdom, og hvor den anmeldelsespligtige sygdom er placeret samt, hvilken type det er. Desuden registreres udbredelse af sygdommen i relation til diagnosetidspunktet inden for de første fire måneder - samt hvordan diagnosen er stillet.

3.2.9 Landspatientregistret

Landspatientregisteret indeholder oplysninger om alle kontakter til de danske sygehuse. Det gælder indlæggelser, deldøgn, ambulante og på skadestuer. Landspatientregisteret indeholder bl.a. oplysninger om; sygehus og afdeling, indlæggelses- og udskrivningsdato, diagnoser, operationer og bopælskommune.

For indlæggelser går registeret tilbage til 1977. Skadestue og ambulante kontakter er registreret siden 1995. Landspatientregisteret giver mulighed for dels at følge aktiviteten på de enkelte sygehuse, dels at opgøre det samlede forbrug af sygehusydelse (for amter og kommuner). Herudover bidrager Landspatientregisteret til Sundhedsstyrelsens sundhedsovervågning og til den medicinske forskning.

Reglerne for indberetning af data til Landspatientregisteret fastlægges af "Koordinationsgruppen for individbaseret patientregistrering". Gruppens medlemmer er udpeget af de enkelte amter, som hver har en repræsentant. Desuden har H:S (Hovedstadens Sygehusfællesskab), Demografisk Institut i Århus, Amtsrådsforeningen, Indenrigs- og Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen repræsentanter i gruppen. Reglerne for indberetning er beskrevet i "Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter", der udkommer en gang årligt.

3.2.10 Misdannelsesregistret

Misdannelsesregisteret danner grundlag dels for Sundhedsstyrelsens overvågning af hyppigheden af medfødte misdannelser og sene spontane aborter, og dels for Sundhedsstyrelsens løbende statistik på området. Herudover bidrager registeret med data til den medicinske forskning. Misdannelsesregisteret indeholder oplysninger fra og med 1983.

Misdannelsesregisteret indeholder oplysninger om, hvorvidt der er tale om en levendefødt, dødfødt eller sen abort. Herudover indeholder misdannelsesregisteret oplysninger om fødsel, forældre, misdannelsestype og kromosom-anomali. Datagrundlaget for Misdannelsesregisteret var i

perioden 1983 til 1994 baseret på skemaindberetning til Sundhedsstyrelsen. Fra 1995 er indberetningen sket elektronisk via Landspatientregisteret.

3.2.11 Fødselsregistret

Fødselsregisteret rummer oplysninger om alle fødsler (hospitals og hjemmefødsler). Registeret bruges til at beskrive fødsler i Danmark som en af de centrale, nationale sundhedsindikatorer. Herudover bidrager registeret med data til medicinsk forskning.

Fødselsregisteret indeholder oplysninger fra og med 1973. Registeret indeholder oplysninger om selve fødslen, resultat af fødslen, og om der har været komplikationer i fødselsforløbet. Datagrundlaget for Fødselsregisteret var i perioden 1973 til 1995 baseret på skemaindberetning til Sundhedsstyrelsen. Fra 1995 er indberetningen om fødsler på hospital sket elektronisk via Landspatientregisteret. Endvidere indgår udtræk fra CPR, det centrale personregister, og skema-indberetninger om hjemme- og dødfødsler i registeret.

3.3 Statistisk metode

3.3.1 Cancer data

For hver person, der har boet i undersøgelsesområdet, registreres CPR nummer, bopælsadresse, vandforsyning, kommune, jordtype til- og fraflytningsdato samt evt. cancerdiagnose og dato for første diagnose. Hvis en person har mere end en cancerdiagnose medtages kun den første. Fraflytning er dato for evt. fraflytning eller undersøgelsens sluttidspunkt (31.12.2003). Tilflytningsdato defineres som den seneste af følgende datoer fødselsdato; tilflytningsdato eller dato for start af registrering (1.1. 1986).

Først oprenses data og derefter defineres en eksponeringsvariabel, der er en nul-et variabel, der definerer om en person bor på almen eller enkeltvandforsyning. Der optælles "person-år", dvs. antal år som hver person gennemlever med en bestemt vandforsyning i en bestemt aldersklasse. Alder kategoriseres i 4 års intervaller. Ved analyserne af jordbundstype medtages kun de personer, hvor der er oplysning om jordbundstype.

Spørgsmålet der ønskes bevaret er, om personer, der bor på en adresse med enkeltvandforsyning hyppigere får cancer end personer med almen vandforsyning. Derfor anvendes Poisson regression, der sammenligner forholdet mellem antal cases og gennemlevet risikotid imellem de to eksponeringsgrupper. I analyserne tages der højde for alder, da risikoen for at få cancer øges med alderen. Hvis aldersfordelingen er forskellig blandt personer med enkeltvand- og almen vandforsyning, kan det være en konfounder. Desuden findes oplysningen om jordtypen på adressen (lerjord, sand/gruset eller ukendt) og effekten af jordtype undersøges derfor også. For en uddybende gennemgang henvises til bilag 1 og 2.

3.3.2 Misdannelsesdata

I datasættet findes oplysninger om, hvorvidt barnet er født med kryptorkisme eller hypospadi, barnets fødselsvægt, moderens adresse ved fødslen og i graviditeten (dvs. 270 dage før fødslen) og vandforsyningen på adressen. Hvis moderen er flyttet i graviditeten defineres hendes eksponeringsstatus ud fra

vandforsyningen tidligt i graviditeten. En efterfølgende sensitivitetanalyse blev foretaget, der blev eksponeringsstatus i stedet bestemt ud fra vandforsyningsstatus ved fødslen.

Den eksponering, der ønskes undersøgt, er hvorvidt moderen har boet ved enkeltvand- eller almen vandforsyning i graviditeten. Derfor foretages logistisk regression med kryptorkisme eller hypospadi som outcome og vandforsyning som forklarende variabel. I modellen inkluderes også fødselsvægt. Desuden findes oplysningen om jordtypen på adressen (lerjord, sand/gruset eller ukendt) og effekten af jordtype undersøges derfor også.

I logistisk regression forudsættes, at de studerede hændelser er uafhængige, hvilket måske ikke helt er opfyldt i disse analyser, hvor den samme kvinde kan have flere fødsler og flere drenge med misdannelser. Det kan tænkes at risikoen for at få et misdannet barn er større hos mødre, der allerede har fået et misdannet barn, og derfor er udfaldene mellem brødre ikke uafhængige. Analysen gentages derfor, hvor kun det førstefødte barn medtages for hver kvinde. For en uddybende gennemgang af den statistiske analyse henvises til bilag 1 og 2.

4 Resultater vedrørende anskaffelse og samkøring af registerdata

4.1 Anskaffelse og bearbejdning af registerdata

Anskaffelse af data var et af de områder, hvor der eksisterede stor usikkerhed både om muligheder og begrænsninger, dels i forhold til hvilke data der var tilgængelige, og dels i forhold til hvor lang tidshorisont, der ville være for anskaffelse af data. Tilgængelighed af personidentificerbare data afhænger af godkendelse fra Datatilsynet. Desuden har de fleste dataholdere ønsket en kopi af projektbeskrivelsen. I alle de tilfælde, hvor projektgruppen har anmodet om data, har der været vilje til at fremskaffe data, men der har været stor forskel på tidshorisonten for dette. De fleste dataudtræk blev modtaget indenfor 2 uger efter anmodning. I et enkelt tilfælde var der forsinkelser i dataleveringen, hvorved projektet blev forsinket.

4.1.1 CPR-registeret

Anskaffelse af et udtræk af CPR-registeret til forskningsformål sker ved henvendelse til CPR-kontoret. CPR-kontoret forestår sagsbehandlingen i forbindelse med godkendelse af projekt mv. CPR-kontoret er vant til denne type af henvendelser, hvorfor sagsgangen opleves som ukompliceret og hurtig. Generering af dataudtrækket foretages af en datadistributør, der ved programmering tager ca. 1000 kr. i timen, og det er oplyst, at der kan forventes et minimumsforbrug på ca. 30 timer. I stedet er det muligt at udvælge et udtræk der matcher en eller flere af de standardudtræk som CPR-kontoret har defineret, hvorved prisen kan reduceres drastisk. For et udtræk, der indeholder data fra efter 1986, kan et totalt udtræk til forskningsformål erhverves for nogle få tusinde kroner, mens udtræk der desuden indeholder data fra før 1986 koster lidt mere, ca. 10.000 kr.

For at få data på en form, der gør videre analyser mulige, har projektet anvendt en professionel programmør til at lægge data i en database. Datasæt i denne størrelse kan ikke lægges i en MS Access database, da der er en databasebegrænsning på Access databaser på 2 Gb. Derfor lagde programmøren data i et "professionelt" databaseværktøj, MS SQL Server med henblik på videre databehandling. En licens til MS SQL Server varierer meget i pris, det anbefales at tage kontakt til en softwareleverandør for at få den aktuelt gældende pris.

Fra SQL serveren er det muligt ved hjælp af simple SQL-kommandoer at generere udtræk, der indeholder netop de personer og variable, der behandles i projektet. Data kan trækkes ud til mange typer af filer, hvorved det er muligt at arbejde videre med data i netop det softwaremiljø, som er kendt. Ligeledes er det muligt at lade data blive i SQL serveren og anvende den til registersamkøringen. I dette projekt er data trukket ud til et format, der kan læses af ArcGIS, idet GIS programmet senere skulle anvendes til databehandling af rumlige data.

4.1.2 BBR-registeret

Anskaffelse af et udtræk af data fra BBR kan foretages af en af de af OIS godkendte data-distributører. Nærværende projekt rettede henvendelse til to distributører, idet der var interesse i at finde ud af, om der var harmoniseret prisdannelse på området. De to forskellige distributører kunne levere et landsdækkende udtræk af BBR til hhv. 80.000 og 50.000 kr. Projektgruppen valgte den billige løsning, idet den yderligere indeholdt et udtræk af OIS' adressedata til den samme pris. For beskrivelse af adressedata se afsnit 5.2.3

Databehandling af dataudtræk af den størrelse som CPR, BBR og OSAK kræver stor erfaring, idet mindre fejl kan være svære at opdage og kan have omfattende konsekvenser. Derfor valgte projektgruppen at drage nytte af en ekstern konsulent til håndtering af rådata. Konsulenten importerede alle tre registre fra rådata og lagde data i en database, hvorefter data kunne udtrækkes til brug for projektet herfra. Generering af udtræk fra databasen kan specificeres ud fra udvælgelseskriterier der henviser til værdier i de enkelte kolonner.

4.1.3 OSAK adresserne

OSAK adresserne var indeholdt i udtrækket fra BBR. OSAK adresserne ligger i BBR med færdigbearbejdet adressekode, sammensat af kommunkode, vejkode og husnummer.

4.1.4 Befolkningsdata på kvadratnet

Anskaffelse af kvadratnetdata skete gennem Geomatic, der er specialiseret i anvendelse af kvadratnet-data. Kvadratnet-data er ikke omfattet af Persondataloven, idet aggregering af individdata til kvadratnettet er tilstrækkeligt til at data ikke længere er personfølsomme. Data blev leveret indenfor en uge efter anmodning og opfyldte de kriterier der var stillet til udtrækket. Data blev leveret som umiddelbart anvendelige.

4.1.5 AIS-data

Data kan til forskningsprojekter frit downloades fra DMU's hjemmeside. Data ligger i formater understøttet af de almindeligste GIS værktøjer i Danmark.

4.1.6 GEUS' registre

Data fra Jupiter databasen leveres på PC Jupiter format ved henvendelse til GEUS's borearkiv, men kan også downloades direkte fra GEUS's hjemmeside. Formatet definerer en række tabeller, der normalt leveres som en Microsoft Access database, men også kan leveres på andre fil-formater. Fra medio 2006 har data været gratis når man selv downloader - tidligere kostede det 1 kr pr. boring.

4.1.7 Sundhedsstyrelsens registre

Anskaffelse af data fra Sundhedsstyrelsen har i dette projekt være tidskrævende af flere forskellige årsager. Det oprindelige formål med projektet var, at der udover cancer skulle analyseres forskellige i forekomst af andre sygdomme såsom neurodegenerative lidelser samt forskellige medfødte misdannelser. Dette betød, at udtrækket skulle genereres fra flere forskellige registre i Sundhedsstyrelsen. Der blev rettet henvendelse til

Sundhedsstyrelsens forskerservice enhed, der er kontaktpunktet for anskaffelse af data til forskningsprojekter. Udspecificering af udtrækket tog qua den komplekse sammensætning noget tid at formulere, idet dette foregik via telefon- og mailkorrespondance mellem projektlederen og forskerserviceenheden. Det var nødvendigt at identificere de konkrete koder for de enkelte sygdomme, idet en udtræksspecifikation som f.eks. 'brystcancer' ikke er anvendelig for Sundhedsstyrelsen. En oversigt over de koder der indgår i udtræksspecifikationen kan ses i nedenstående tekstboks.

Udtrækket ønskedes genereret, således at projektgruppen tilsendte CPR numre på landbefolkning (med og uden enkeltvandforsyning) og fik disse retur med angivelse af, om de enkelte personen havde en eller flere af diagnoserne i tekstboksen og data for disse diagnoser.

Sundhedsstyrelsen har et mål om en leveringstid på udtræk på 45 dage, men i denne er ikke inkluderet sagsbehandlingstid ved Datatilsynet og Det Lægelige Råd, idet Sundhedsstyrelsen i forbindelse med anmodning om data fra følgende registre skal indhente godkendelse fra Datatilsynet: Psykiatriregisteret, Cancerregisteret, IVF-registeret, Patologiregisteret og registeret for tvang i psykiatrien. Nærværende projekt anvender data fra Cancerregisteret, Misdannelsesregisteret og Landspatientregisteret, hvorfor indhentning af godkendelse har forøget den samlede sagsbehandlingstid. Endvidere involveres Det Lægelige Råd, hvis personidentificerbare data skal udleveres. Sundhedsstyrelsen har således overholdt deres 45 dages tidsfrist, men derudover tillægges sagsbehandlingstid til godkendelser samt til fejlretning i udtrækket. En oversigt over tidsperspektivet i processen kan ses af nedenstående tekstboks.

Cancerregistret

(k_CPRnr, d_diagnosedato, c_udbred)

ICD 7

151 Mavesæk
 170 Bryst
 175 Æggestok
 177 Blærehals
 178 Testikel
 200-204 Lymfe, bloddannende væv

Landspatientregister

(v_CPRnr, d_indleagdto / inddto)

ICD 10

G20 Parkinson
 G35 Dissemineret sclerose

ICD 8

341
 340

Operationsdiagnoser i LPR (c_opr)

1973-87

5426(OPRETNING)

5428(CUM RECONSTRUCTIONE URETHRA)

1988

54260(OPRETNING)

54280(CUM RECONSTRUCTIONE URETHRA)

55640 ORCHIOPEXIA

? Operation for kryptorkisme og retensio testis eksl. simpel orkiopeksi

1993

KGG 60(OPERATIO PRO HYPOSPADIA)

KGG 10(OPERATIO PRO PHIMOSIS)

KKFH10 Orkiopeksi

KKFHOO Operation for kryptorkisme og retensio testis eksl. simpel orkiopeksi

Misdannelsesregister

d_diagdato, c_kromos, c_syndkrom

ICD 10

Q00-02 hjernebrok
 Q05 Spaltning af rygsøjle
 Q53 Manglende nedsynkning af testikler
 Q54 Hypospadi
 Q64 HYP.FEMINAE
 Q72-74 Mangelfuld udvikling af underekstremitet eller arme og ben

ICD 8

740-41
 752
 753
 755

Fødselsregistret

Fødselsvægt (v_vagt)

Gestationslængde (k_fuldb)

Levende eller dødfødsel (k_dodfu)

Køn (k_sex)

Længde (v_langde)

Antal børn i fødsel (v_antal)

Tidligere graviditeter (v_tidllev)

Abortregistret

v_CPR kvindens CPR-nummer

d_ambdto dato for ambulat indgreb

September – Oktober 2005: Foreløbig udtræksanmodning indsendes sammen med dokumentation af projektets godkendelse fra Datatilsynet. Herefter pågår revidering og endelig formulering af udtræksbeskrivelse i samarbejde mellem projektlederen og Forskerserviceenheden.

26. oktober 2005.: Endelig udtræksanmodning indsendes til Forskerserviceenheden.

4. november 2005: Forespørgsel på tidsperspektiv i sagen.

30. november 2005.: Svar fra Forskerserviceenheden: Data kan først leveres i løbet af januar efter indhentning af udtalelse fra Datatilsynet / Det lægelige råd. Samtidig anmodes Datatilsynet af Sundhedsstyrelsen om tilladelse til videregivelse af data til projektet.

7. december 2005: Accept af tilbud og forespørgsel i Sundhedsstyrelsen vedr. sagens status.

13. december 2005.: Svar fra Sundhedsstyrelsen, hvor det pointeres, at sagsbehandlingstiden pga. udtrækkets kompleksitet tager længere tid end Forskerserviceenhedens målsætning, der er 2 måneder fra endelig udtræksanmodning.

14. december 2005: Sundhedsstyrelsen modtager udtalelse fra Datatilsynet vedr. tilladelsen til videregivelse af de anmodede oplysninger.

6. januar 2006: Sundhedsstyrelsen meddeler projektlederen, at anmodningen om data til projektet kan imødekommes.

19. januar 2006: Det endelige udtræk modtages med posten.

8. februar 2006: Der rettes henvendelse til Forskerserviceenheden mhp. afklaring af manglende fødselsdatoer for dødfødsler.

10. februar 2006: Tillægsudtrækket indeholdende fødselsdatoer for alle fødsler i Fødselsregisteret modtages med posten.

Data blev leveret som SAS datafil på CD-rom. Data fra Cancerregisteret er kodet efter WHO's officielle ICD-7 klassifikation fra 1955. Trods klassifikationens høje alder fungerer kodningen godt til et projekt af denne type, da det alene er et spørgsmål om kodning på 3. ciffer i koden.

Misdannelsesregisteret viste sig at være besværligt at anvende, idet kodningen ikke følger de normale ICD-koder. I stedet er der anvendt en specialgenereret kodeliste, der ikke eksisterer elektronisk. Den nuværende registrering via Landspatientregisteret er kodet med ICD-koder. Dokumentation af de enkelte registre kan downloades fra Sundhedsstyrelsen hjemmeside.

Databearbejdning af medfødte misdannelser kompliceredes af, at undersøgelsesperioden omfatter flere skift i registreringen i de pågældende registre. Problemerne var især i forhold til samkøring af registrene, hvilket er beskrevet i afsnit 6.2. Databehandlingen i forbindelse med anvendelse af Misdannelsesregisteret besværliggjordes desuden af opbygningen af registeret, hvor 10 sideordnede kolonner indeholdt koder for forskellige misdannelser, linket til det samme CPR-nummer. Dette betød, at såfremt der ønskedes en population med en bestemt misdannelse, skulle 10 kolonner gennemses for den pågældende misdannelseskode.

I forhold til Fødselsregisteret blev projektgruppen desuden opmærksom på, at der skal anmodes specifikt om fødselsdato, idet dødfødte ikke tildeles CPR-nummer, hvorfor dødfødslerne ikke kan placeres tidsmæssigt vha. CPR-nummerets datoopbygning. Da dette ikke var gjort i den oprindelige udtræksbeskrivelse, var det nødvendigt med et tillægsudtræk, som blev ekspederet meget hurtigt i Sundhedsstyrelsen.

4.2 Samkøring af registre

I forbindelse med samkøring af forskellige registre opdages altid uregelmæssigheder, der ikke umiddelbart lader sig afdække i det enkelte register. Disse uregelmæssigheder opstår ofte med baggrund i enten manglende oplysninger i enkelte registre, eller forskelle i registrering af den samme variabel i flere forskellige registre. I nærværende tilfælde er det især i forhold til samkøring mellem CPR-registeret og adresseregisteret, det der med en geografisk term kaldes geokodning. Geokodningen består i oprettelse af en reference mellem et registre med de variable, der skal indgå i en analyse og et register med tilhørende koordinater. Herved er det muligt at placere de enkelte oplysninger fra registrene i en geografisk ramme, eller mere simpelt, på et kort. I nærværende projekt er de geokodede variable den nuværende og tidligere befolkning i Danmark.

Populationen i nærværende projekt er afgrænset til personer, der bor eller har boet på adresse i landområde. I forbindelse med projekter af denne art er det selvfølgelig ønskværdigt at vide hvor stor en andel af populationen, der falder fra i forbindelse med samkøring, men i dette tilfælde har dette ikke været muligt. Grunden til dette ligger i definitionen af populationen, idet det ikke er muligt at vide om personer, der ikke er blevet geokodet, er bosiddende i by- eller landområde. I stedet er der lavet en kort oversigt over det totale frafald ved samkøring af hele CPR-registeret og hele adresseregisteret, idet denne kobling er vurderet til at have betydning for alle projekter, der ønsker at arbejde med geografisk relaterede sundhedsprojekter.

En oversigt over frafaldet kan ses af nedenstående tabel (tabel 3). Tabellen skelner mellem aktuelle data, historiske data og arkiv data fra CPR registret der dækker henholdsvis aktuelle data, data fra 1986 til 2005 og data fra før 1986.

Tabel 3
En oversigt over frafald ved sammenkobling af CPR og BBR registret

CPR registret	Geokodet (%)	Ikke geokodet (%)
Aktuelle data	99,5	0,5
Historiske data	92,6	7,4
Arkiv data	38,1	61,9

Som det fremgår af tabellen, er datakvaliteten tilbage til 1986 god, mens tidligere data har en markant dårligere kvalitet. Grunden til dette er formodentlig hovedsagligt registreringen af husnummer i CPR-registeret, idet huse på landet ikke var tildelt husnummer i de første år af CPR-registerets levetid. Herved kan der ikke matches til adresseregisteret, idet alle adresser i adresseregisteret er aktuelle adresser og dermed tilknyttet husnummer. En anden fejlkilde er nedlæggelsen af gamle adresser. En analyse af adressekoden for den del, af data der ikke kunne geokodes, kan ses af nedenstående tabel (tabel 4).

Tabel 4

Andelen af CPR numre for aktuelle, historiske og arkiv data i CPR registret der kan linkes til en adresse i BBR registret.

CPR Registeret	Fuldstændig adresse (%)	Ufuldstændig adresse (%)
Aktuelle data	100,0	0,0
Historiske data	56,7	43,3
Arkiv data	43,1	56,9

Samkøring mellem de administrative registre (CPR-registeret, BBR-registeret og GEUS jordtype-data) og de sundhedsfaglige registre (Cancerregisteret, Fødselsregisteret, Misdannelsesregisteret og Landspatientregisteret) var vanskelig. De sundhedsfaglige registre er meget forskelligt opbygget, hvilket formodentlig har basis i deres forskellige formål. Cancerregisteret havde kontinuerlig registrering. I nærværende projekt er der kun arbejdet med cancerdiagnoser fra efter 1. januar 1986, men anvendelse af ICD-kodesystemet og fastholdelsen af samme årgang af ICD-koderne i registeret (ICD-7) betyder, at databearbejdningen mindskes betydeligt. Derimod var der ændringer i registreringen gennem undersøgelsesperioden i Fødsels-Misdannelses- og Landspatientregisteret, ikke kun i diagnosekodningen, men i hele registeropbygningen. Det betød, at der var et betydeligt arbejde i at harmonisere data inden det endelige datasæt til analyse af forekomsten af medfødte misdannelser kunne genereres. Et eksempel herpå er f.eks., at fødselsdatoer for dødfødte ikke pr. automatik inkluderes i et udtræk fra Fødselsregisteret.

5 Resultater af dataanalyse

Grundet den forsinkede tidsplan og heraf følgende manglende lønmidler, blev det ved et styregruppemøde i Miljøstyrelsen i april 2006 besluttet at reducere mængden af analyser i forhold til de i projektbeskrivelsen oprindeligt beskrevne. Det blev besluttet kun at undersøge risiko for bryst-, æggestok- og blærehalskirtelkræft samt misdannelser i de mandlige kønsorganer (hypospadi og kryptorkisme). Dette blev besluttet på baggrund af eksisterende litteratur, der peger på, at især disse lidelser er betinget af udsættelse for pesticider og hormonforstyrrende stoffer. For en detaljeret gennemgang af de statistiske analyser vedrørende cancer- og misdannelser henvises til henholdsvis bilag 1 og 2.

5.1 Cancerdata

Efter fjernelse af observationer med oplysninger om til- eller fraflytningsdato indeholder det samlede data informationer fra 2.036.773 personer på 420.926 adresser.

5.1.1 Brystkræft

I disse analyser medtages kun kvinder, dvs. 974.391 (398.898 adresser). Der ses ingen forskelle i forekomsten af brystkræft hos kvinder, der bor ved en enkeltvandforsyning i forhold til kvinder med almen vandforsyning efter der er taget højde for aldersforskelle (Tabel 5). Kvinder, der modtager vand fra områder med lerjord, har 5% forøget risiko for at få brystkræft i forhold til kvinder, der har vandforsyning fra områder med sandjord efter, at der er korrigeret for om kvinden har enkeltvand- eller almen vandforsyning og aldersforskelle (i tabellen ses, at kvinder bosiddende i områder med sandjord har odds-ratio for brystkræft på 0,95 i forhold til kvinder med lerjord. Dvs, at der er 5% øget risiko blandt kvinder bosiddende ved lerjord) (Tabel 5).

Ved kun at medtage kvinder, hvor der findes oplysninger på GEUS' jordartskort (1:25.000), analyseres betydningen af sand/grus kontra morænejord for udvikling af brystkræft. Der findes 8% forøget risiko for brystkræft for kvinder med vandforsyning fra områder med lerjord i forhold til kvinder, der bor ved sandjord (Tabel 5). I disse analyser er der fortsat ikke forøget risiko for brystkræft hos kvinder, der bor ved enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning. Hvis vi kun betragter kvinder med enkeltvandforsyning, er vand fra lerjord forbundet med en 6% forøget risiko for brystkræft i forhold til kvinder, der bor ved sandjord, men forskellen er ikke statistisk signifikant.

Tabel 5

Den relative risiko for at få brystkræft hos kvinder, der modtager vand fra enkeltvandforsyning i forhold til almen vandforsyning og som modtager vand fra områder med sandjord i forhold til lerjord. Resultater af Poisson regression, hvor der tages højde for aldersforskelle (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vand og jordtype	Relativ risiko	95% konfidensinterval
Enkeltvandforsyning ifht almen	0,96	0,89-1,02
Sandjord ifht lerjord*	0,95	0,90-1,00
Sandjord ifht lerjord**	0,92	0,87-0,97
Sandjord ifht lerjord***	0,94	0,80-1,07

*Data fra GEUS' jordartskort (1:200.000).

**Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000).

*** Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000) og kun medtaget personer med enkeltvandforsyning.

5.1.2 Kræft i æggestokkene

I disse analyser medtages igen kun kvinder. Der ses ingen signifikant forøget risiko for at få kræft i æggestokkene blandt kvinder, der får vand fra enkeltvandforsyning i forhold til almen (tabel 6). Kvinder, der bor ved lerjord i forhold til sandjord, har 9% højere risiko for at få kræft i æggestokkene og 8% højere risiko, hvis kun data fra GEUS' jordartskort (1:25.000) medtages (i tabellen ses, at kvinder bosiddende i områder med sandjord har odds-ratio for ovariekræft på 0,91 i forhold til kvinder med lerjord. Dvs, at der er 9% øget risiko blandt kvinder bosiddende ved lerjord) (tabel 6). Disse resultater er dog ikke statistisk signifikante, men peger interessant i den samme retning som brystkræftanalyserne.

Tabel 6

Den relative risiko for at få kræft i æggestokkene hos kvinder, der modtager vand fra enkeltvandforsyning i forhold til almen og som modtager vand fra sandjord i forhold til lerjord. Resultater af Poisson regression, hvor der tages højde for aldersforskelle (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vand og jordtype	Relativ risiko	95% konfidensinterval
Enkeltvandforsyning ifht almen	0,91	0,75-1,06
Sandjord ifht lerjord*	0,91	0,79-1,01
Sandjord ifht lerjord**	0,92	0,79-1,03
Sandjord ifht lerjord***	1,10	0,78-1,33

*Data fra GEUS' jordartskort (1:200.000).

**Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000).

*** Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000) og kun medtaget personer med enkeltvandforsyning.

5.1.3 Kræft i blærehalskirtlen

I disse analyser betragtes datasættes 1.062.382 mænd. Da kræft i blærehalskirtlen oftest rammer ældre mænd, og mange af aldersstrata derfor er tomme, medtages kun mænd fra 25-99 år og strata 25-43 år slås sammen til et stratum. Der ses ingen signifikante forskelle på risikoen for kræft i blærehalskirtlen blandt mænd med almen og enkeltvandforsyning. Ligeledes er der ingen forskelle i risikoen blandt mænd, der bor ved ler- i forhold til sandjordsområder (tabel 7).

Tabel 7

Den relative risiko for at få kræft i blærehalvskirtlen hos mænd, der modtager vand fra enkeltvandforsyning i forhold til almen vandforsyning og som modtager vand fra sandjordsområder i forhold til lerjord. Resultater af Poisson regression, hvor der tages højde for aldersforskelle (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vand og jordtype	Relativ risiko	95% konfidensinterval
Enkeltvandforsyning ifht almen	0,98	0,90-1,05
Sandjord ifht lerjord*	1,00	0,94-1,05
Sandjord ifht lerjord**	0,99	0,93-1,05
Sandjord ifht lerjord***	1,02	0,85-1,16

*Data fra GEUS' jordartskort (1:200.000).

**Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000).

*** Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000) og kun medtaget personer med enkeltvandforsyning.

5.2 Misdannelsesdata

I undersøgelsen indgår 119.903 drenge født før 31.12. 2004. Af disse har 285 hypospadi og 1659 har kryptorkisme. Der er 101.448 ueksponerede børn (almen vandforsyning under graviditeten) og 18.455 eksponerede børn (enkeltvandforsyning under graviditeten). Fordelingen af kvinder, der er flyttet under graviditeten, kan ses af tabel 8. For kvinder, der var flyttet under graviditeten, blev eksponeringen først bestemt ud fra hendes vandforsyning i starten af graviditeten. I en efterfølgende sensitivitetanalyse bestemtes eksponeringen i stedet ud fra vandforsyningen ved fødsel.

Tabel 8

Antallet af kvinder, der er flyttet under graviditeten (i alt 20.413), i forhold til vandforsyning (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vandforsyning ved fødsel	Samme vandforsyning under hele graviditeten		
	Nej	Ja	Ved ikke
Enkeltvandforsyning	617	1734	420
Almen	694	4315	12633

Kvinder, der bor ved enkeltvandforsyning i graviditeten, har en 16% statistisk signifikant forøget risiko for at føde et barn med kryptorkisme i forhold til kvinder, der bor ved almen vandforsyning (tabel 9). I analyserne er der taget højde for forskelle i drengenes fødselsvægt. Da hver kvinde i materialet kan have flere fødsler, og disse muligvis ikke er uafhængige, gentages analyserne blandt de førstefødte drenge i materialet, hvilket ikke ændrer resultaterne (tabel 9). Hvis adressen ved fødselstidspunktet derimod tillægges større betydning end adressen i den tidlige graviditet, er risikoen for at føde et barn med kryptorkisme fortsat forøget, med dog ikke længere statistisk signifikant (OR=1,13; (0,99-1,29)).

Kvinder, der modtager vand fra områder med sandjord, har en 5% højere risiko for at føde et barn med kryptorkisme i forhold til kvinder, der modtager vand fra lerjordsområder, effekten er ikke statistisk signifikant. Hvis drenge med oplysning fra GEUS' jordartskort (1:25.000) inkluderes er effekten af vandforsyning og jordtype fortsat ikke signifikant (tabel 9).

Tabel 9

Odds-ratioen for at føde et dregebarn med kryptorkisme hos kvinder, der har enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning i graviditeten og som modtager vand fra sand- i forhold til lerjordsområder. I beregningerne tages der højde for forskelle i fødselsvægt blandt de eksponerede og ikke eksponerede drenge (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vandforsyning eller jordtype	Antal drenge med kryptorkisme / raske	Odds-ratio	95% konfidensinterval
Enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning tidligt i graviditeten	1659 / 119903	1,16	1,02-1,32
Første fødsel for hver kvinde. Enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning tidligt i graviditeten	1308 / 93145	1,16	1,00-1,35
Sand ifht lerjord*	1536 / 111435	0,95	0,86-1,06
Sand ifht lerjord**	218 / 13532	1,09	0,83-1,43

*Data fra GEUS' jordartskort (1:200.000).

**Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000).

Analyserne for drenge født med hypospadi viser ingen signifikante forskelle på risikoen blandt mødre med enkeltvand- og almen vandforsyning. Derimod er der en (ikke signifikant) tendens til, at mødre der bor ved enkeltvandforsyning har mindre risiko for at føde et dregebarn med denne misdannelse end kvinder ved almen vandforsyning. Ligeledes er der ingen forskel på, hvilken jordtype mødrene modtager vand fra i graviditeten. I disse analyser af hypospadi er andelen af syge lavere end for kryptorkisme, hvilket betyder at den statistiske styrke (chance for at finde effekt) er svagere (Tabel 10).

Tabel 10

Odds-ratioen for at føde et dregebarn med hypospadi hos kvinder, der har enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning i graviditeten og som modtager vand fra sand- i forhold til lerjordsområder. I beregningerne tages der højde for forskelle i fødselsvægt blandt de eksponerede og ikke eksponerede drenge (for yderligere detaljer henvises til bilag 1 og 2).

Vandforsyning eller jordtype	Antal drenge med hypospadi / raske	Odds-ratio	95% konfidensinterval
Enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning tidligt i graviditeten	285 / 119903	0,85	0,61-1,20
Første fødsel for hver kvinde. Enkeltvand- i forhold til almen vandforsyning tidligt i graviditeten	226 / 93145	0,81	0,55-1,21
Sand ifht lerjord*	270 / 111435	1,01	0,80-1,24
Sand ifht lerjord**	23 / 13532	1,14	0,49-2,65

*Data fra GEUS' jordartskort (1:200.000).

**Data fra GEUS' jordartskort (1:25.000).

6 Diskussion

I denne partielle økologiske registerundersøgelse blandt alle danskere bosiddende i landområder, fødte kvinder, der modtog vand fra en enkeltvandforsyning, hyppigere et drengebarn, hvis testikler ikke var sunket ned i pungen ved fødslen i forhold til kvinder, der modtog vand fra en almen vandforsyning. Der var ingen forskel på antallet af fødte drengebørn med misdannelser i penis blandt kvinder med enkeltvand- og almen vandforsyning. Ligeledes havde kvinder med enkeltvandforsyning ikke hyppigere brystkræft eller kræft i æggestokkene og mænd med enkeltvandforsyning ikke hyppigere kræft i blærehalskirtlen i forhold til kvinder og mænd med almen vandforsyning. Kvinder, der boede i områder med leret jordbund, havde hyppigere brystkræft og kræft i æggestokkene i forhold til kvinder, der boede i områder med sand jordbund, ligegyldigt om de havde enkeltvand- eller almen vandforsyning, kun resultaterne for brystkræft var statistisk signifikante. Kvinder, der i graviditeten boede i områder med lerjord, havde ligeledes en ikke statistisk signifikant forøget forekomst af fødte drenge med manglende nedsynkning af testiklerne i forhold til kvinder, der boede i sandede jordområder. Da undersøgelsen er partiel økologisk og ikke indeholder individbaserede oplysninger om eksponering, er det ikke muligt at konkludere noget om årsagssammenhænge. Det har f.eks. ikke været muligt, at tage højde for forskelle i social status og erhverv mellem personer med enkeltvandsforsyning og almen vandforsyning. Ligeledes er der problemer med kvaliteten af de anvendte registre, der i det efterfølgende vil uddybes. Undersøgelsen kan derfor kun give mistanke om en mulig sammenhæng, der skal undersøges nærmere i et til formålet mere egnet undersøgelsesdesign.

Projektets formål var også at vurdere kvaliteten af de anvendte registre samt at prøve at sammenkøre disse. Dette var muligt på trods af problemer, der i det følgende vil diskuteres. Projektgruppen har derfor på baggrund af erfaringer med projektet beskrevet styrker og svagheder ved de anvendte registre og giver en opskrift på, hvordan udtræk fra de enkelte registre kan gennemføres.

6.1 Sammenligning med eksisterende litteratur

Undersøgelsen er en registerundersøgelse og vandforsyning og jordbundsforhold er brugt som mål for eksponering, idet det antages, at enkeltvandforsyning og leret undergrund medfører en forøget risiko for pesticidrester i drikkevandet og dermed en øget eksponering. Undersøgelsens fund stemmer overens med tidligere publicerede undersøgelser.

De fleste epidemiologiske undersøgelser om effekter af pesticider er baseret på erhvervsmæssig eksponering i små undersøgelsespopulationer. Resultaterne er divergerende, men flere tyder på en sammenhæng mellem pesticideksponering og udvikling af hormonrelaterede cancerformer, f.eks. prostatacancer (50-53), testikelcancer (54) og brystcancer (55;56). Desuden er der fundet øget risiko for udvikling af brystcancer blandt kvinder, som bor i områder forurenet med pesticider fra tidligere landbrugsdrift eller affaldsdepoter (57). I en nested case-control undersøgelse blev øget serumkoncentration af nogle organoklorpesticider fundet associeret med øget risiko for udvikling af

brystcancer (11). Ligeledes er der fundet øget serumkoncentration af organoklorforbindelser hos mødre til mænd, der har udviklet testikelcancer (58), i overensstemmelse med hypotesen om at testikelcancer skyldes eksponering for hormonforstyrrende stoffer i fostertilværelsen (13). En enkelt case-control undersøgelse tyder på øget risiko for ovarie-cancer hos kvinder eksponeret for triazin-herbicer (59). Phenoxy-syre herbicer er som samlet gruppe vurderet muligt cancerfremkaldende i mennesker (gruppe 2B) af WHO/IARC, idet eksponering er fundet associeret til øget forekomst af non-Hodgkins lymfom og blødvævssarkomer (15). En række undersøgelser indikerer at også andre pesticider kan øge risikoen for non-Hodgkins lymfom og leukæmi (60;61).

En lang række pesticider er fundet fosterskadende i forsøgsdyr, men der er få epidemiologiske undersøgelser på området. Resultaterne fra disse er modstridende, og det er ikke muligt at drage nogen konklusion om risikostørrelse ved bestemte eksponeringsforhold eller for bestemte pesticider. I en del af undersøgelserne sås øget risiko for dødfødsler, aborter og/eller medfødte misdannelser blandt kvinder, som arbejdede indenfor landbrug eller på anden vis var udsat for pesticider under graviditeten (29;62-64). En hollandsk undersøgelse fandt øget risiko for spina bifida (neuralrørsdefekt) hos børn født af kvinder, som havde arbejdet indenfor landbruget under deres graviditet (31). Dette fund bekræftiges af en norsk registerundersøgelse, hvor der udover spina bifida også sås øget risiko for hydrocephalus, ekstremitetsdeformiteter samt kryptorkisme og hypospadi, hvis forældrene havde arbejdet indenfor landbrug og gartneri (32).

Adskillige pesticider er fundet hormonforstyrrende i laboratorieundersøgelser baseret på pattedyrsceller og/eller forsøgsdyr (65-74), og udsættelse af drægtige dyr for hormonforstyrrende pesticider er påvist at kunne feminisere udviklingen af hanungerne og forårsage misdannelser i deres kønsorganer (75;76). Ligeledes er der mistanke om, at udsættelse af drengefostre for hormonforstyrrende stoffer kan øge risikoen for misdannelser i kønsorganerne i form af kryptorkisme og hypospadi (13). I overensstemmelse med dette er der i en dansk registerundersøgelse fundet øget forekomst af kryptorkisme hos sønner af gartneriansatte mødre (33), og dette fund bekræftes af en ny dansk kohorteundersøgelse af fynske gartnerarbejdere (Andersen et al., indsendt til publikation). Tilsvarende er der set øget risiko for kryptorkisme og hypospadi hos sønner af kvinder, som arbejder eller bor på landbrug (32;77) samt øget risiko for kryptorkidisme i landbrugsområder med intensiv pesticidanvendelse (78;79). Endelig er der fundet en sammenhæng mellem kryptorkisme og indholdet af persistente pesticider i modermælken (80). Litteraturen tyder således på, at den øgede forekomst af kryptorkisme hos sønner af kvinder med enkeltvandforsyning under graviditeten, som er fundet i nærværende studie kan være relateret til øget pesticideksponering fra drikkevandet. At vandforsyningstypen, og dermed eksponeringen, i begyndelsen af graviditeten har større betydning end eksponeringen omkring fødselstidspunktet stemmer også overens med den biologiske viden om differentiering og udvikling af kønsorganerne. Testiklerne dannes tidligt i graviditeten, og påvirkning af denne proces kan forstyrre testiklernes senere hormonproduktion som igen har betydning for blandt andet testiklernes nedsynkning og funktion (81).

En ny dansk registerundersøgelse fandt ingen øget risiko for kryptorkisme eller hypospadi blandt sønner af kvinder, der i graviditeten havde oplyst, at de arbejdede som gartnere eller landmænd. Undersøgelsen indeholdt dog ingen egentlig eksponeringsvurdering, og oplysninger om operation for disse lidelser

var ikke medtaget. Data fra en endnu ikke publiceret undersøgelse blandt fynske gartnere tyder på, at de kvinder, der havde været eksponeret for pesticider i graviditeten, havde øget risiko for at føde et drengbarn med kryptorkisme. Derudover havde eksponerede drengbørn mindre penislængde, mindre testikler og ændrede kønshormonniveauer. I denne undersøgelse blev de gravide gartnere interviewet tidligt i graviditeten, og deres oplysninger blev sammenholdt med oplysninger fra gartneriet om produktnavne. En erfaren toksikolog vurderede den enkelte gravide gartners eksponering, og alle nyfødte børn blev undersøgt af en erfaren børnelæge. Undersøgelsens resultater tyder derfor på, at der kan være en øget risiko for reproduktionsforstyrrelser blandt drengbørn af gartnere.

Som tidligere anført i afsnit 2.7 vil kosten normalt være langt den største eksponeringskilde for pesticider i den generelle befolkning. Selv ved pesticidniveauer omkring grænseværdien vil det samlede indtag af pesticider via drikkevandet være betydeligt under det estimerede indtag med kosten (82). Man kan derfor rejse det spørgsmål, om det er sandsynligt, at et lille ekstra bidrag fra drikkevandet kan have målbare sundhedseffekter. I den forbindelse må det pointeres, at pesticider udgør en divers samling af kemiske stoffer med vidt forskellige toksikologiske egenskaber, hvorfor det ikke kun er den kvantitative eksponering, som har betydning. Mens pesticidrester i kosten hovedsageligt udgøres af insekticider og fungicider, indeholder forurenet drikkevand helt overvejende herbicider. Mulige sundhedseffekter ved pesticideksponering fra de to kilder kan derfor ikke direkte sammenlignes, og pesticideksponeringen via kosten må desuden antages at være ensartet fordelt i befolkningen og ikke influeret af drikkevandskoncentrationen.

Relativt få pesticider er klassificeret som carcinogene. Blandt disse er herbicider tilhørende phenoxy- og triazingruppen, som begge blev fundet i de små enkeltvandforsyningsanlæg. Forbruget af begge disse grupper af herbicider har været faldende gennem årene, og flere af midlerne har været forbudt i en årrække. Det er derfor sandsynligt, at koncentrationen af disse i drikkevandet har været højere tidligere. Triaziner er af IARC klassificeret som mistænkt kræftfremkaldende på baggrund af dyreforsøg, hvor de især inducerer hormonafhængige kræftformer som brystkræft og testikelkræft (Leydig-celle tumorer). Epidemiologiske undersøgelser har været modstridende, men nogle tyder på en sammenhæng med blandt andet prostatakræft hos mennesker (83). Hverken BAM (det hyppigst fundne herbicid i drikkevandet) eller glyphosat er fundet kræftfremkaldende.

Kvinder udsat for hormonforstyrrende stoffer under graviditeten man medføre kryptorkisme og hypospadi hos deres drengbørn (13;84). Kun meget få herbicider er undersøgt for hormonforstyrrende effekter i dyreforsøg eller andre laboratorieundersøgelser, og deres potentiale for at forårsage hormonforstyrrende sundhedseffekter i mennesker kan derfor ikke vurderes. Kemiske stoffer kan virke hormonforstyrrende via en række forskellige mekanismer, som omfatter aktivering eller blokering af hormonreceptorer samt påvirkning af enzymer, der er involveret i syntese eller nedbrydning af de naturlige kønshormoner. Triaziner kan påvirke kønsudvikling i frøer (85), og i rotter påvirkede atrazin hormonniveauer, forsinkede pubertetsudviklingen i hanner (86) og forstyrrende ovariefunktionen i hunner (87). I grise påvirkede S-triazin ligeledes koncentrationen af kønshormon (88). Et phenoxy-herbicid indeholdende en blanding af 2,4-D og 4-amino-3,5,6-trichloropicolinsyre (picloram) medførte vedvarende vævsskader og nedsat vægt af testiklerne i rotter (89). Mænd, som havde et forhøjet indhold af 2,4-

D i urinen efter at havde sprøjtet med dette herbicid, havde øget serumkoncentration af luteiniserende hormon (LH), hvilket indikerer en hæmning af testosteronsyntesen. BAM eller glyphosat er ikke undersøgt for hormonforstyrrende effekter.

Selvom maternel eksponering via drikkevandet for triaziner, phenoxy-syrer eller eventuelle andre hormonforstyrrende herbicider næppe i sig selv vil kunne forårsage kryptorkisme eller hypospadi hos sønnerne, vil denne eksponering bidrage til den samlede eksponering for hormonforstyrrende stoffer. Flere nyere undersøgelser tyder på, at det netop er blandingseffekten ved den samlede komplekse eksponering for hormonforstyrrende stoffer, der udgør en risiko(90;91). Dette underbygges af endnu ikke publicerede resultater fra det EU-financerede forskningsprojekt EDEN, som netop har været omtalt i Ingeniøren (23. februar 2007) og dagspressen. Forsøgene viser, at når drægtige rotter udsættes for blandinger af fire stoffer i lave koncentrationer, som ikke enkeltvis giver nogen effekt, medfører blandingen i nogle tilfælde at op til 80% af hanungerne fødes med misdannede kønsorganer.

Selvom vi ikke med sikkerhed kan fastslå, at den øgede forekomst af kryptorkisme blandt sønner af kvinder, der har haft drikkevand fra små enkeltvandforsyningsanlæg skyldes pesticideksponering fra drikkevandet, kan det dog heller ikke udelukkes. Der er således brug for yderligere undersøgelser af hormonforstyrrende egenskaber for de pesticider, som findes i drikkevandsboringer med henblik på at kunne vurdere deres eventuelle bidrag til den samlede eksponering for hormonforstyrrende stoffer.

6.2 Undersøgelsens begrænsninger

Undersøgelsen er som anført en registerundersøgelse, en partiel økologisk undersøgelse, hvor bopælsadresse og jordbundsforhold er anvendt som markører for en formodet drikkevandseksponering for pesticider. Der er naturligvis begrænsninger ved denne type undersøgelse, idet ikke alle enkeltvandforsyninger er forurenede, og jordbundstype ikke nødvendigvis markerer en eksponering for pesticider. Ligeledes kan der være problemer med valg af egnet kontrolgruppe. Da undersøgelsen ikke har individbaserede oplysninger, er det ikke muligt at få oplysninger om andre eksponeringer og risikofaktorer for de undersøgte sygdomme. De undersøgte sygdomme er også registeroplyste med heraf følgende problemer. Desuden er der problemer med de enkelte registre. Dette vil blive diskuteret i det følgende.

6.2.1 Begrænsninger i udvælgelse af undersøgelsespopulationen

Undersøgelsespopulationen bestod af personer, der ifølge BBR registret havde enkeltvandforsyning fra 1986 og fremefter. Da enkeltvandforsyning næsten udelukkende findes i landområde, udvalgte en kontrolgruppe af personer, der havde almen vandforsyning men boede i landområde (dvs. udenfor byzone). Dette blev gjort for at sikre bedst mulig sammenlignelighed mellem grupperne, idet hyppigheden af især kræft varierer meget mellem land og by. Det er imidlertid svært at finde en egnet kontrolgruppe, da de fleste bopælsadresser er tilbudt almen vandforsyning, og det formentlig er forskelle i holdninger, økonomisk formåen, social klasse, erhverv og alder, der får personer til at fravælge almen vandforsyning. Det kan f.eks. være muligt, at flere med enkeltvandforsyning har lavere social status og evt. samtidig er erhvervsmæssigt eksponeret ved arbejde i landbrug, faktorer der kan have

direkte betydning for sygdomsforekomsten. Disse forhold kan ligeledes have betydning for sundhedsadfærd og dermed sygdomsforekomsten. Derfor er befolkninger med enkeltvand- og almen vandforsyning formentlig ikke helt sammenlignelige.

Undersøgelsespopulationen blev valgt ud fra bopælsadresse og vandforsyning. Ved at koble CPR numrene til Sundhedsstyrelsens registre blev personer med en eller flere af de undersøgte sygdomme identificeret. I undersøgelsen fandtes imidlertid kun oplysninger om sygdomme hos de personer, der boede i landområde (med eller uden enkeltvandforsyning) på diagnosetidspunktet. Det betyder, at personer, der har boet på landet men er flyttet til byen, inden de får deres sygdom, ikke inkluderes i materialet. Dette medfører, at det ikke var muligt at undersøge vandforsyningens betydning for testikelkræft, der er en sygdom, der rammer unge mænd. Mange af disse har formentlig boet i landområde, men et flyttet til byen for at få en uddannelse og bor derfor udenfor undersøgelsesområdet ved diagnosetidspunktet. Der var derfor meget få tilfælde af testikelkræft i undersøgelsespopulationen. Ligeledes kan personer i en årrække have haft enkeltvandforsyning, men på undersøgelsestidspunktet været overgået til almen vandforsyning og derved blive klassificeret som ueksponerede på trods af, at de måske har været eksponerede igennem en lang årrække. Dette vil dog medføre en klassificering af eksponerede som ueksponerede og dermed underestimere en eventuel effekts af enkeltvandforsyning.

6.2.2 Begrænsninger i eksponeringsmåling

Som anført i kapitel 2 har en undersøgelse af 628 enkeltvandforsyninger vist, at en stor del af disse havde pesticidniveauer, der oversteg grænseværdien. Da der ikke er kontrol med disse anlæg, er sandsynligheden for, at de er forurenet med pesticider større end almene vandforsyningsanlæg, der er underlagt kontrol. Ligeledes peger undersøgelser på, at der langt hyppigere er pesticidrester i grundvandet i områder, hvor jordbunden er leret i forhold til sandjordsområder (se kapitel 2). Det er dog langt fra alle enkeltvandforsyninger og ikke alle områder med lerjord, hvor drikkevandet indeholder pesticidrester, og nogle boringer kan indeholde langt højere koncentrationer end andre. Undersøgelsen har derfor klassificeret nogle personer som værende eksponeret på baggrund af deres bopælsadresse, selvom disse rent faktisk ikke har været udsat for pesticider. Denne fejlklassificering er formentlig ikke differentieret, da den ikke afhænger af de undersøgte sygdomme. Fejlen vil derfor sandsynligvis undervurdere effekten af pesticideksponeringen. Resultaterne vil derfor være mod nul-hypotesen, dvs. undervurdere en eventuel effekt af pesticider i drikkevandet.

Der er i undersøgelsen ikke individbaserede oplysninger om eksponeringen (drikkevand), og bopælsadresse er anvendt som markør for denne eksponering. Der er imidlertid stor forskel på, hvor meget vand enkeltpersoner drikker, og hvor meget de opholder sig på bopælsadressen. Nogle personer vil måske ikke bo på den opgivne adresse eller vil måske arbejde væk fra adressen i længere perioder, hvorimod andre vil opholde sig på adressen og drikke vandet hele tiden. Nogle personer med enkeltvandforsyning vil derfor ikke drikke vandet og således ikke være eksponerede, mens andre vil drikke meget vand og dermed kunne være højt eksponerede. I registerundersøgelser som denne, uden individbaserede oplysninger om vaner, vil eksponeringen altid kunne være misklassificeret. Misklassifikationen er ofte ikke differentieret, da den formentlig ikke er afhængig af de sygdomme, der undersøges, men det er umuligt at forudsige størrelsen og retningen af en misklassifikation som denne,

der altså både kan medføre en over- og undervurdering af de fundne sammenhænge.

I undersøgelsen af brystkræft, kræft i æggestokkene og i blærehalskirtlen findes kun oplysninger om bopælsadresse tilbage til 1986, det er derfor ikke muligt at studere længerevarende eksponeringer. Kræft udvikles over mange år. Derfor er det vanskeligt kun at benytte bopælsadresse som markør for en eksponering, og analyserne er derfor behæftet med stor usikkerhed. I analyserne er der ikke taget højde for eksponerings længde, og hvad der i epidemiologi defineres som lag-time, dvs. den tid, der går fra eksponeringen ophører, til sygdommen opstår. I analyserne er eksponeringen medregnet frem til diagnosticering af sygdom. Det ville have været muligt at lave analyser med forskellige scenarier for tid fra ophør af eksponering til sygdom, men grundet forsinkelserne i indhentningen af data blev disse analyser ikke foretaget.

Det var i undersøgelsen muligt at se på personer, der flyttede fra enkeltvand- til almen vandforsyning og omvendt. Blandt gravide kvinder var det enkeltvandforsyning tidligt i forhold til sent i graviditeten, der havde størst betydning for at få en søn med manglende nedsynkning af testiklerne. Testiklerne dannes tidligt i graviditeten, og nedsynkningen forgår dels tidligt og dels sidst i graviditeten. Derfor kan de observerede resultater understøttes biologisk. Ved cancer undersøgelserne blev betydningen af flytning mellem enkeltvand- og almen vandforsyning ikke undersøgt, da lag-time formentlig er af stor betydning, og en flytning først vil ændre risikoen for cancer flere år senere.

6.2.3 Begrænsninger i måling af sygdom

I denne undersøgelse blev følgende sygdomme undersøgt; brystkræft, kræft i æggestokkene, kræft i blærehalskirtlen, manglende nedsynkning af testiklerne og penismisdannelse. Oplysninger om kræftsygdommene kom fra Cancerregistret, der er kendt for sin høje validitet (se afsnit 5.2.8.). Cancerdiagnoserne er derfor validerede og 95% sikre. Cancer i blærehalsen er dog en sygdom, der er underdiagnosticeret, og hvor anvendelsen af en ny serum biomarkør (PSA) har ændret diagnostisk og behandlingsmæssig praksis dramatisk i de sidste år. Dette betyder, at langt flere tilfælde diagnosticeres nu end tidligere. Der er dog formentlig fortsat formentlig en del mænd med uopdaget kræft i blærehalskirtlen. Lignende forhold gør sig gældende for brystkræft, hvor screeningsprogrammer har øget forekomsten. Screeningsprogrammerne har dog ikke været iværksat i alle amter. Dette har kun betydning for undersøgelsens resultater, hvis diagnosticeringen er forskellig blandt personer med enkeltvand- og almen vandforsyning. Det er ikke utænkeligt, at noget sådant er tilfældet, det er tænkeligt, at personer med enkeltvandforsyning har en anden sundhedsadfærd og lægesøgningsmønster end personer med almen vandforsyning, hvilket kan påvirke diagnosticeringen af cancer.

Sundhedspersonalet på hospitalerne undersøger alle nyfødte børn inden udskrivelsen fra hospitalet og medfødte misdannelser indberettes til Misdannelsesregistret (nu Landspatientregistret). Manglende nedsynkning af testiklerne er imidlertid en diagnose, der er vanskelig at stille af uerfarne undersøgere, da testiklerne ofte spontant smutter op. Ligeledes kan mindre penismisdannelser først opdages, når for huden kan trækkes tilbage. Det er derfor diagnoser, der er underrapporteret i registre (92). En ny dansk kohorteundersøgelse blandt mere end 1000 nyfødte drengebørn undersøgte

forekomsten af kryptorkisme og hypospadi (93). Undersøgerne var uddannede og metoderne standardiserede, og hyppigheden af disse lidelser var langt højere end rapporteret i registerundersøgelser. Dette kan påvirke undersøgelsens resultater, hvis diagnosticeringen er forskellig blandt nyfødte med enkeltvand- og almen vandforsyning, hvilket ikke kan udelukkes (se ovenfor).

6.2.4 Begrænsninger i oplysninger om andre risikofaktorer

Da undersøgelsen ikke anvender individbaserede oplysninger, er det ikke muligt at tage højde for konfoundere, der er selvstændige risikofaktorer for de undersøgte sygdomme skævt fordelt mellem eksponerede og ikke eksponerede individer. Der er mange tænkelige konfoundere for de enkelte undersøgte sygdomme for brystkræft f.eks. genetiske faktorer, alder ved første fødsel, amning, antallet af fødsler, og hormonbehandling i overgangsalderen. I undersøgelsen var det kun muligt at tage højde for forskelle i alder mellem eksponerede og ikke eksponerede. For de medfødte misdannelser i de mandlige reproduktionsorganer er der ikke så mange kendte risikofaktorer, men blandt andet infertilitet og hormonbehandling har været foreslåede risikofaktorer. Der blev kun taget højde for fødselsvægt i analyserne. Dette medfører naturligvis, at undersøgelsens fund skal fortolkes forsigtigt, og en undersøgelse som denne kan ikke drage konklusioner om årsagsforhold, men derimod generere hypoteser, der kan testes i undersøgelser med individbaserede oplysninger.

Der kan ligeledes være store sociale forskelle mellem personer med enkeltvandforsyning og almen vandforsyning, oplysninger som det ikke var muligt for at tage højde for i denne undersøgelse. Der blev oprindeligt indhentet oplysninger om social status, men disse kunne ikke anvendes på individniveau. Ligeledes valgtes kontrolgruppen, som personer bosiddende i landområder, dvs. i de samme områder som personerne med enkeltvandforsyning. Det kan dog ikke udelukkes, at personer med enkeltvandsforsyning alligevel adskiller sig fra de øvrige. De kan f.eks. være erhvervsmæssigt eksponerede (hyppigere arbejde som landmænd), have lavere husstandsindkomst osv.

Undersøgelsen fandt forskelle i sygdomsforekomst mellem personer, der boede i sandede og lerede jordområder. Der er i Danmark geografisk forskel på økonomisk velstand, en forskel der historisk har været knyttet til jordbundstype. Det kan derfor ikke udelukkes, at de fundne forskelle mellem beboere på ler og sandjord skyldtes økonomiske forskelle imellem beboere på sand og lerjord. Ligeledes er der forskel på radoneksponering fra undergrunden relateret til jordbundsforhold. Disse kan også medvirke til at forklare de fundne forskelle i cancerforekomsten.

6.2.5 Begrænsninger ved brug af BBR og GEUS registre

Kontrollen med drikkevandets kvalitet reguleres Vandforsyningsloven og mere specifikt af bekendtgørelse 1664 af 14/12 2006, hvori hyppigheden af prøvetagning på indvindingsanlæg af forskellig størrelse fastlægges, og den årlige indberetning af analyseresultaterne foregår til GEUS. I dette projekt er interessen specielt for vandkvaliteten på små enkeltvandsanlæg, dvs. anlæg, der forsyner mellem 1 og 9 husstande. For disse anlæg er det ifølge bekendtgørelsen tilstrækkeligt med en "forenklet kontrol" (dvs. kun analyse af de 8 parametre: udseende/lugt, ledningsevne, nitrat, totalt fosfor, pH, coliforme bakterier, E. coli og kimtal ved 22 C). Bekendtgørelsen fastlægger

ingen analysehyppighed for disse anlæg – det overlades til kommunalbestyrelsen. Det er dog normal praksis, at der skal tages en prøve hver 5. år. Mens der for større almene vandværker føres jævnlig kontrol med den faktiske analysehyppighed (ud over den egentlige kontrol med selve vandkvaliteten), er der ikke den samme kontrol med antallet af modtagne analyser for de små enkeltvandsanlæg.

Resultatet er, at den centrale database indeholder langt færre analyser fra disse anlæg, end hvad der kunne forventes. Og vurderingen af, hvad der kan forventes af disse analyser, hviler på et usikkert grundlag. Den manglende opmærksomhed på dataindberetning for de små enkeltvandsanlæg betyder også, at det ikke har været muligt at vurdere, hvor mange af disse anlæg, der eksisterer på landsplan. Den enkelte kommune har naturligvis overblik over de eksisterende små enkeltvandsanlæg, men disse oplysninger er ikke systematisk blevet videregivet ved den årlige dataindberetning.

BBR registrerer samtidig kun nuværende adresse, og det er derfor ikke muligt, at få historiske oplysninger om vandforsyning. De eksisterende tal bygger i vid udstrækning på BBR-registret, der bl.a. registrerer den enkelte ejendoms vandforsyningsforhold. Som nævnt i kapitel 2 er der p.t. ca. 71.000 ejendomme, der i BBR er registreret som havende egen enkeltvandforsyning. Det reelle tal er sandsynligvis lavere, da det må formodes, at ikke alle kommuner holder BBR ajourført. Samtidig er den generelle tendens, at der bliver færre og færre af disse anlæg. Desuden må det antages, at en del ejendomme bevarer det enkeltvandsanlæg til andre formål end drikkevandsforsyning, selv efter en tilslutning til en almen vandforsyning.

Hvis det antages, at der er 50.000 aktive små enkeltvandsanlæg, sammenholdt med at der skal tages en vandprøve hver 5. år, skulle det altså forventes, at ca. 10.000 vandprøver blev indberettet årligt med anlægstypen V95 (enkel vandforsyning 1-2 husstande) og V03 (enkel vandforsyning 3-9 husstande). I virkeligheden har der været følgende antal indberetninger fra de sidste 5 år (tabel 11).

Tabel 11

Antal indberettede prøver (registreret som rentvandsprøver tilknyttet et anlæg) fra små enkeltvandsanlæg

År	Antal prøver
2000	258
2001	239
2002	1528 (628 undersøgt af GEUS)
2003	999
2004	1329

De i alt 9172 prøver fra små enkeltvandsanlæg, der findes i GEUS's Jupiter database, stammer fra kun 709 forskellige anlæg. Og 42 % af prøverne er kun en forenklet kontrol. Samlet er der meget få anvendelige data i Jupiter-databasen for disse anlæg fra den årlige indberetning fra amterne

I dette projekt undersøges sammenhæng mellem hyppigheden af forskellige sygdomme og anvendelsen af vand fra små enkeltvandsanlæg. Ideelt er det ikke kun vandforsyningstypen, der skal inddrages, men også den konkrete vandkvalitet, som den fremgår af de analyser, der er udført på vand fra den aktuelle adresse. Som det fremgår af ovenstående, kan der kun for en ganske lille del af adresserne findes en matchende analyse. Med denne type anlæg er problemet løst, der eksisterer for adresser tilknyttet almene vandværker - nemlig at der ikke findes operationelle landsdækkende oplysninger om de

enkelte vandværkers forsyningsområde. For de små enkeltvandsanlæg ligger det i sagens natur, at adressepunkt og anlægsbeliggenhed er nærmest sammenfaldende. Men projektgruppen har ikke haft adgang til de analyser, der findes af vandkvaliteten.

Da projektgruppen således var afskåret fra at foretage den mest oplagte registersammenkøring, blev der i stedet taget udgangspunkt i den detaljerede undersøgelse af 628 små enkeltvandsanlæg, der blev udført af GEUS i samarbejde Miljøstyrelse og udvalgte amter. Som beskrevet i kapitel 2 fandtes en forhøjet forekomst af pesticider i anlæg beliggende på lerjord i forhold til anlæg beliggende på sandjord. Jordartstypen er her bestemt ud fra en sammenkøring med GEUS's digitale jordartskort, hvor et digitalt GIS-dataset med de enkelte jordartspolygoner kan indgå i en rumlig sammenknytning, så der v.h.a. GIS-systemets faciliteter kan laves en sammenknytning mellem indvindingsanlæggets koordinater og den jordartspolygon, hvori de er placeret. På samme måde som jordartstypen er blevet tildelt de 628 anlæg fra den specielle undersøgelse, kan der tilknyttes en jordartstype til alle de adressepunkter, der ifølge BBR-registret har et lille enkeltvandsanlæg.

Der arbejdes i denne undersøgelse med alle de adresser i landzonen, der ifølge BBR er tilknyttet et alment vandværk (som sammenligningsgrundlag), og alle landzone-adresser er tildelt en forenklet jordartstype. Udgangspunktet har været 727.334 adresse-koordinater; 85 % af disse kan tildeles en jordart fra Jordartskort 1:25.000. De resterende tildeles jordartstype fra Jordartskort 1:200.000. Fordelingen af den forenkledede jordartstype bliver som følger (tabel 12).

Tabel 12
Fordeling af landzone-adresser på forenklet jordartstype

Jordartstype	Antal	%
Sandet/gruset	358.385	49
Moræneler	287.482	40
Andet	62.839	8
Kan ikke bestemmes	18.628	3

De ca. 18.000, som ikke er tildelt jordartstype, er adressepunkter, der ikke er angivet med en eksakt koordinat, men blot med en 1x1km kvadratnet angivelse.

6.2.6 Begrænsninger ved brug af Sundhedsstyrelsens registre

Grundet udtrækkets kompleksitet og størrelse var sagsbehandlingstiden i Sundhedsstyrelsen lang, da den også involverede Datatilsynet og Det Lægelige Råd. Dette medførte forsinkelser i den oprindelige tidsplan, der gjorde det vanskeligt at udføre de i projektbeskrivelsen foreslåede analyser. Cancerregistret var veldokumenteret og anvendte ICD 7 klassifikation, der er velbeskrevet. Derimod har misdannelsesregistret benyttet sig af en egen klassifikation, som er langt mere detaljeret end ICD koderne, hvilket er ønskeligt. Denne har dog ikke været tilgængelig på nettet, og projektgruppen har ikke haft kendskab til denne, hvilket har forsinket udtrækket, da projektgruppen skulle definere de ønskede diagnoser to gange.

Fødselsregisterets registrering af fødselsdato har vist sig at være anderledes end forventet, idet dødfødte ikke automatisk får tilknyttet fødselsdato. Da dødfødte derudover ikke får tildelt et CPR-nummer, kunne fødselsdatoen ikke

udledes af dette. Det var derfor nødvendigt at bede om et tillægsudtræk, hvori dødfødtes fødselsdato indgik.

Da Sundhedsstyrelsens registre dækker en lang årrække, er der naturligvis ændringer i kodningspraksis og dermed også i diagnosekoderne. Således anvendes der forskellige diagnosekoder for misdannelser og for operationer for disse i begyndelsen og slutningen af undersøgelsesperioden. Ligeledes registreres operationskoder i en anden kodeliste end de øvrige diagnosekoder. Dette har formentlig ikke den store betydning for undersøgelsens resultater, da der tages højde for kalenderår i analyserne og kvinder med enkeltvand- og almen vandforsyning formentlig kodes ens.

De tidsmæssige forsinkelser betød også, at undersøgelsens oprindelige formål måtte ændres og færre sygdomme kunne undersøges. Dette havde betydning for undersøgelsen konklusioner, specielt da det ikke var muligt at undersøge forekomsten af neurologiske sygdomme samt betydningen af længden af eksponeringen.

6.2.7 Tidsmæssige begrænsninger

Undersøgelsen havde oprindeligt flere arbejdshypoteser, hvilket nok var for ambitiøst i den korte tidsramme. Samtidig betød tidsmæssige forsinkelser i indhentning af data, at antallet af udfald som blev undersøgt i forhold til bopæl måtte reduceres. Dette har naturligvis betydning for undersøgelsens konklusioner. Det ville have været interessant at se på den samlede cancerforekomst hos beboere med enkeltvand- og almenforsyning, ligeledes ville forskelle i forekomsten af f.eks. lungekræft være en indikator for i hvor høj grad de to grupper var sammenlignelige. En forskel på forekomsten af lungekræft ville pege på, at den ene gruppe hyppigere indeholdt rygere, og at der derfor var sociale forskelle grupperne imellem. Ligeledes ville det være interessant at se på forekomsten af neurologiske sygdomme, da meget få tidligere undersøgelser har studeret disse i forhold til eksponering for potentielt hormonforstyrrende stoffer. Endelig betød de tidsmæssige forsinkelser, at det ikke var muligt at se på tidstrends i sygdomsforekomsten eller at se på længere og korterevarende eksponeringer, samt på personer, der flyttede i undersøgelsesperioden. Havde disse analyser været gennemført og antydte en dosis-respons sammenhæng samt en ændring af sygdomsforekomst ved adresseflytning, havde det naturligvis støttet og styrket de fundne resultater, selvom undersøgelsen er som påpeget økologisk og ikke kan drage endelige konklusioner om årsagssammenhænge.

7 Konklusion og anbefalinger

7.1 Konklusion

I denne partielle økologiske registerundersøgelse blandt alle danskere bosiddende i landområder, fødte kvinder, der modtog vand fra en enkeltvandforsyning, hyppigere et drengébarn, hvis testikler ikke var sunket ned i pungen ved fødslen i forhold til kvinder, der modtog vand fra en almen vandforsyning. Der var ingen forskel på antallet af fødte drengébørn med misdannelser i penis blandt kvinder med enkeltvand- og almen vandforsyning. Ligeledes havde kvinder med enkeltvandforsyning ikke hyppigere brystkræft eller kræft i æggestokkene og mænd med enkeltvandforsyning ikke hyppigere kræft i blærehalskirtlen i forhold til kvinder og mænd med almen vandforsyning. Kvinder, der boede i områder med leret jordbund, havde hyppigere brystkræft og kræft i æggestokkene i forhold til kvinder, der boede i områder med sand jordbund, ligegyldigt om de havde enkeltvand- eller almen vandforsyning, kun resultaterne for brystkræft var statistisk signifikante. Kvinder, der i graviditeten boede i områder med lerjord, havde ligeledes en ikke statistisk signifikant forøget forekomst af fødte drenge med manglende nedsynkning af testiklerne i forhold til kvinder, der boede i sandede jordområder. Da undersøgelsen er partiel økologisk og ikke indeholder individbaserede oplysninger om eksponering, er det ikke muligt at konkludere noget om årsagssammenhænge. Det har f.eks. ikke været muligt at tage højde for forskelle i social status og erhverv mellem personer med enkeltvandforsyning og almen vandforsyning. Ligeledes er der problemer med kvaliteten af de anvendte registre. Undersøgelsen kan derfor kun give mistanke om en mulig sammenhæng, der skal undersøges nærmere i et til formålet mere egnet undersøgelsesdesign.

Undersøgelsen peger dog på, at befolkningen med enkeltvandforsyning kan være udsat for pesticidrester, der muligvis kan påvirke deres helbred, hvilket understøtter tidligere undersøgelsers fund. Dog er koncentrationerne af pesticider i drikkevand små i forhold til andre eksponeringskilder f.eks. kostindtagelse. Det er dog formentlig andre pesticider, som befolkningen eksponeres for gennem drikkevand end igennem kosten.

Det kan diskuteres, om en undersøgelse af denne type overhovedet skulle have været igangsat, når dens konklusioner aldrig vil kunne anvendes i forebyggelse, da der er problemer med data og derved kan undersøgelsen aldrig komme med en brugbar konklusion. En del af projektets formål var dog også at sammenkoble registrene for at vurdere gennemførligheden og begrænsninger i registrene. Undersøgelsen har derved identificeret problemer og mangler i de anvendte registre, men har samtidig vist, at det var muligt at sammenkoble informationer fra registrene på trods af disse problemer. Ligeledes har projektet peget på disse problemer og forslået løsningsforslag.

7.2 Erfaringer til brug for indsamling af registerdata

Det er ved indsamling af registerdata vigtigt, at forskergruppen fuldstændig er klar over, hvordan udtrækkets udformning skal være, således at det kan kvalificeres. Der er derfor vigtigt præcist at anføre, hvilke variable der ønskes fra de enkelte registre og i hvilket format disse ønskes. Det er på et tidligt tidspunkt i projektet derfor vigtigt at bestille udtrækket, da der er sagsbehandlingstid især på udtræk fra Sundhedsstyrelsens registre. Det betyder, at forskere skal være opmærksomme på ikke at ansætte den dataansvarlige person, før udtrækket er leveret, hvilket kan være problematisk, da den person, der skal arbejde med data, således ikke er med til at bestille dem. Alternativt kan der søges ekstra midler til ansættelse af den dataansvarlige, også imens der ventes på udtrækket. Hvis der er brug for statistisk kvalificeret hjælp til den endelige dataanalyse, skal vedkommende involveres kortvarigt ved bestemmelse af udtrækkets udformning og derefter først igen i slutfasen.

7.3 anbefalinger

Det anbefales, at Sundhedsstyrelsen (inkl. Datatilsyn og Det Lægelige Råd) nedsætter deres sagsbehandlingstid, prisen på udtrækket kunne evt. øges, hvis det kan sænke sagsbehandlingstiden. Alternativt ville et tidsperspektiv for datalevering være ønskeligt allerede ved bestilling af udtrækket, så projektgruppen kan budgettere lønmidlerne. Ligeledes anbefales Sundhedsstyrelsen at dokumentere deres data bedre, især misdannelsesregisterets data var dårligt beskrevet.

Danmarks Statistik leverer udtræk af høj kvalitet med kort sagsbehandlingstid, men det var i dette projekt ikke muligt at anvende udtræk herfra, da Danmarks Statistik har en meget restriktiv udtrækspolitik. I denne fremgår det, at ingen individidentificerbare oplysninger må udleveres. Det betød, at det ikke var muligt at få oplyst social status, erhverv eller økonomiske forhold for undersøgelsespopulationen, oplysninger som kunne have styrket undersøgelsens fund.

Det må anbefales, at der opstilles klare regler og fastlægges procedurer, der sikrer en central opsamling af vandanalyser fra de små enkeltvandforsyninger. I forbindelse med kommunalreformen vil GEUS's Jupiter database blive den aktive database for kommunale og regionale myndigheder. Derved skulle eksisterende problemer med database-synkronisering og dataoverførsel forsvinde, men der skal stadig ske en ændring af de kommunale procedurer omkring registrering af disse vandanalyser, hvis der skal opnås et bedre landsdækkende overblik over kvaliteten af dette vand.

I forhold til anvendelse af relevante registre til samkøringsprojekter som dette, er det af overordentlig stor betydning at historiske personidentificerbare data gemmes, så den præcise eksponeringstid kan udregnes. I forbindelse med den kommunale sagsbehandling på bygge- og anlægsområdet opdateres BBR-registeret med nye, eller rettede data. På nuværende tidspunkt erstattes de oprindelige data og disse slettes. Herved mistes vigtig information. Derfor vil projektgruppen foreslå, at der i registeropbygningen af BBR-registeret indarbejdes procedurer for bevarelse af historiske oplysninger, tilsvarende som det på nuværende tidspunkt er gjort for CPR-registeret.

Projektgruppen har forståelsen af, at CPR registret i forbindelse med kommunesammenlægninger nu sletter historiske adressedata, det vil få katastrofale følger for registerforskning og vil umuliggøre udførelsen af et projekt som dette. Danmark har en enestående registrering, der muliggør registerforskning af høj international kvalitet, hvilket vil umuliggøres, hvis dette i værksættes. Det er derfor projektgruppens klare anbefaling, at historiske adressedata skal opbevares og ikke slettes.

Danmark har registerregistreringer, der muliggør registerforskning af international standard. De foreslåede forbedringer vil medvirke til at forbedre registersamkøringsprojekter indenfor miljø- og sundhedsområdet og derved muliggøre forskning af høj international standard.

8 Perspektivering

Undersøgelsen antydede en mulig sammenhæng mellem enkeltvandforsyning og forekomst af manglende nedsynkning af testiklerne hos nyfødte drengbørn. Ligeledes var der forskelle i sygdomsforekomst blandt beboere på sand og lerjord. Det er som tidligere anført ikke muligt at drage konklusioner om årsagssammenhænge i en undersøgelse af denne type. De fundne forskelle kan skyldes forskelle i økonomiske, sociale, livsstil og erhvervmæssige forhold, som det ikke var muligt at tage højde for i en registerundersøgelse af denne type. Det er derfor vigtigt at gennemføre undersøgelser, hvor der indhentes oplysninger om disse forhold. Der kunne f.eks. være tale om en case-control undersøgelse, hvor cancertilfælde identificeredes i Cancerregistret. Ved gennemgang af BBR kunne vandforsyningsforhold kortlægges og i CPR registret kunne nuværende adresse findes, så det var muligt at kontakte personerne og få uddybende oplysninger om andre forhold af betydning for sygdom.

Antallet af foretagne analyser måtte reduceres i forhold til det oprindelige formål i undersøgelsen, der oprindeligt nok var for ambitiøst, og grundet forsinkelser i indhentning af data. Det havde naturligvis konsekvenser for undersøgelsen og dens konklusioner, bl.a. kunne forskelle i forekomsten af flere sygdomme ikke undersøges, og det var ikke muligt at undersøge længden af eksponeringen eller forekomsten hos til- eller fraflyttere. Disse resultater kunne have forstærket undersøgelsens fund og dermed konklusioner. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på denne tidsfaktor, når fremtidige undersøgelser igangsættes. Således skal der søges fondsmidler til aflønning af databehandlere i ventetiden, ellers skal dette personale først ansættes, når dataudtrækket foreligger.

Danmark har enestående registre, der åbner mulighed for kvalificeret forskning af høj international standard. Forskning, der kun er mulig, i Skandinavien. Forskningen vanskeliggøres dog af praktiske og administrative forhold ved brug af disse registre, og det er derfor projektgruppens ønske, at disse forhold bedres, så registerforskningens vilkår forbedres.

9 Litteraturliste

- (1) Brüscher, W., Stockmarr, J., Platen-Hallermund, F., Kelstrup, N., and Rosenberg, P. Pesticidforurennet vand i små vandforsyninger. 2004.
- (2) Kjær KH, Houmark-Nielsen M, Richardt N. Ice-flow patterns and dispersal of erratics at the southwestern margin of the last Scandinavian Ice Sheet: signature of paleo-ice Streams. *Boreas* 2003;32:130-48.
- (3) Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003 September;60(9):634-42.
- (4) Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate* 1998 February 1;34(2):100-12.
- (5) Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 2003 April 20;104(4):458-61.
- (6) Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003 May 1;157(9):800-14.
- (7) Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999 April;41(4):279-88.
- (8) Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Laukkanen E, Hellyer D, Watterson A et al. Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. *Int J Occup Environ Health* 2002 October;8(4):346-53.
- (9) Dolapsakis G, Vlachonikolis IG, Varveris C, Tsatsakis AM. Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *Eur J Cancer* 2001 August;37(12):1531-6.
- (10) O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 2004 February;94(2):134-44.
- (11) Hoyer AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock JW, Hartvig HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;352:1816-20.
- (12) Hardell L, Van Bavel B, Lindstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkstrom H et al. Increased concentrations of polychlorinated

biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003 June;111(7):930-4.

- (13) Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 2002;57 Suppl 2:43.
- (14) Donna A, Crosignani P, Robutti F, Betta PG, Bocca R, Mariani N et al. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989 February;15(1):47-53.
- (15) IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of *IARC Monographs* Volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1987;Supplement 7.
- (16) Miligi L, Costantini AS, Bolejack V, Veraldi A, Benvenuti A, Nanni O et al. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med* 2003 December;44(6):627-36.
- (17) Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002 May;43(5):1043-9.
- (18) Di Monte DA, Lavasani M, Manning-Bog AB. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002 October;23(4-5):487-502.
- (19) Tuchsén F, Jensen AA. Agricultural work and the risk of Parkinson's disease in Denmark, 1981-1993 [In Process Citation]. *Scand J Work Environ Health* 2000 Aug;26(4):359-62 [MEDLINE record in process] 2000;26:359-62 [MEDLINE record i.
- (20) Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000 August;21(4):435-40.
- (21) Baldi I, Cantagrel A, Lebailly P, Tison F, Dubroca B, Chrysostome V, Dartigues JF, Brochard P. Association between Parkinson's disease and exposure to pesticides in southwestern France. *Neuroepidemiology* 2003 September;22(5):305-10.
- (22) Baldereschi M, Di Carlo A, Vanni P, Ghetti A, Carbonin P, Amaducci L, Inzitari D. Lifestyle-related risk factors for Parkinson's disease: a population-based study. *Acta Neurol Scand* 2003 October;108(4):239-44.
- (23) Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000 August;21(4):435-40.
- (24) Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J et al. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Neurology* 1990 August;40(8):1218-21.

- (25) Brooks BR. Risk factors in the early diagnosis of ALS: North American epidemiological studies. ALS CARE Study Group. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000 March;1 Suppl 1:S19-S26.
- (26) McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. Am J Epidemiol 1997 June 15;145(12):1076-88.
- (27) Crisostomo L, Molina VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. Int J Occup Environ Health 2002 July;8(3):232-42.
- (28) Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. Environ Health Perspect 2002 June;110 Suppl 3:441-9.
- (29) Nurminen T, Rantala K, Kurppa K, Holmberg PC. Agricultural work during pregnancy and selected structural malformations in Finland [see comments]. Epidemiology 1995;6(1):23-30.
- (30) Nurminen T. The epidemiologic study of birth defects and pesticides. Epidemiology 2001 March;12(2):145-6.
- (31) Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls FJM, Verbeek ALM. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida. Occup Environ Med 1996;53:80-6.
- (32) Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. Epidemiology 1997;8(5):537-44.
- (33) Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ Health Perspect 1998;106(12):793-6.
- (34) Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca I. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. Int J Androl 2006 July 4.
- (35) Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo, Espigares GM, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. Environ Health Perspect 1996 November;104(10):1090-5.
- (36) Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. Reprod Toxicol 2006 July;22(1):8-12.

- (37) Rademacher JJ, Young TB, Kanarek MS. Gastric cancer mortality and nitrate levels in Wisconsin drinking water. *Arch Environ Health* 1992 July;47(4):292-4.
- (38) Jacobsen P, Jensen OM. [Nitrate and gastric cancer]. *Ugeskr Laeger* 1985 April 22;147(17):1427-32.
- (39) Jensen OM. Nitrate in drinking water and cancer in northern Jutland, Denmark, with special reference to stomach cancer. *Ecotoxicol Environ Saf* 1982 June;6(3):258-67.
- (40) Gulis G, Czompolyova M, Cerhan JR. An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Trnava District, Slovakia. *Environ Res* 2002 March;88(3):182-7.
- (41) Ward MH, Mark SD, Cantor KP, Weisenburger DD, Correa Villasenor A, Zahm SH. Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology* 1996;7(5):465-71.
- (42) Steindorf K, Schlehofer B, Becher H, Hornig G, Wahrendorf J. Nitrate in drinking water. A case-control study on primary brain tumours with an embedded drinking water survey in Germany. *Int J Epidemiol* 1994 June;23(3):451-7.
- (43) Barrett JH, Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Forman D. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes Control* 1998 March;9(2):153-9.
- (44) Andersen JH, Poulsen ME. Results from the monitoring of pesticide residues in fruit and vegetables on the Danish market, 1998-99. *Food Addit Contam* 2001 October;18(10):906-31.
- (45) Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May;8(3):292-308.
- (46) O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 2004 February;94(2):134-44.
- (47) Nielsen E, Thorup I, Schnipper A, Hass U, Meyer O, Ladefoged O, Larsen JC, Østergaard G. Children and the unborn child: exposure and susceptibility to chemical substances - an evaluation. Denmark: The Institute of Food Safety and Toxicology, Danish Veterinary and Food Administration; 2001.
- (48) Goldman LR, Koduru S. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. *Environ Health Perspect* 2000 June;108 Suppl 3:443-8.
- (49) Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005 January;81(1):51-9.

- (50) Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003 September;60(9):634-42.
- (51) Dich J, Wiklund K. Prostate cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Prostate* 1998 February 1;34(2):100-12.
- (52) Settimi L, Masina A, Andrion A, Axelson O. Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *Int J Cancer* 2003 April 20;104(4):458-61.
- (53) Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol* 2003 May 1;157(9):800-14.
- (54) Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999 April;41(4):279-88.
- (55) Brophy JT, Keith MM, Gorey KM, Laukkanen E, Hellyer D, Watterson A, Reinhartz A, Gilbertson M. Occupational histories of cancer patients in a Canadian cancer treatment center and the generated hypothesis regarding breast cancer and farming. *Int J Occup Environ Health* 2002 October;8(4):346-53.
- (56) Dolapsakis G, Vlachonikolis IG, Varveris C, Tsatsakis AM. Mammographic findings and occupational exposure to pesticides currently in use on Crete. *Eur J Cancer* 2001 August;37(12):1531-6.
- (57) O'Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res* 2004 February;94(2):134-44.
- (58) Hardell L, Van Bavel B, Lindstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkstrom H, Starkhammar H, Eriksson M, Hallquist A, Kolmert T. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect* 2003 June;111(7):930-4.
- (59) Donna A, Crosignani P, Robutti F, Betta PG, Bocca R, Mariani N, Ferrario F, Fissi R, Berrino F. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. *Scand J Work Environ Health* 1989 February;15(1):47-53.
- (60) Miligi L, Costantini AS, Bolejack V, Veraldi A, Benvenuti A, Nanni O, Ramazzotti V, Tumino R, Stagnaro E, Rodella S, Fontana A, Vindigni C, Vineis P. Non-Hodgkin's lymphoma, leukemia, and exposures in agriculture: results from the Italian multicenter case-control study. *Am J Ind Med* 2003 December;44(6):627-36.
- (61) Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled

analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma* 2002 May;43(5):1043-9.

- (62) Crisostomo L, Molina VV. Pregnancy outcomes among farming households of Nueva Ecija with conventional pesticide use versus integrated pest management. *Int J Occup Environ Health* 2002 July;8(3):232-42.
- (63) Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002 June;110 Suppl 3:441-9.
- (64) Nurminen T. The epidemiologic study of birth defects and pesticides. *Epidemiology* 2001 March;12(2):145-6.
- (65) Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 February 15;179(1):1-12.
- (66) Vinggaard AM, Jacobsen H, Metzdorff SB, Andersen HR, Nellemann C. Antiandrogenic effects in short-term in vivo studies of the fungicide fenarimol. *Toxicology* 2005 February 1;207(1):21-34.
- (67) Andersen HR, Bonefeld-Jorgensen EC, Nielsen F, Jarfeldt K, Jayatissa MN, Vinggaard AM. Estrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide fenarimol. *Toxicol Lett* 2006 May 25;163(2):142-52.
- (68) Vinggaard AM, Hass U, Dalgaard M, Andersen HR, Bonefeld-Jorgensen E, Christiansen S, Laier P, Poulsen ME, McLachlan J, Main KM, Søeborg T, Foster P. Prochloraz: an imidazole fungicide with multiple mechanisms of action. *Int J Androl* 2006 February;29(1):186-92.
- (69) Kojima H, Katsura E, Takeuchi S, Niiyama K, Kobayashi K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using chinese hamster ovary cells. *Environ Health Perspect* 2004 April;112(5):524-31.
- (70) Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene, and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen-sensitive cells. *Environ Health Perspect* 1994;102(4):380-3.
- (71) Tamura H, Maness SC, Reischmann K, Dorman DC, Gray LE, Gaido KW. Androgen Receptor Antagonism by the Organophosphate Insecticide Fenitrothion. *Toxicol Sci* 2001 March;60(1):56-62.
- (72) Gray LE, Jr., Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during

sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999 January;15(1-2):94-118.

- (73) Lambright C, Ostby J, Bobseine K, Wilson V, Hotchkiss AK, Mann PC, Gray LE, Jr. Cellular and molecular mechanisms of action of linuron: An antiandrogenic herbicide that produces reproductive malformations in male rats. *Toxicol Sci* 2000;56(2):389-99.
- (74) Gray LE, Jr., Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999 January;15(1-2):48-64.
- (75) Gray LE, Jr., Ostby J, Monosson E, Kelce WR. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health* 1999 January;15(1-2):48-64.
- (76) Vinggaard AM, Christiansen S, Laier P, Poulsen ME, Breinholt V, Jarfelt K, Jacobsen H, Dalgaard M, Nellemann C, Hass U. Perinatal exposure to the fungicide prochloraz feminizes the male rat offspring. *Toxicol Sci* 2005 March 23.
- (77) Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca, I. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl* 2006 July 4.
- (78) Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Noguera-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo, Espigares GM, Olea N, Lardelli-Claret P. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 1996 November;104(10):1090-5.
- (79) Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà-Talamanca, I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol* 2006 July;22(1):8-12.
- (80) Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006 July;114(7):1133-8.
- (81) Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 March;20(1):91-110.
- (82) Andersen JH, Poulsen ME. Results from the monitoring of pesticide residues in fruit and vegetables on the Danish market, 1998-99. *Food Addit Contam* 2001 October;18(10):906-31.
- (83) Nørhede P, Nielsen E, Ladefoged O, Meyer O. Evaluation of health hazards by exposure to Triazines and degradation products. 2004.

Miljøstyrelsen.
Ref Type: Generic

- (84) Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *BMJ* 2004 February 21;328(7437):447-51.
- (85) Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA, Vonk A. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 April 16;99(8):5476-80.
- (86) Stoker TE, Laws SC, Guidici DL, Cooper RL. The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicol Sci* 2000 November;58(1):50-9.
- (87) Cooper RL, Stoker TE, Goldman JM, Parrish MB, Tyrey L. Effect of atrazine on ovarian function in the rat. *Reprod Toxicol* 1996;10:257-64.
- (88) Gojmerac T, Uremovic M, Uremovic Z, Curic S, Bilandzic N. Reproductive disturbance caused by an S-triazine herbicide in pigs. *Acta Vet Hung* 1999;47:129-35.
- (89) Oakes DJ, Webster WS, Brown-Woodman PD, Ritchie HE. Testicular changes induced by chronic exposure to the herbicide formulation, Tordon 75D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid and picloram) in rats. *Reprod Toxicol* 2002 May;16(3):281-9.
- (90) Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. Something from "nothing"--eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol* 2002 April 15;36(8):1751-6.
- (91) Rajapakse N, Silva E, Kortenkamp A. Combining xenoestrogens at levels below individual no-observed-effect concentrations dramatically enhances steroid hormone action. *Environ Health Perspect* 2002 September;110(9):917-21.
- (92) Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001 May;7(3):282-6.
- (93) Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004 April 17;363(9417):1264-9.